(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119677748 A
(43)申请公布日 2025.03.21

(21)申请号 202380057789.1

(22)申请日 2023.06.13

(30)优先权数据
63/352,192 2022.06.14 US
63/438,703 2023.01.12 US
63/459,551 2023.04.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.02.05

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/025200 2023.06.13

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/244604 EN 2023.12.21

(71)申请人 米拉蒂治疗股份有限公司
地址 美国新泽西州

(72)发明人 王晓仑 A·伊韦塔克 S·库利克 J·D·劳森 M·A·马克斯 C·R·史密斯

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
C07D 487/06(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书66页 说明书607页

(54)发明名称

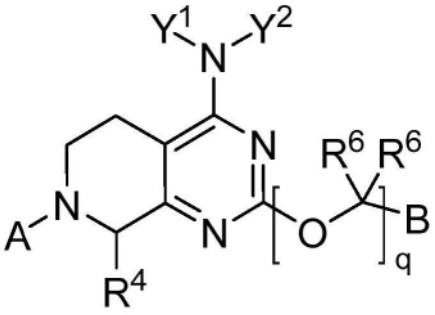
氢吡啶并嘧啶泛KRas抑制剂

(57)摘要

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

CN 119677748 A

1.一种具有式(I)的化合物：

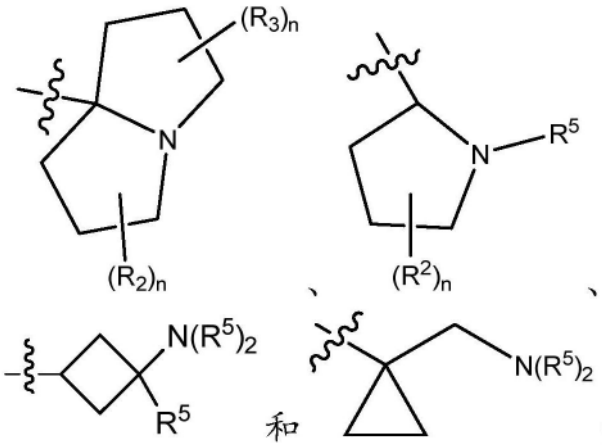


式 (I)

或其药学上可接受的盐,其中：

A是芳基或杂芳基,其中该芳基或该杂芳基可选地被1-4个R^1取代；

B选自：

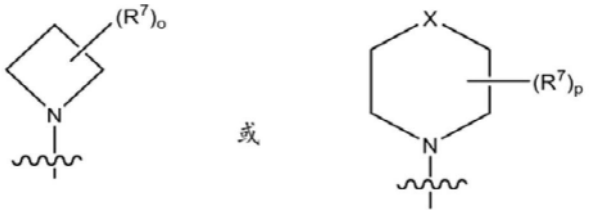


；

Y^1是可选地被1-4个R^8取代的L-氢、羟基、卤素、可选地被1-4个R^9取代的L-C3-C6环烷基、可选地被1-4个R^9取代的L-$S(O)_2N(R^5)_2$、可选地被1-4个R^8取代的L-杂芳基、可选地被1-4个R^8取代的L-芳基、和被1-2个氧代基(=O)或含氧代基的取代基取代并且可选地进一步被1-2个杂芳基-R^8或R^8取代的L-杂环；

Y^2是氢或C1-C4烷基；

或者Y^1和Y^2连接形成：



其中X选自:键、-S-、-O-、键合到稠环上的-N<、$-CH_2-$、$-CH_2-NH-$、$-CH_2-NH-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$、-O-CH_2-和-S-CH_2-；

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

被卤素或C1-C3烷基取代;

每个R^2独立地是氢、羟基、卤素、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羟基烷基、HC(=O)-、-OC(O)N$(R^5)_2$、-CH_2OC(O)N$(R^5)_2$、-CH_2NR^5-SO_2-N$(R^5)_2$、-CO_2R^5、-$CO_2N(R^5)_2$、=CH_2、=CHR^{11}或=C$(R^{11})_2$;

每个R^3独立地是氢、羟基、卤素、L-C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羟基烷基、HC(=O)-、-OC(O)N$(R^5)_2$、-CH_2OC(O)N$(R^5)_2$、-CH_2NR^5-SO_2-N$(R^5)_2$、-CO_2R^5、-$CO_2N(R^5)_2$、=CH_2、=CHR^{11}或=C$(R^{11})_2$;

其中R^2和R^3中的至少一个是=CH_2、=CHR^{11}或=C$(R^{11})_2$;

R^4是氢、卤素或C1-C3烷基;

每个R^5独立地是氢、环丙基或C1-C3烷基;

每个R^6独立地是氢、羟基、C1-C4羟基烷基或杂芳基,或者两个R^6连接形成C3-C6环烷基或杂环;

每个R^7独立地是氢、C1-C3烷基、羟基、卤素、卤代-C1-C3烷基、二-卤代-C1-C3烷基、三-卤代-C1-C3烷基、-NH_2、-NH(C1-C3烷基)、-N(C1-C3烷基)$_2$、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)O(C1-C3烷基)、-O-CH_2-C(O)NH_2、L-C(O)NH_2、-C(O)NH(C1-C3烷基)、-NHC(O)(C1-C3烷基)、-C(O)N(C1-C3烷基)$_2$、-CN、芳基、二烷基氧化膦、-S(O)$_2$NH(CH_3)、砜、可选地被1-2个选自L-羟基、氧代基(=O)、C1-C3烷基和C3环烷基的取代基取代的L-杂环、或可选地被1-2个选自L-羟基、-NH_2、C1-C3烷基、C1-C3卤代烷基、C3环烷基、-C(O)NH(C3-C4环烷基)和-NHC(O)(C1-C3烷基)的取代基取代的L-杂芳基,

在同一原子上的两个R^7可选地连接形成选自C3-C6环烷基和杂环的螺环,其中所述螺环可选地被1-2个选自氧代基(=O)、卤素、羟基、C1-C3烷基和-O-(C1-C3烷基)的取代基取代,

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

非相邻原子上的两个R^7可选地连接形成1-2个碳桥;

每个R^8独立地是C1-C3烷基、L-羟基、卤素、卤代-C1-C3烷基、二-卤代-C1-C3烷基、三-卤代-C1-C3烷基、-N$(R^5)_2$、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OR^5、-C(O)B'、-C(OR^5)$(R^5)_2$、-(C1-C3烷基)C(O)N$(R^5)_2$、-C(O)N$(R^5)_2$、-C(O)N$(R^{10})_2$、-CN、L-L-杂芳基或L-杂环,各自可选地被C1-C3烷基、C1-C3卤代烷基、-CH2-S-CH3、-S(O)$_2NH_2$或-S(O)$_2$(C1-C3烷基)取代;

每个R^9独立地是C1-C3烷基、羟基、卤素、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)O(C1-C3烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C1-C3烷基)、-C(O)N(C1-C3烷基)$_2$、L-杂芳基或-CN,或者

两个R^9连接形成键或-S(O)$(CH_3)_2$;

每个R^{10}独立地是氢、C1-C3烷基、卤素、或与R^7或另一个R^{10}连接形成杂环;

每个R^{11}独立地是卤素;

每个L独立地是键、-C1-C4亚烷基-、-NR^5-、或-C(O)-;

每个n是0-3;

o是1-6;

p是1-8;并且

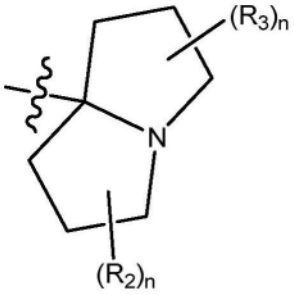
q是0-1。

2.如权利要求1所述的化合物或盐,其中,

q是1;

A是萘基;并且

B是:



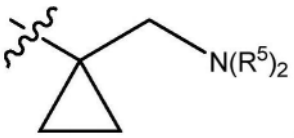
。

3.如权利要求1所述的化合物或盐,其中,

q是1;

A是萘基;并且

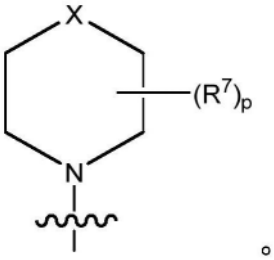
B是:



。

4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,Y^1是氢、羟基、卤素或可选地被1-4个R^8取代的L-杂芳基,并且Y^2是氢或C1-C4烷基。

5.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,Y^1和Y^2连接形成:



。

6.如权利要求5所述的化合物,其中,X是-CH2-NH-,并且两个R^7连接形成被1-4个R^8取代的稠合杂芳基环,其中一个R^8是$-C(O)N(R^{10})_2$。

7.如权利要求6所述的化合物,其中,该稠合杂芳基环是吡唑基,一个R^8是$-C(O)N(R^{10})_2$,并且一个R^8是卤素或C1-C3烷基。

8.如权利要求5所述的化合物,其中,X是键,并且两个R^7连接形成可选地被一个或两个氧代基取代的稠合杂环基环。

9.如权利要求5所述的化合物,其中,X是-CH2-,并且两个R^7连接形成被一个或两个氧代基取代的螺环杂环基环。

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

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

12.如权利要求11所述的化合物或盐,其中,所述卤素是氟。

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

14.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,一个R^2是C1-C4烷基。

15.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^2是卤素。

16.如权利要求15所述的化合物或盐,其中,所述卤素是氟。

17.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^2是羟基。

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

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

20.如权利要求19所述的化合物或盐,其中,所述卤素是氟。

21.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^2是$=CH_2$、$=CHR^{11}$或$=C(R^{11})_2$。

22.如权利要求21所述的化合物或盐,其中,R^{11}是F。

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

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

25.如权利要求24所述的化合物或盐,其中,R^{11}是F。

26.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,R^4是卤素。

27.如权利要求26所述的化合物或盐,其中,所述卤素是氟。

28.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^5是C1-C4烷基。

29.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^5是氢。

30.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,一个或两个R^6是氢或C1-C4烷基。

31.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,两个R^6连接形成C3-C6环烷基或杂环。

32.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,Y^1是L-C3-C6环烷基、L-杂芳基、L-芳基或L-杂环,其中L是键、C1-C4烷基、NH或N(C1-C3)烷基。

33.如权利要求32所述的化合物或盐,其中,Y^1是L-杂芳基。

34.如权利要求33所述的化合物或盐,其中,该杂芳基是噻丁环二氧化物、异噻唑烷二氧化物、咪唑并吡嗪、吡啶或嘧啶。

35.如权利要求32所述的化合物或盐,其中,Y^1是L-C3-C6环烷基。

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

37.如权利要求32所述的化合物或盐,其中,Y^1是L-杂环。

38.如权利要求37所述的化合物或盐,其中,该杂环是吡咯烷酮。

39.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,Y^2是氢。

40.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,Y^2是C1-C4烷基。

41.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^8是C1-C4烷基。

42.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^8是羟基或C1-C3烷基-羟基。

43.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,一个或两个R^8是氧代基(=O)。

44.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^8是芳基或杂芳基。

45.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^8是C(O)OH。

46.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^8是-C(O)NH_2、-C(O)NH(C1-C3烷基)或-C(O)N(C1-C3烷基)$_2$。

47.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^8是-NH_2、-NH(C1-C3烷基)、-N(C1-C3烷基)$_2$。

48.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^9是C1-C4烷基。

49.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^9是羟基或C1-C3烷基-羟基。

50.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,一个或两个R^9是氧代基(=O)。

51.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^9是芳基或杂芳基。

52.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^9是C(O)OH。

53.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^9是-C(O)NH_2、-C(O)NH(C1-C3烷基)或-C(O)N(C1-C3烷基)$_2$。

54.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,Y^1和Y^2连接形成哌啶、氮杂环庚烷、氮杂环辛烷、硫氮杂卓、二氮杂环庚烷、氧氮杂环庚烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、经由氮键合到稠环上的哌嗪、或硫代吗啉。

55.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,在同一原子上的两个R^7连接形成选自C3-C6环烷基和杂环的螺环,其中所述螺环可选地被一个或多个选自氧代基(=O)、卤素、羟基、C1-C3烷基和-O-(C1-C3烷基)的取代基取代。

56.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,在相邻原子上的两个R^7连接形成键或稠环,该稠环选自可选地被1-4个R^8取代的C3-C6环烷基;可选地被1-4个R^8取代的杂芳基;可选地被1-4个R^8取代的芳基和可选地被1-4个R^8取代的杂环。

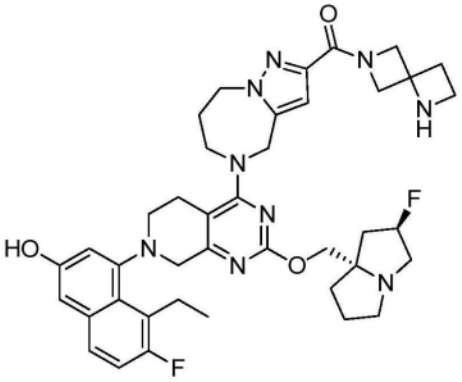
57.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,非相邻原子上的两个R^7连接形成1-2个碳桥。

58.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,一个R^{10}是氢、C1-C3烷基或卤素,并且另一个R^{10}与R^7连接形成杂环。

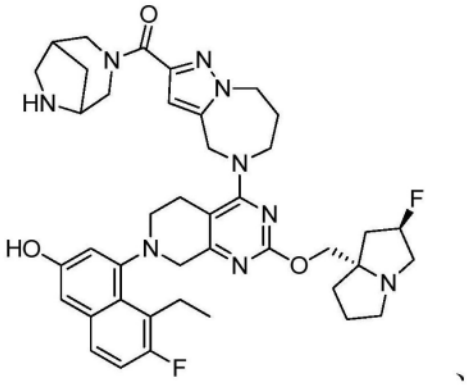
59.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,两个R^{10}连接形成杂环。

60.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或盐,其中,每个R^{10}独立地是氢、C1-C3烷基或卤素。

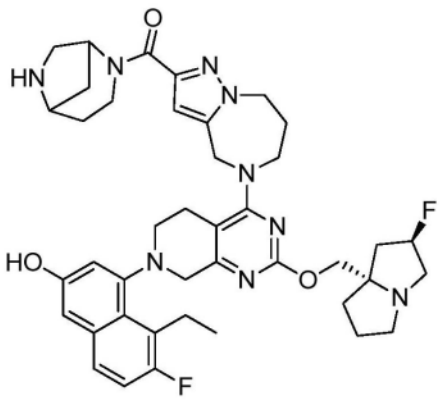
61.一种化合物,其选自:



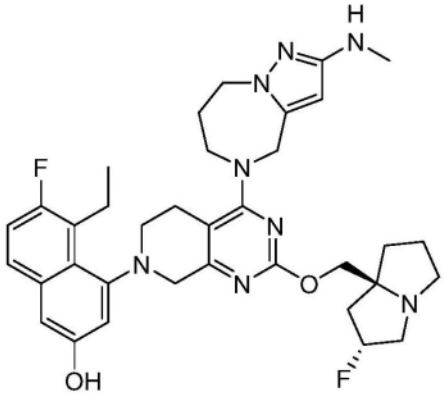
、



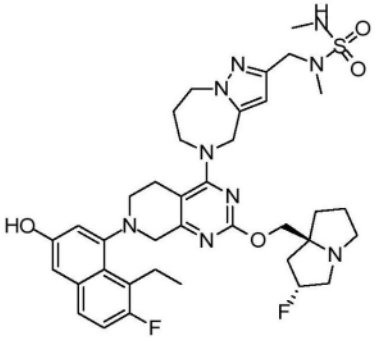
、



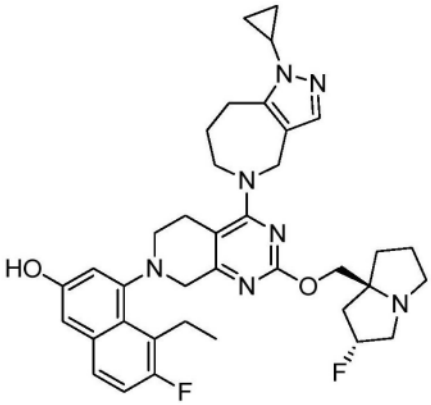
、



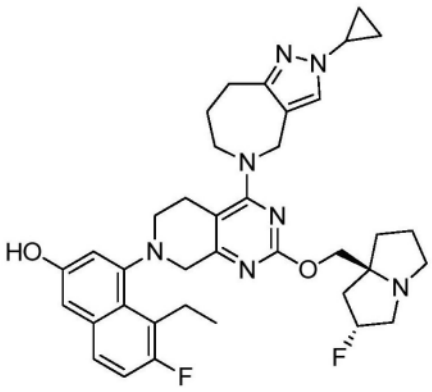
、



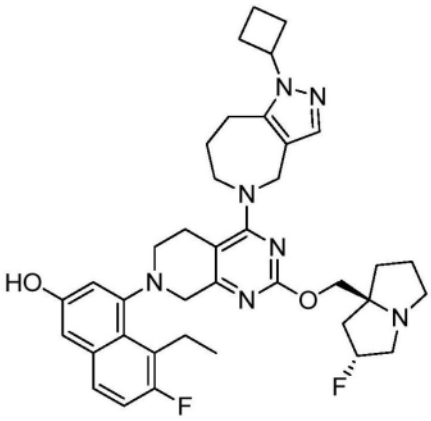
、



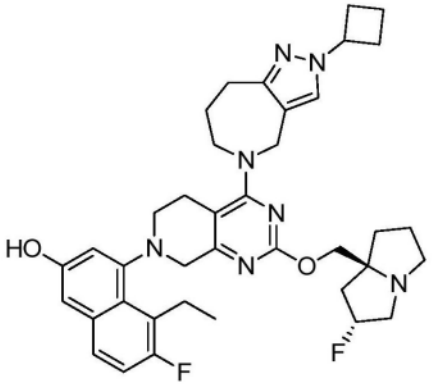
、



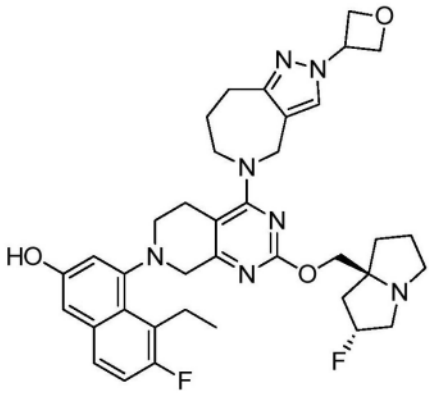
、



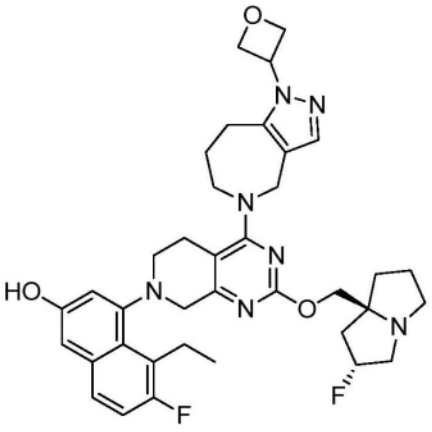
、

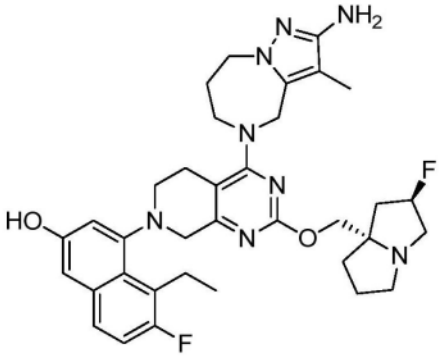


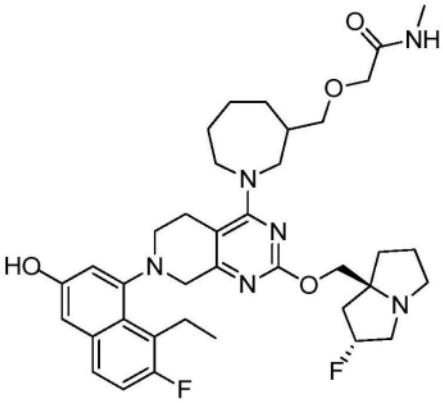
、

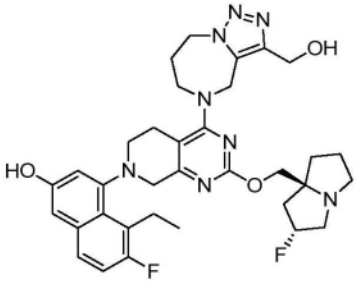


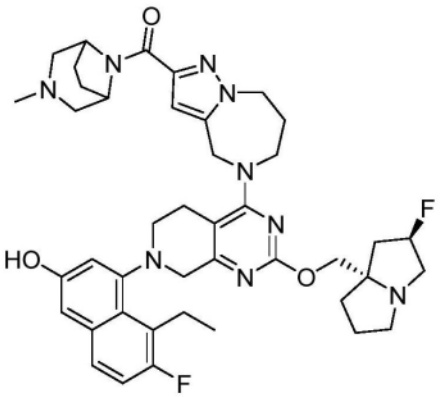
、

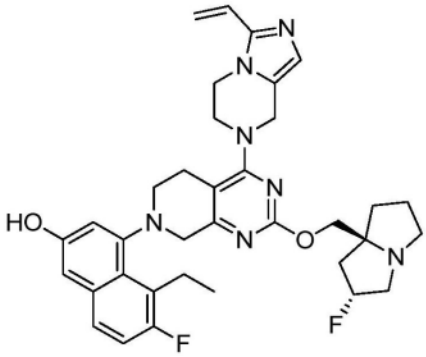


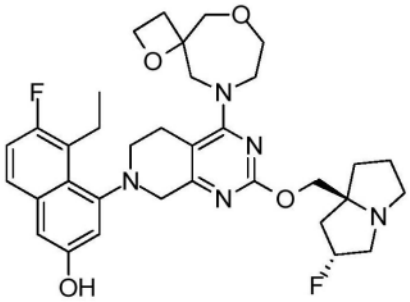


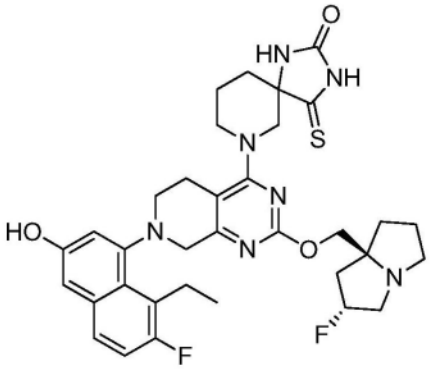


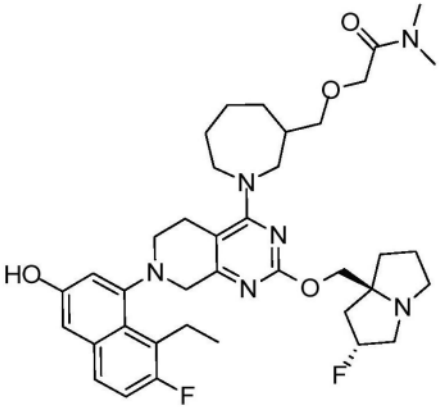




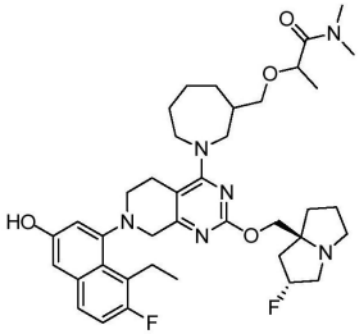




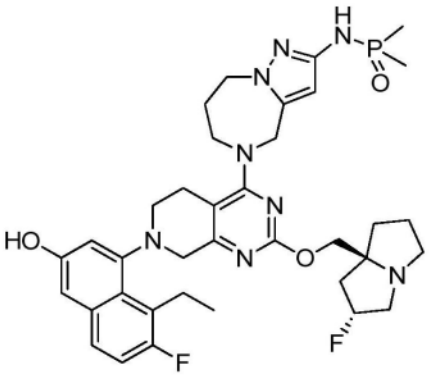




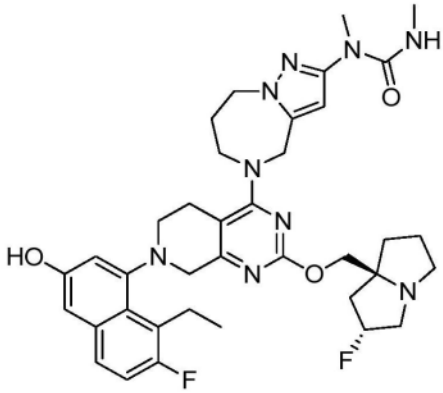
、



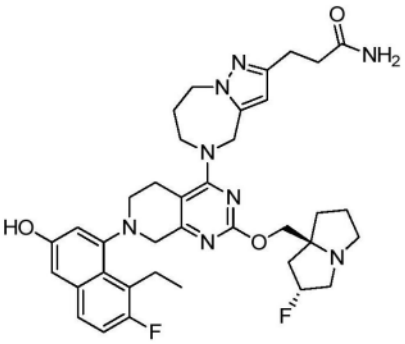
、



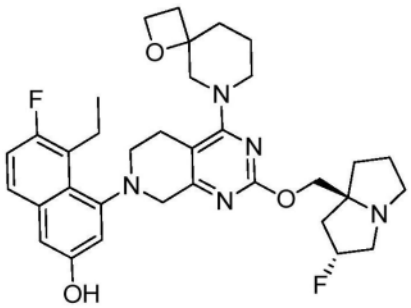
、



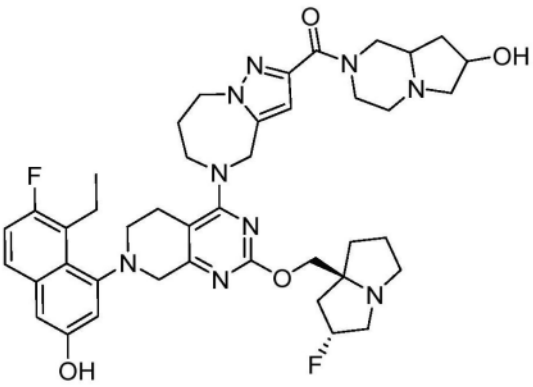
、



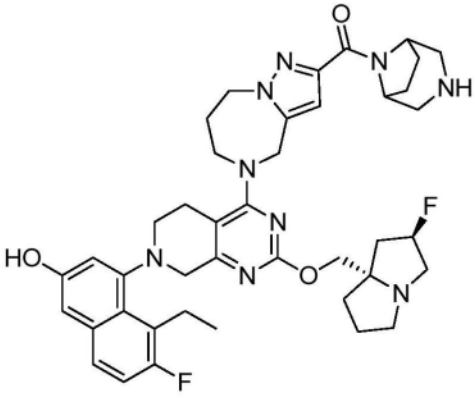
、



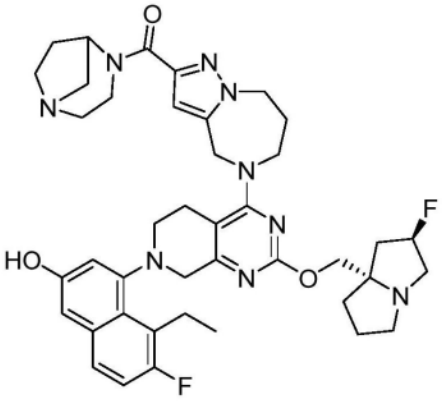
、



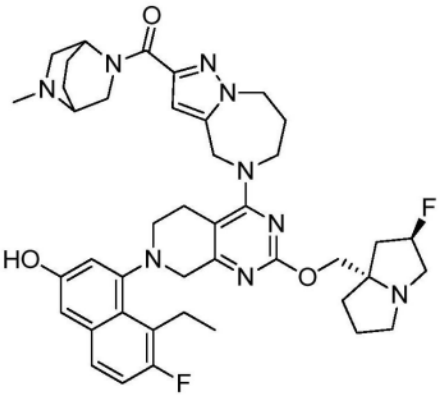
、



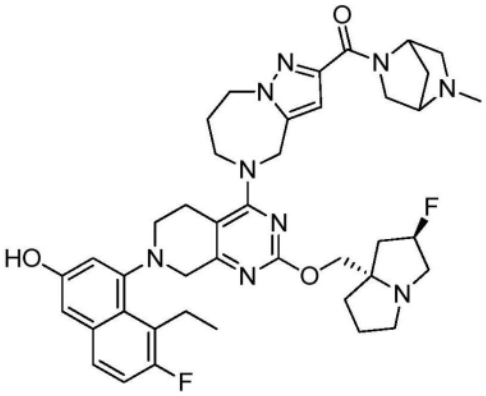
、



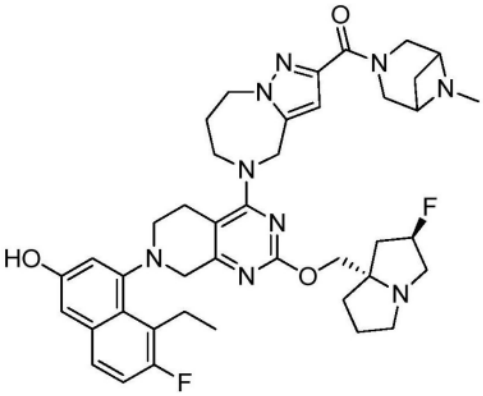
、



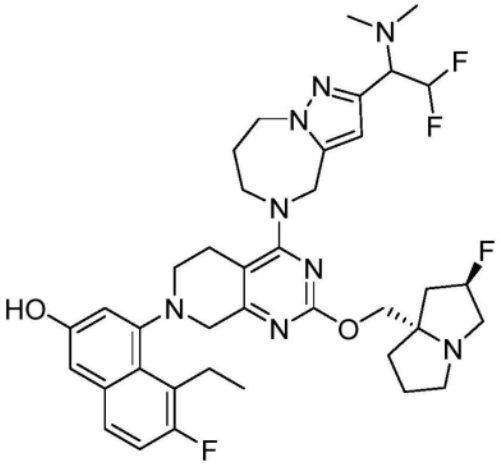
、



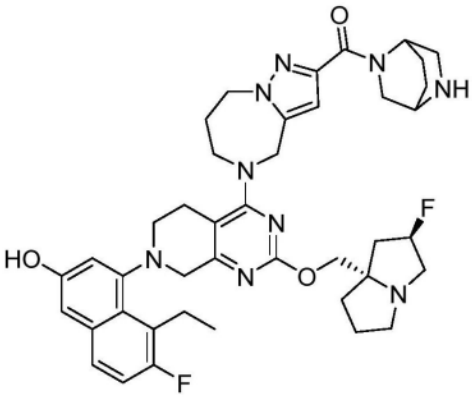
、



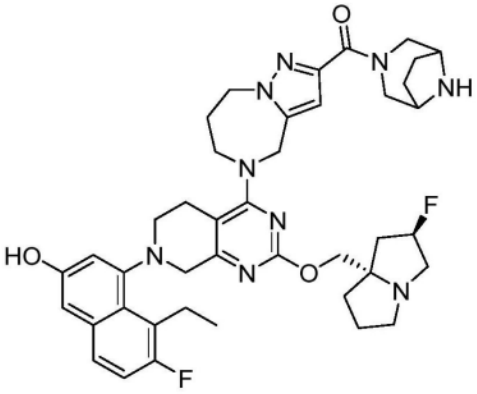
、



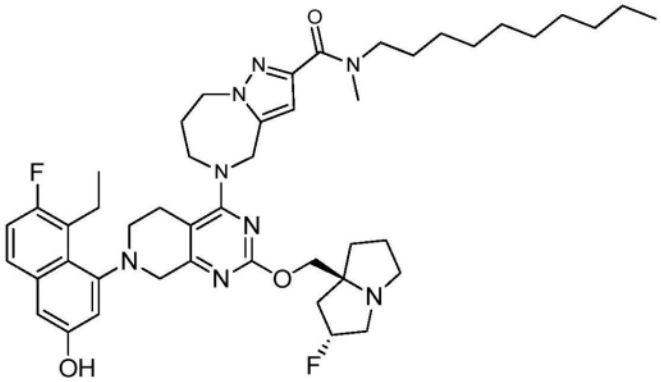
、



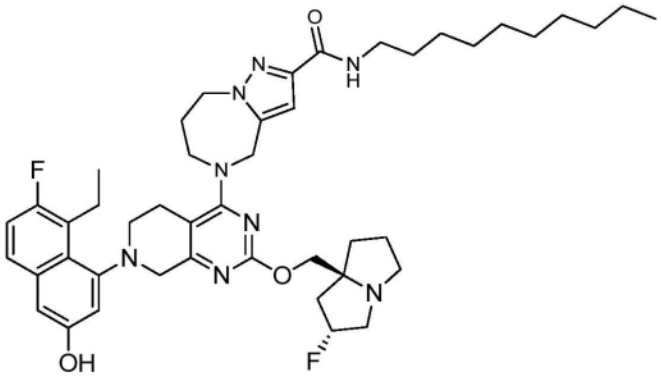
、



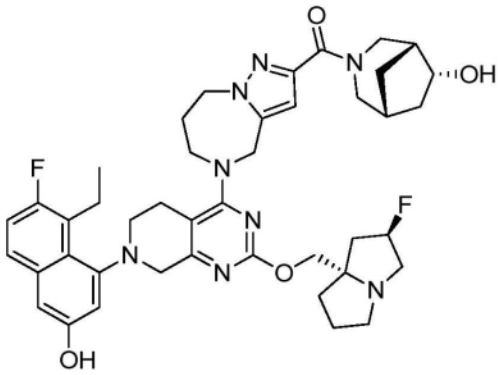
、



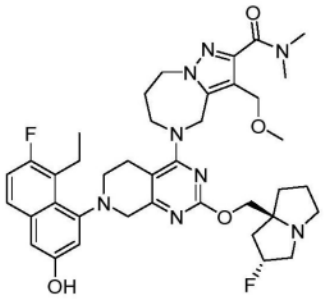
、



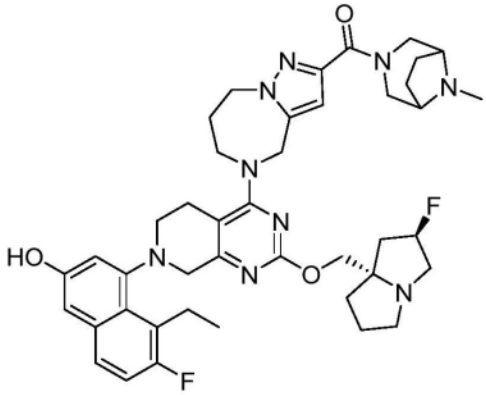
、



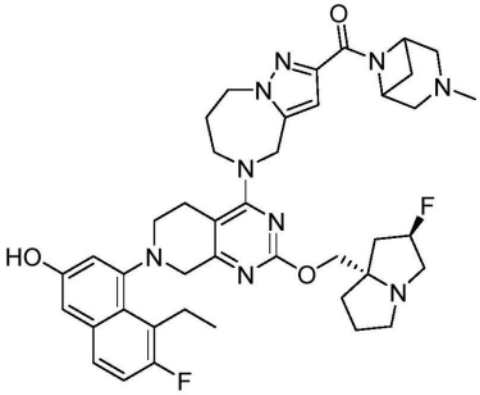
、



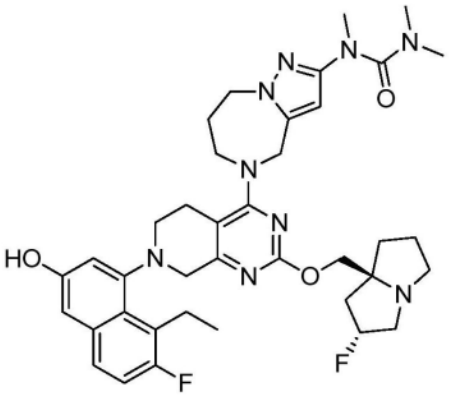
、



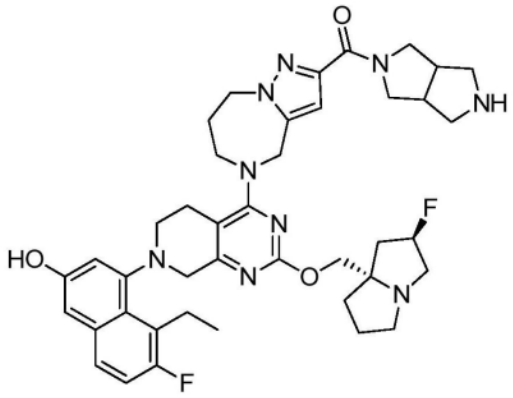
、



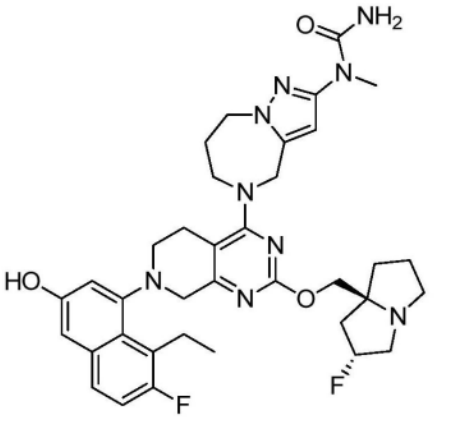
、



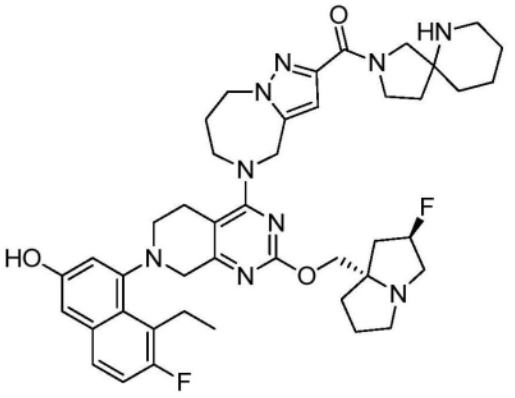
、



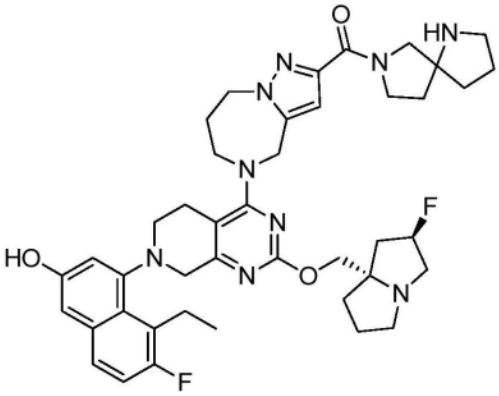
、



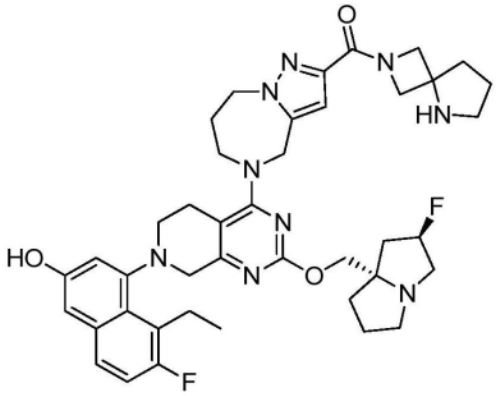
、



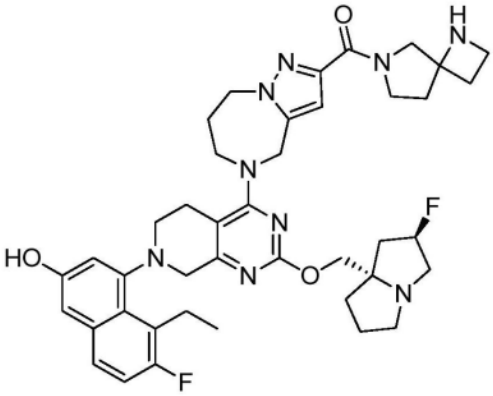
、



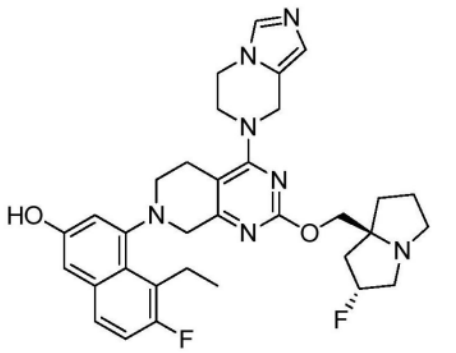
、



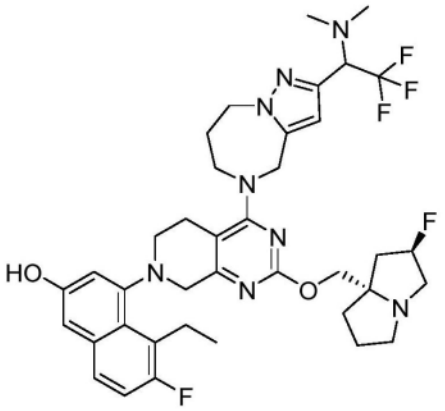
、



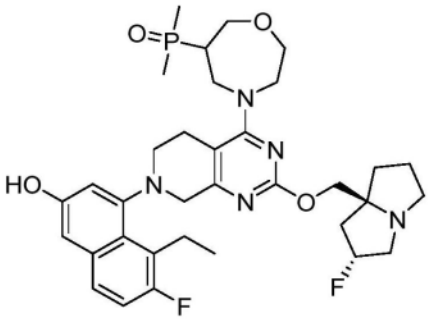
、



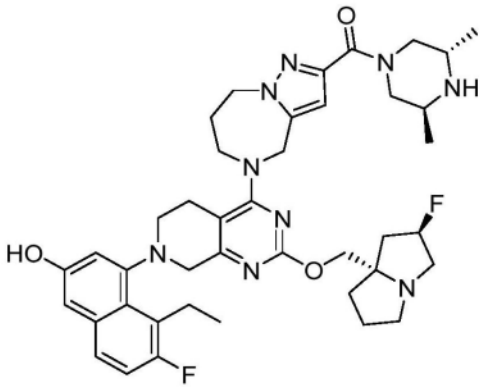
、



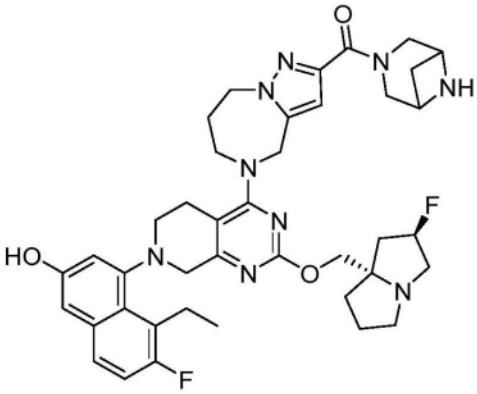
、



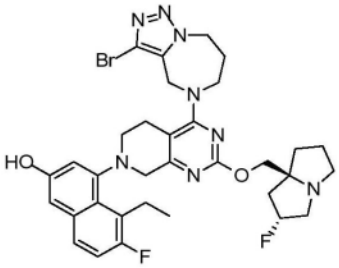
、



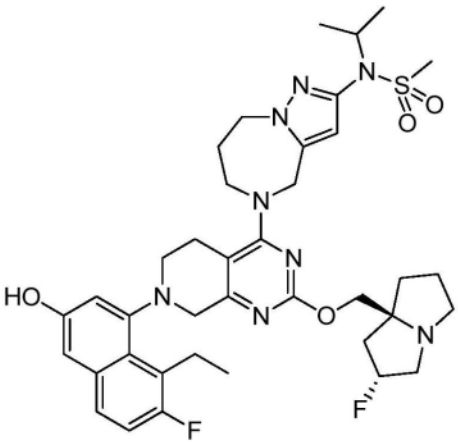
、



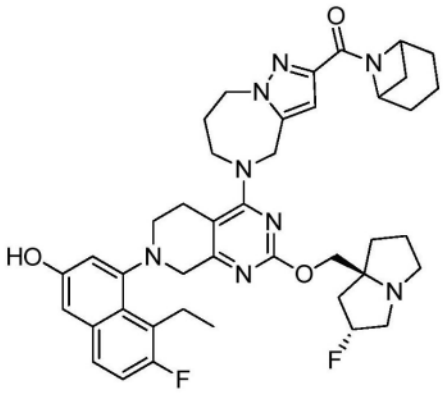
、



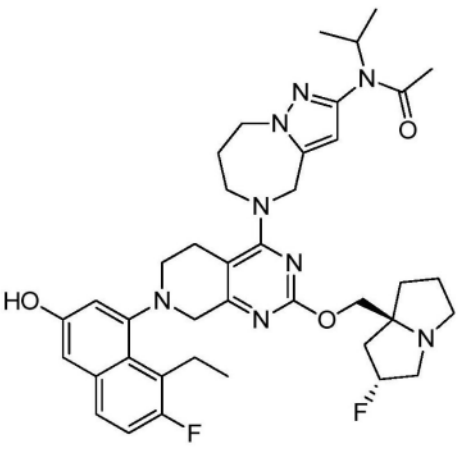
、



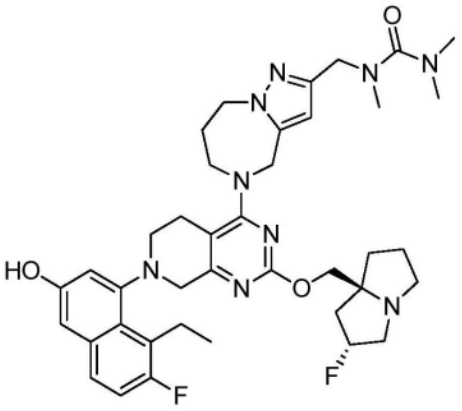
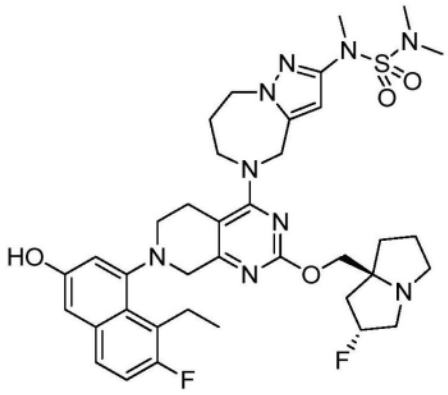
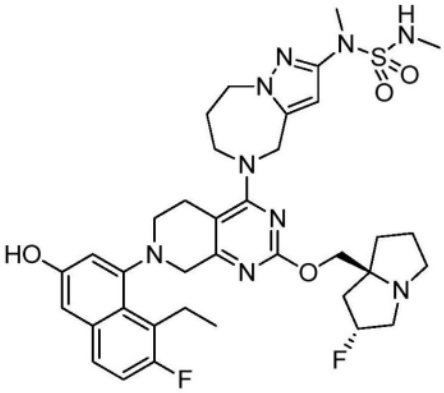
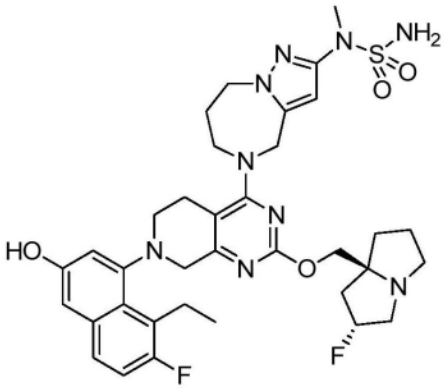
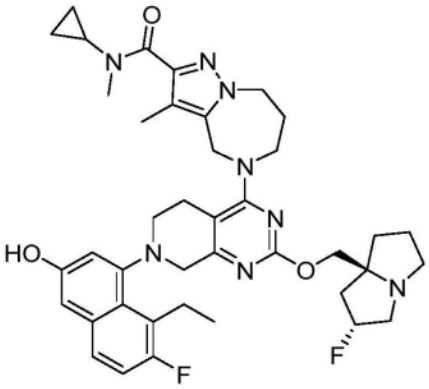
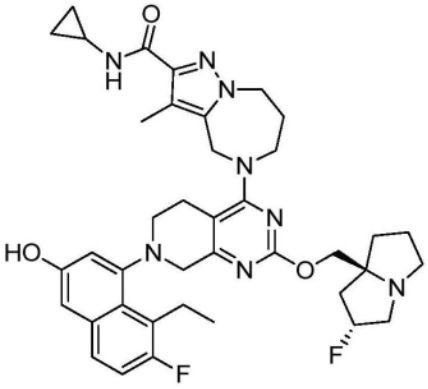
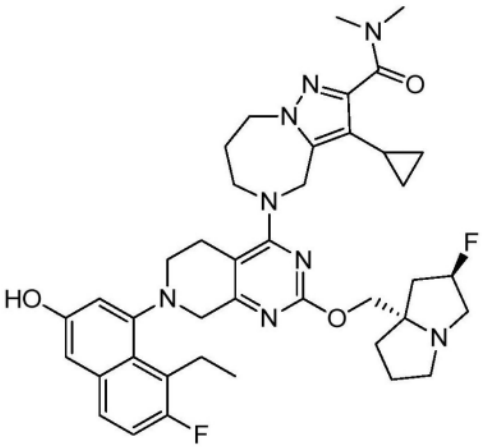
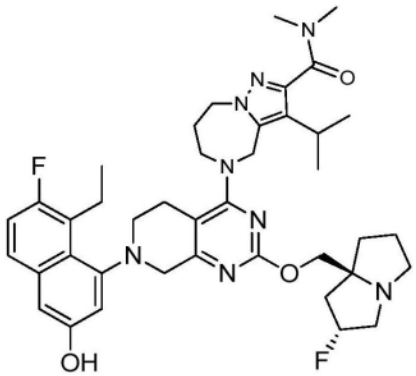
、

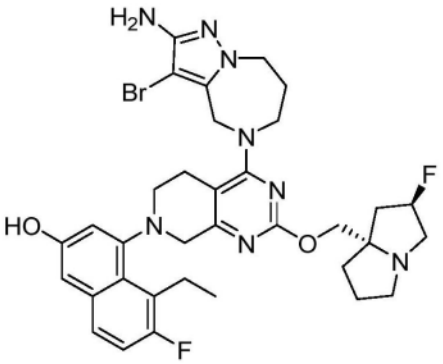


、

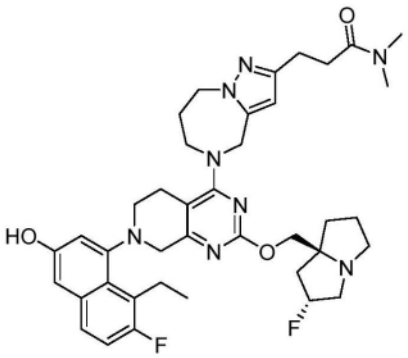


、

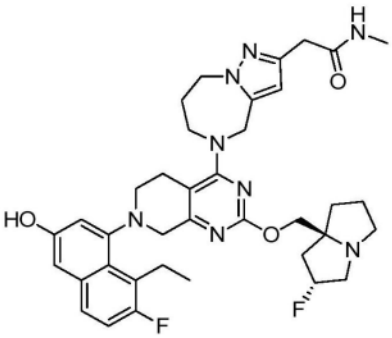

、

、

、

、

、

、

、

、



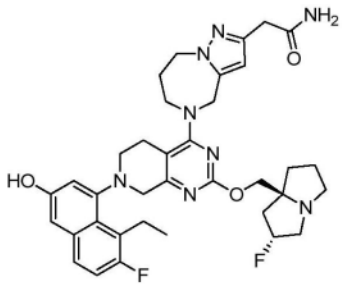
、



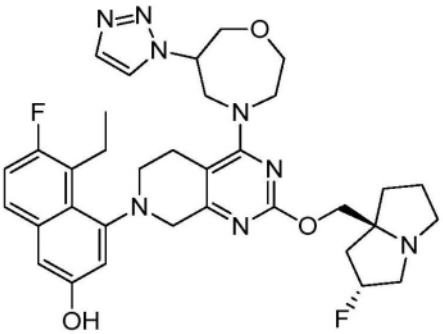
、



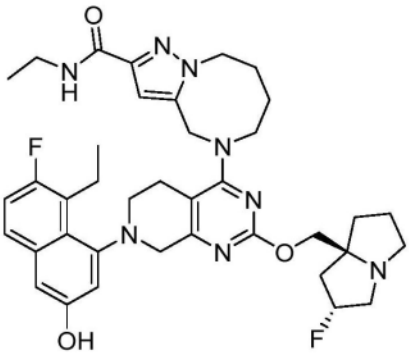
、



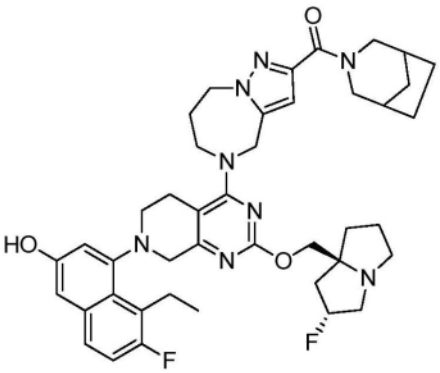
、



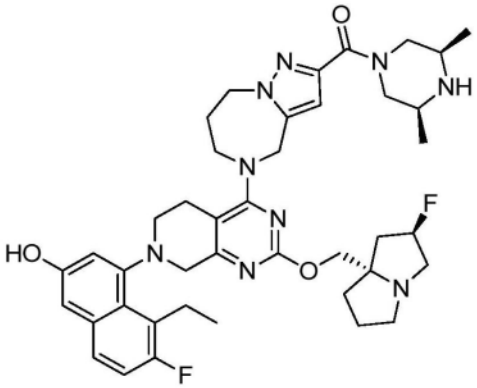
、



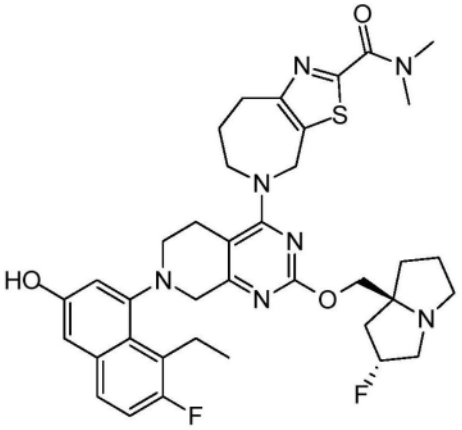
、



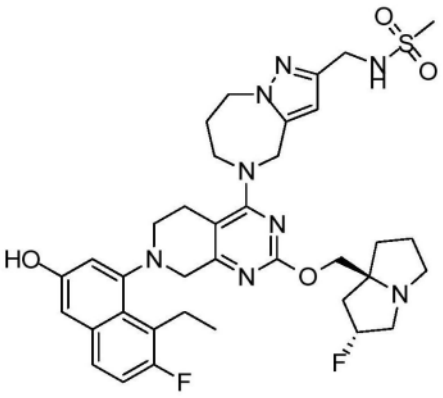
、



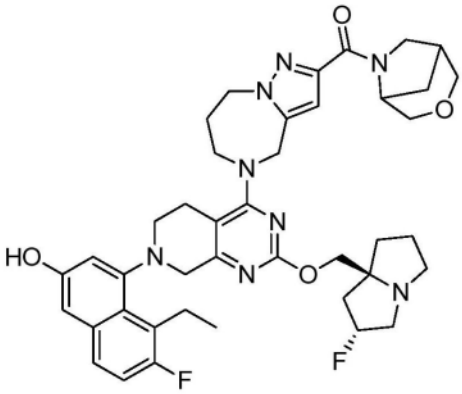
、



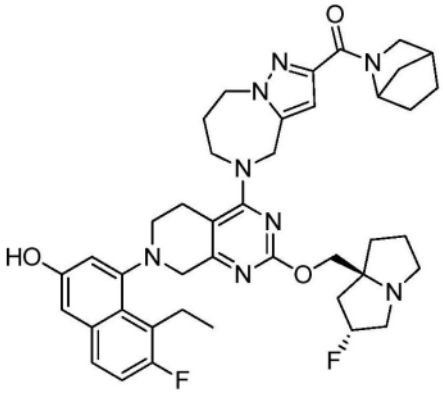
、



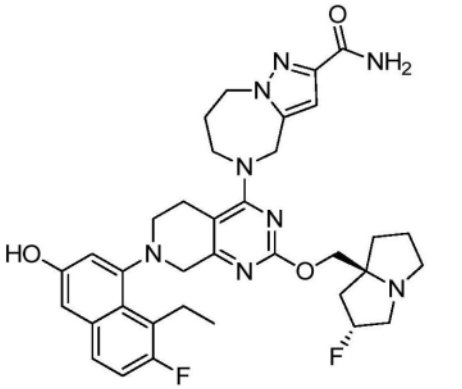
、



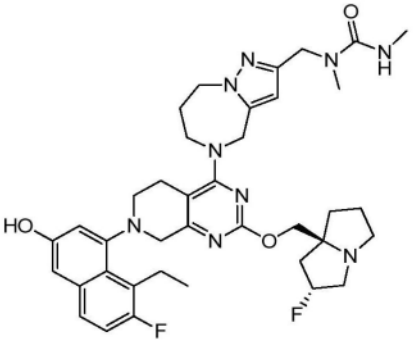
、



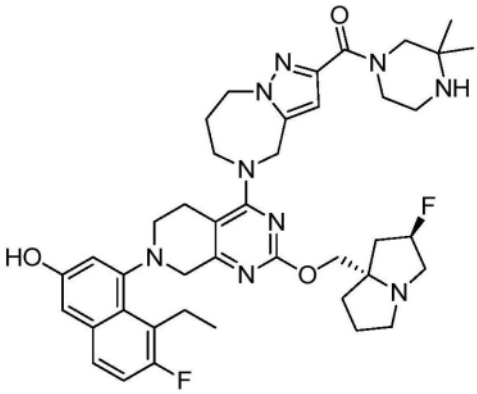
、



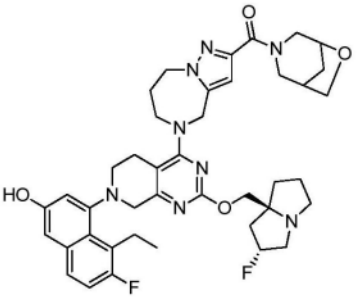
、



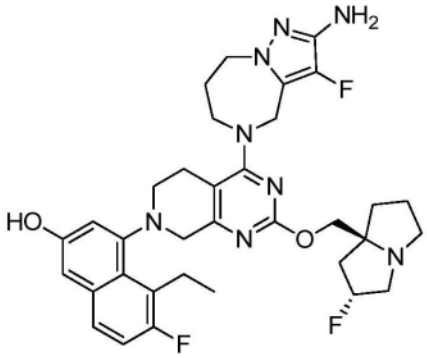
、



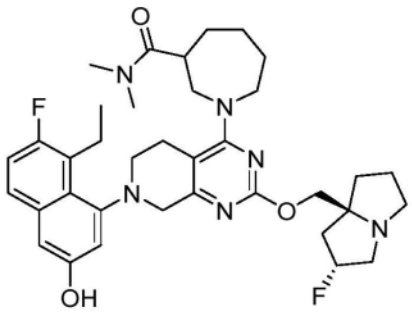
、



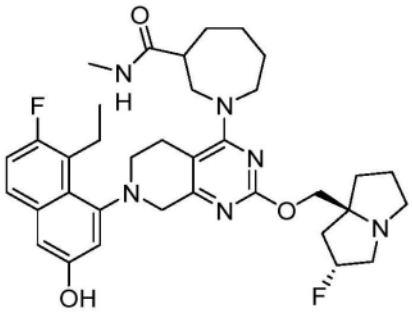
、



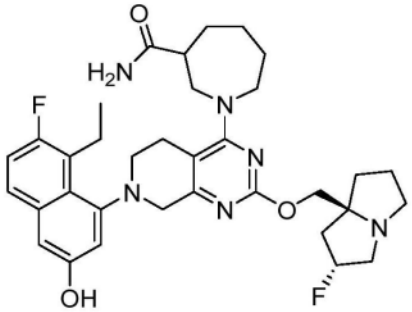
、



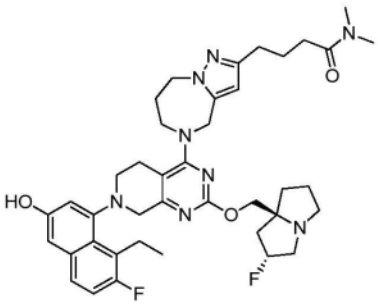
、



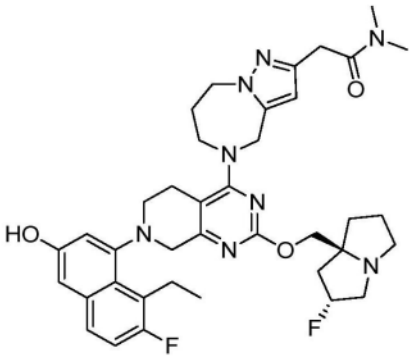
、



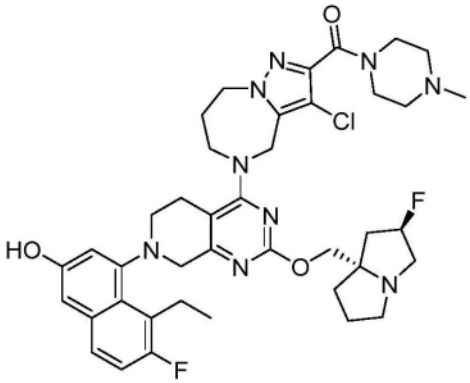
、



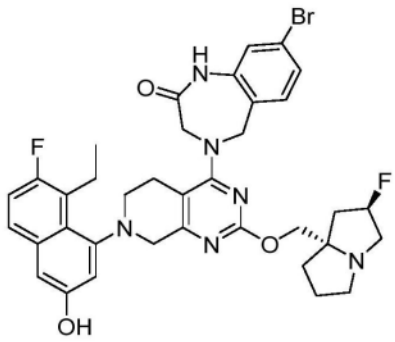
、



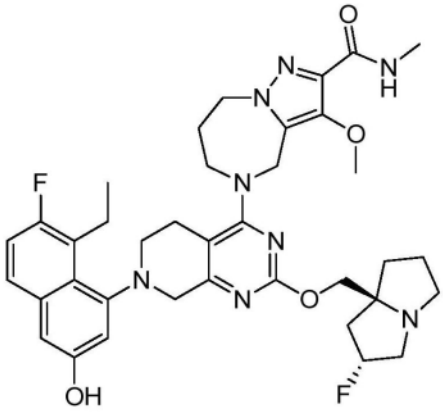
、



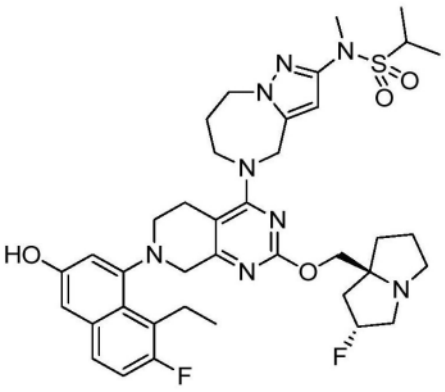
、



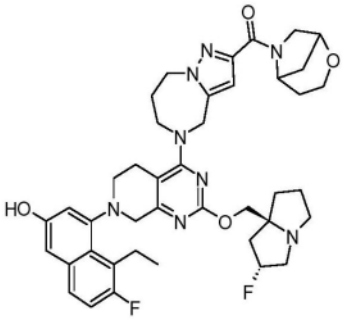
、



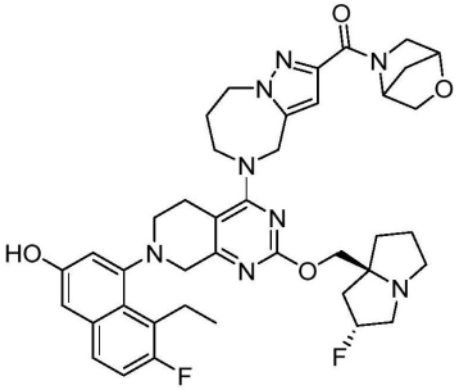
、



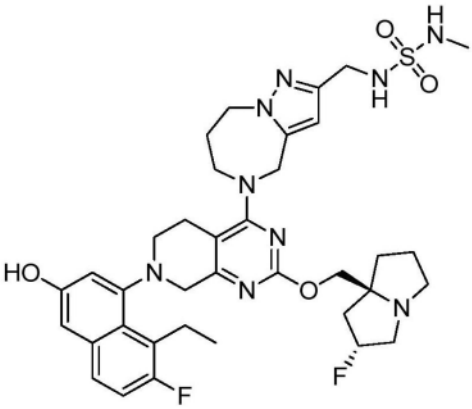
、



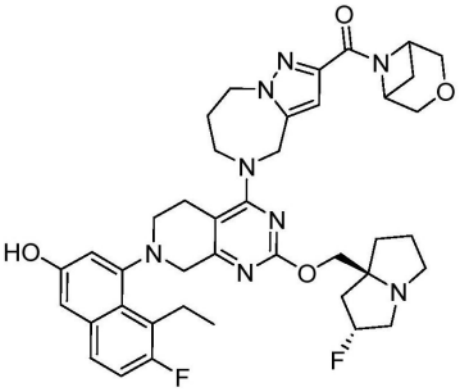
、



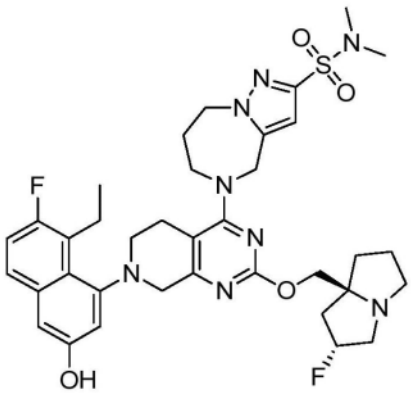
、



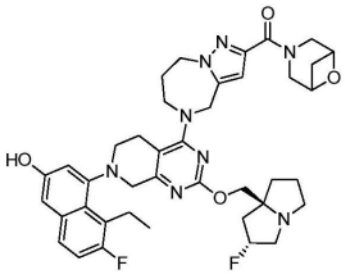
、



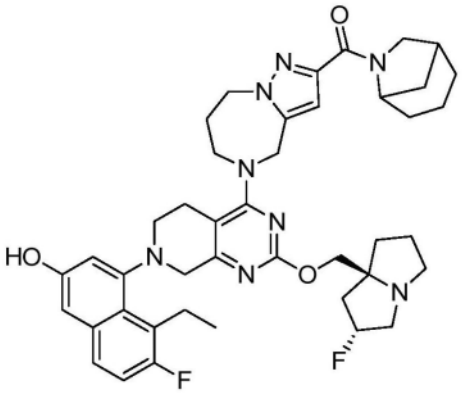
、



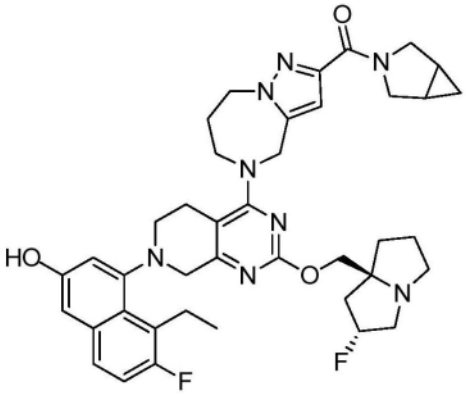
、



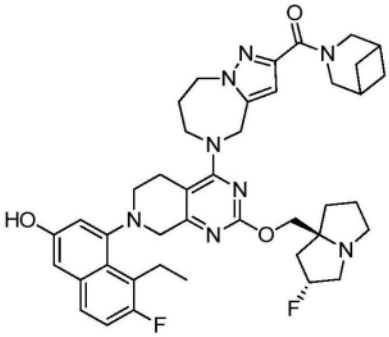
、



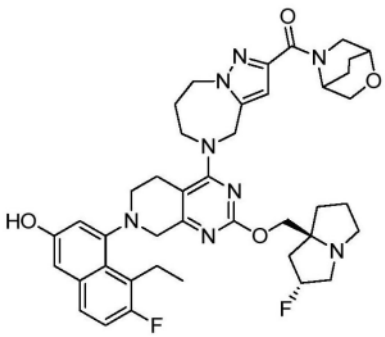
、



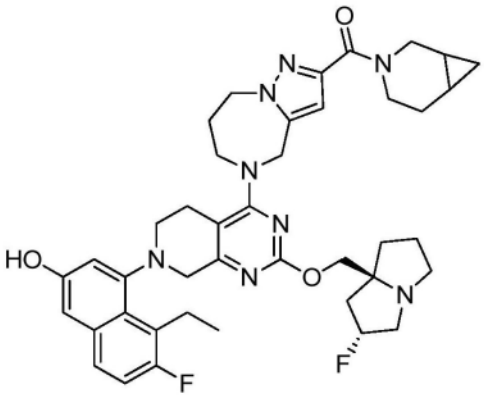
、



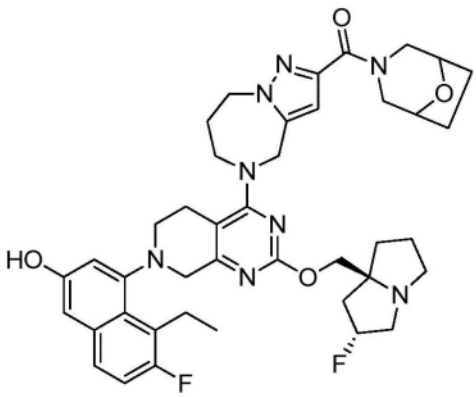
、



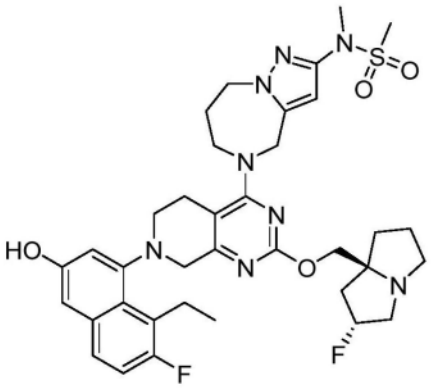
、



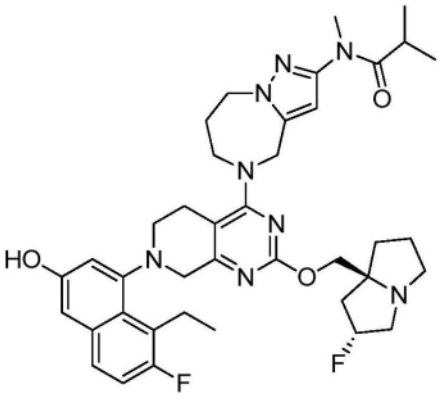
、



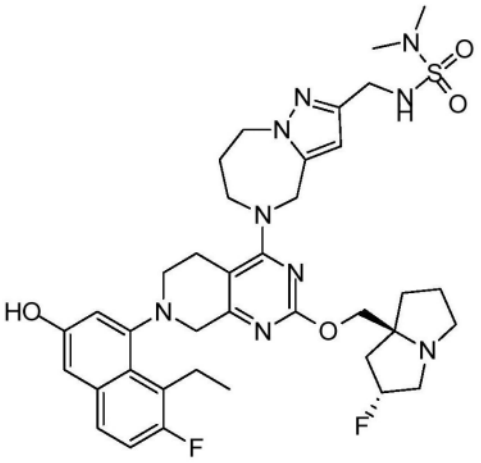
、



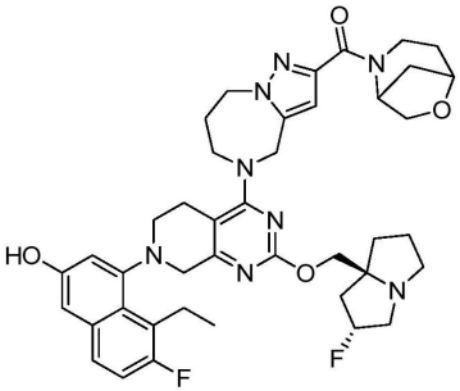
、



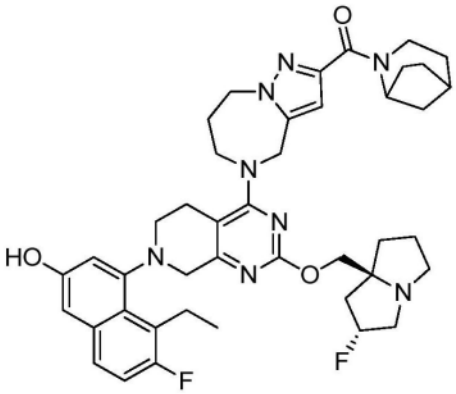
、



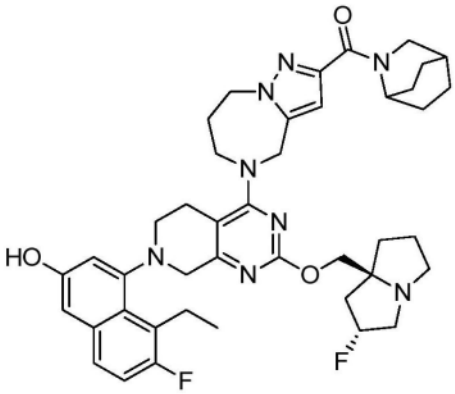
、



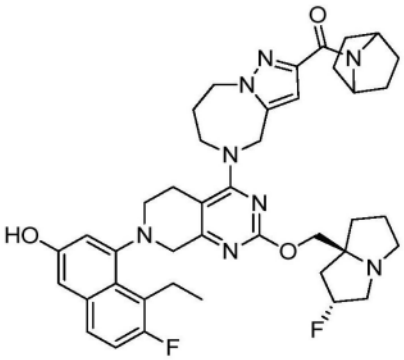
、



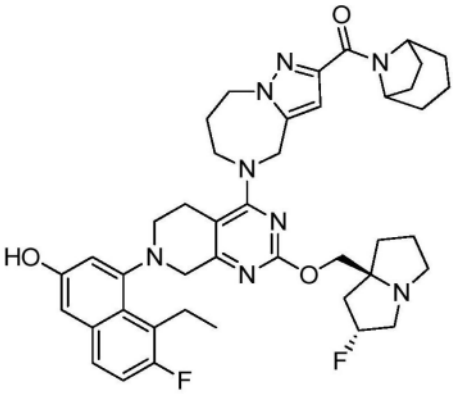
、



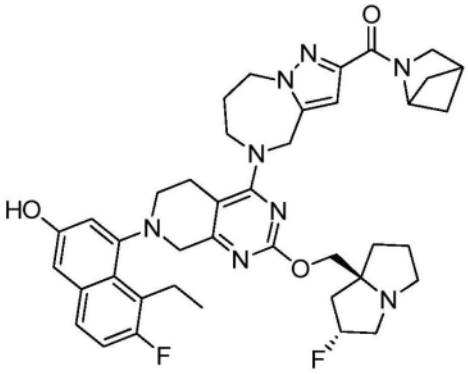
、



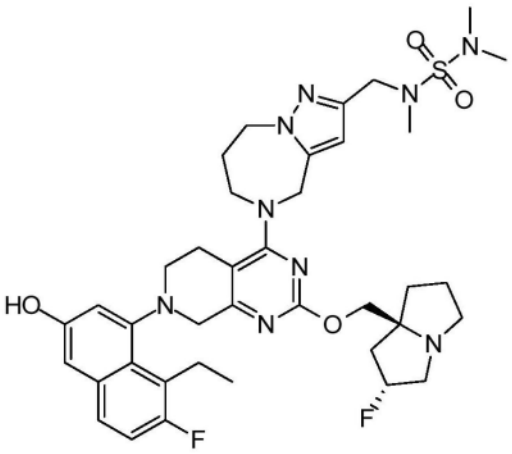
、



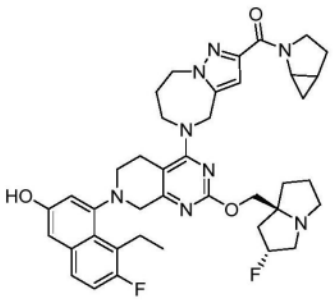
、



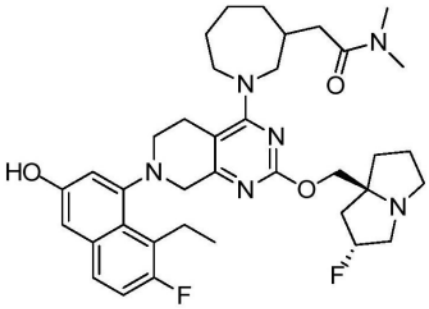
、



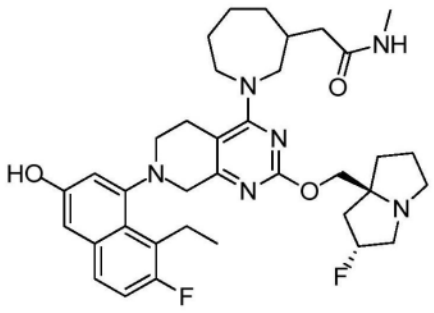
、



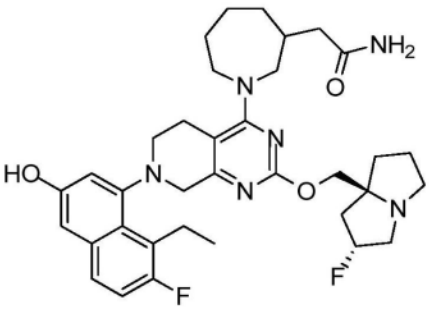
、



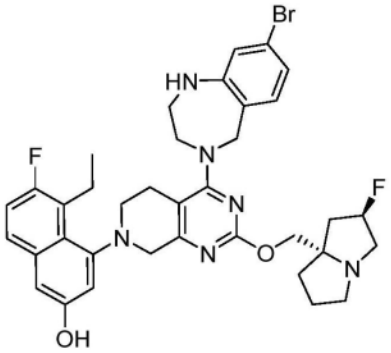
、



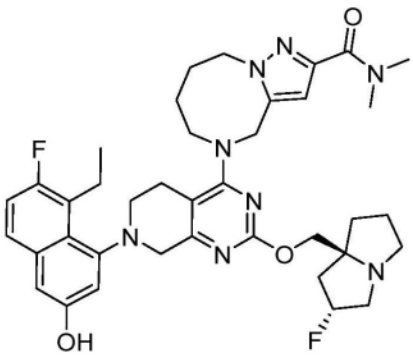
、



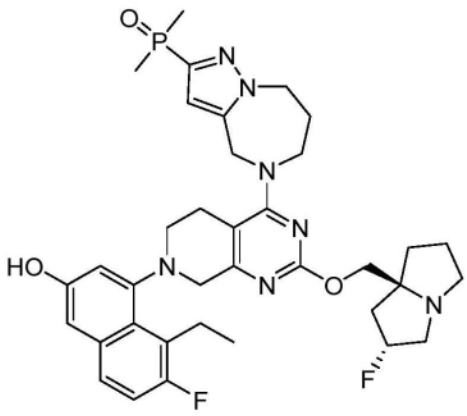
、



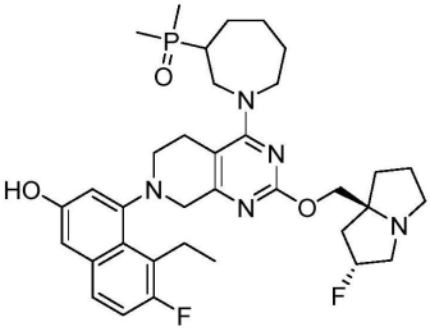
、



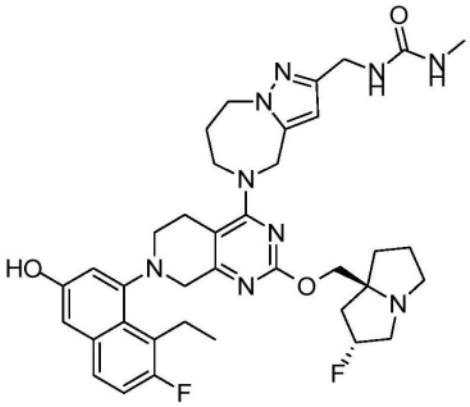
、



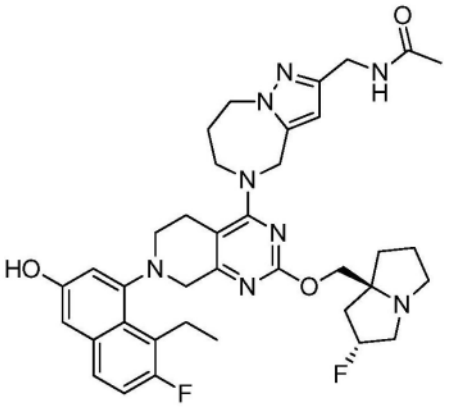
、



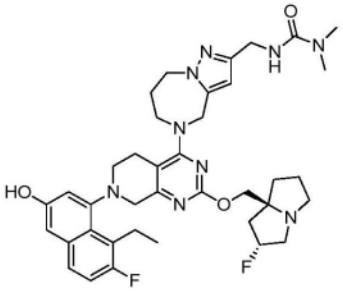
、



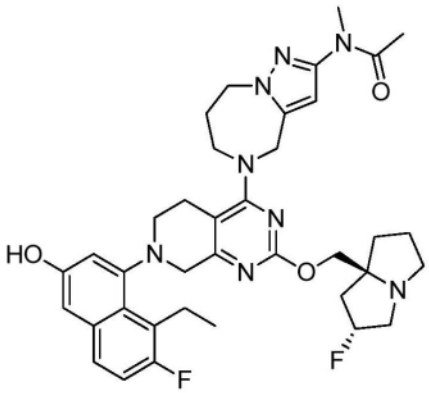
、



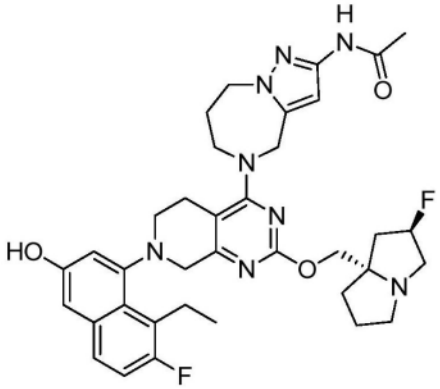
、



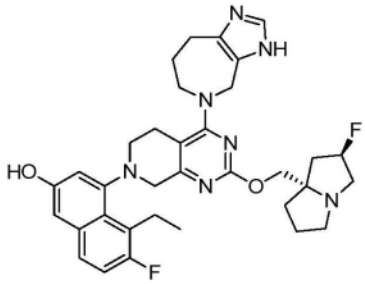
、



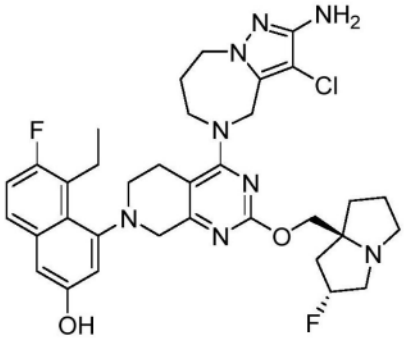
、



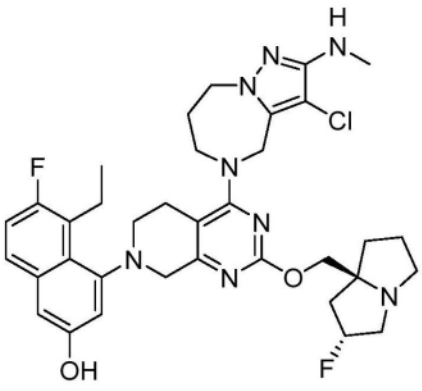
、



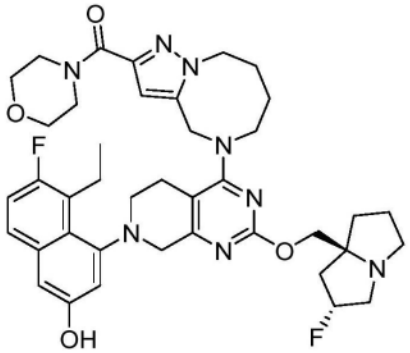
、



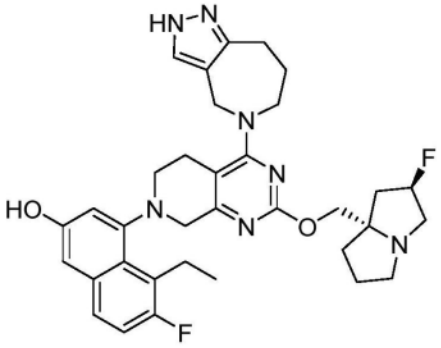
、



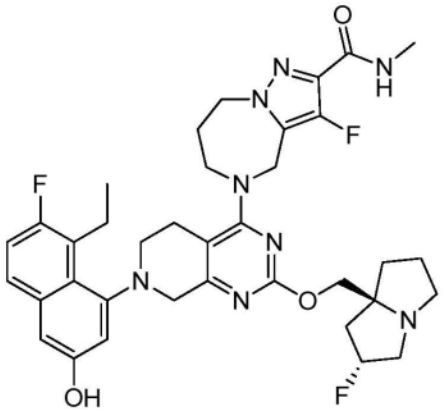
、



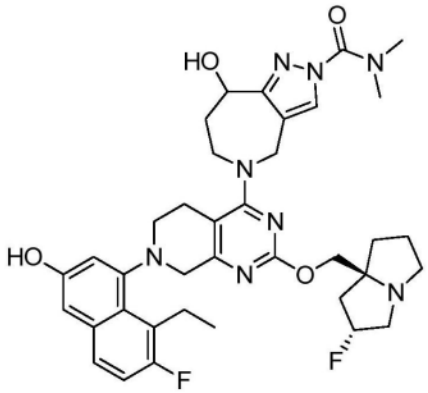
、



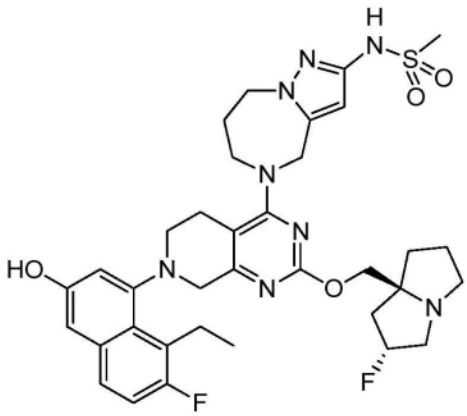
、



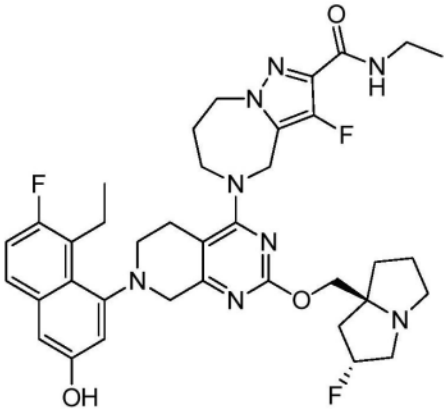
、



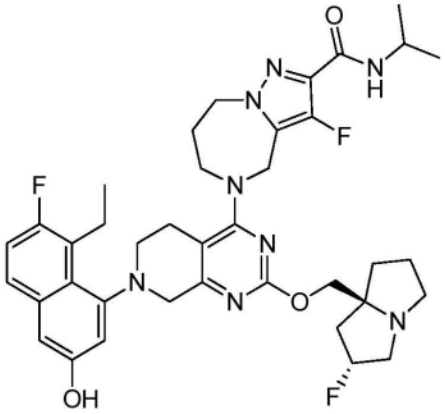
、



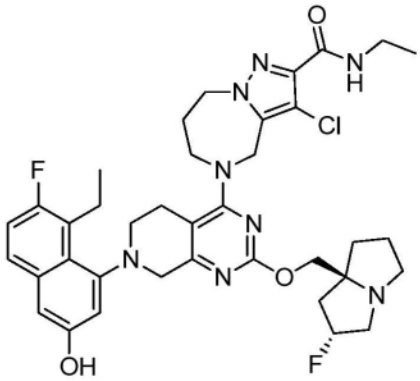
、



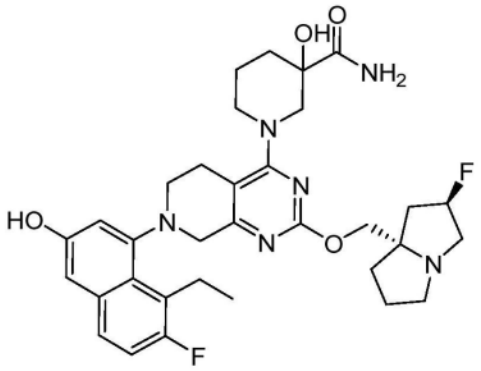
、



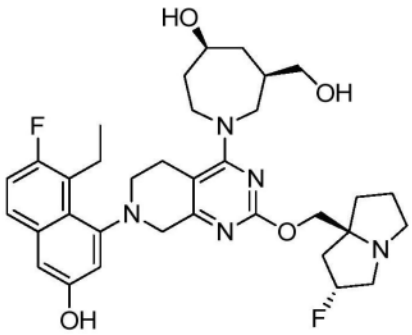
、



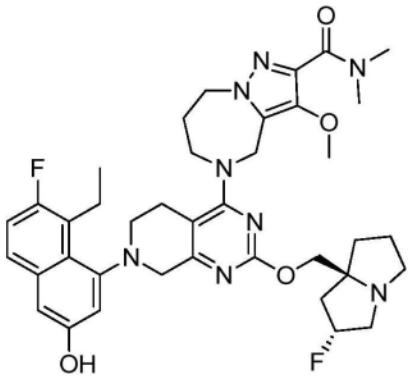
、



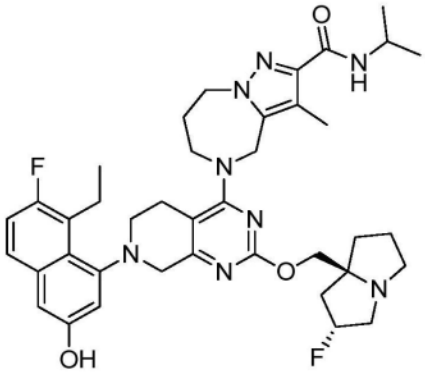
、



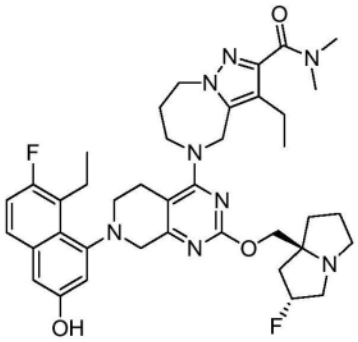
、



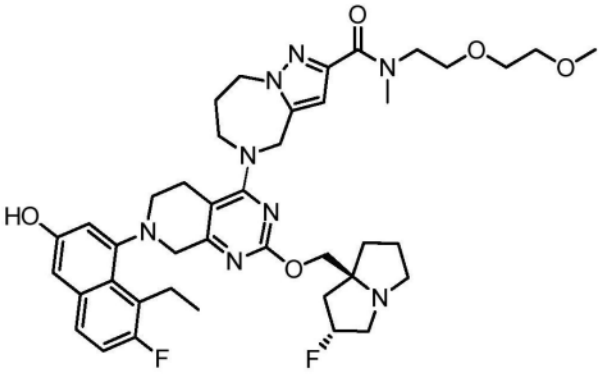
、



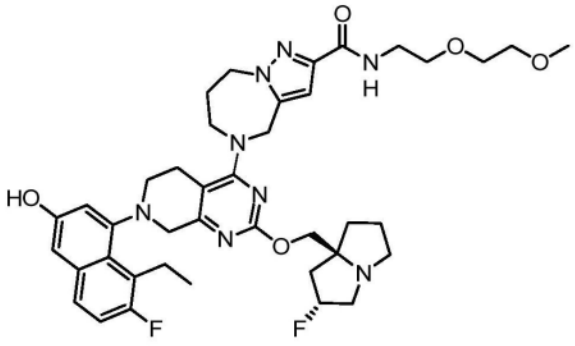
、



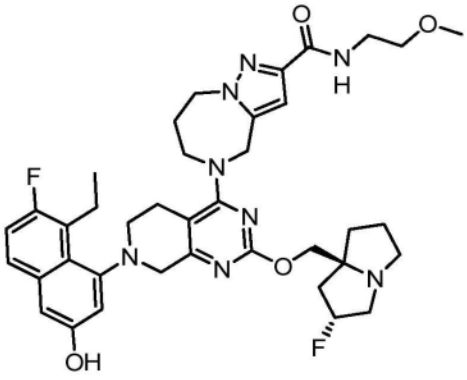
、



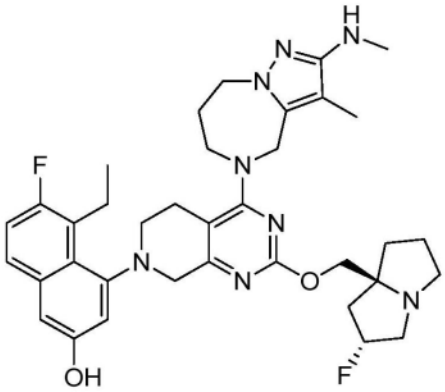
、



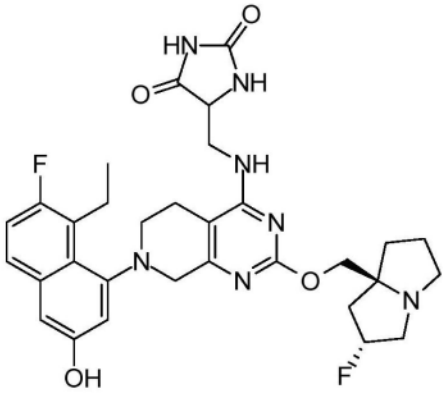
、



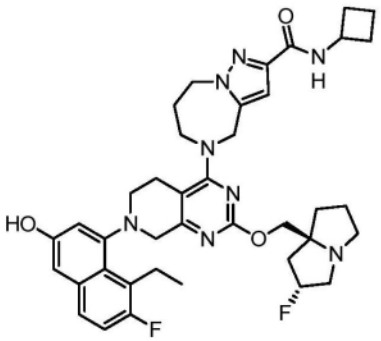
、



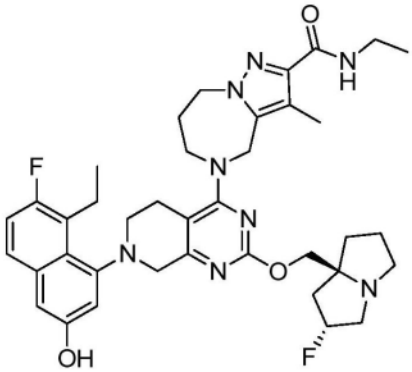
、



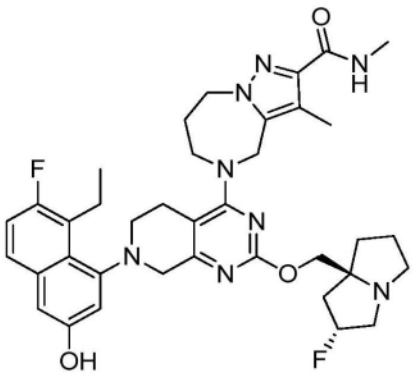
、



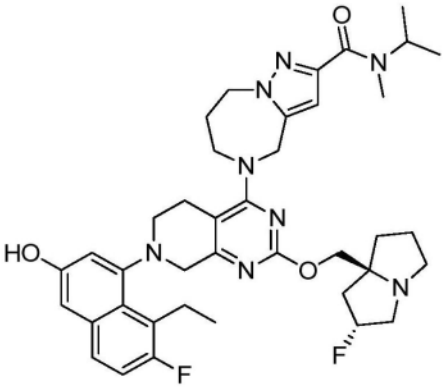
、



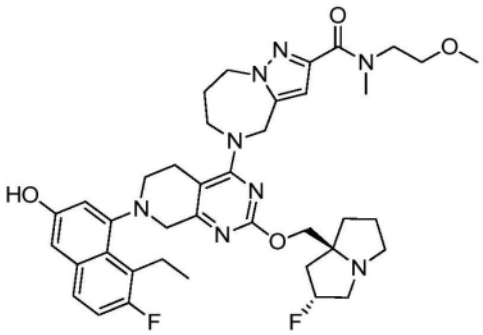
、



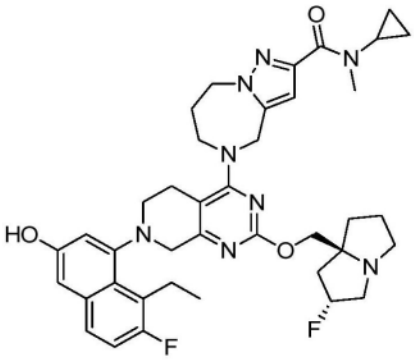
、



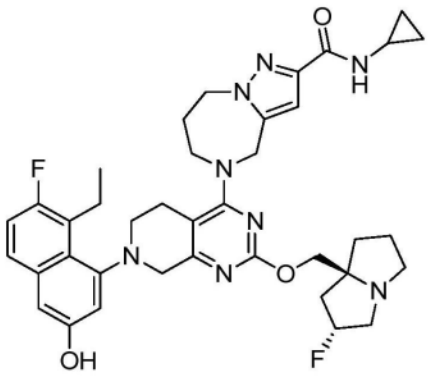
、



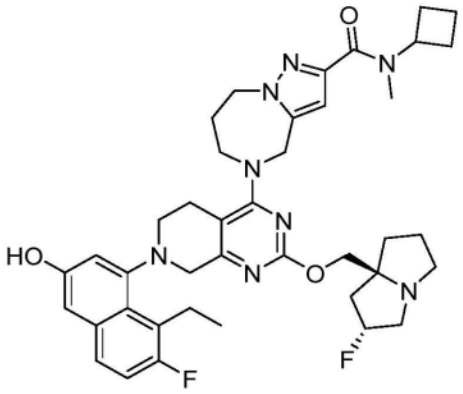
、



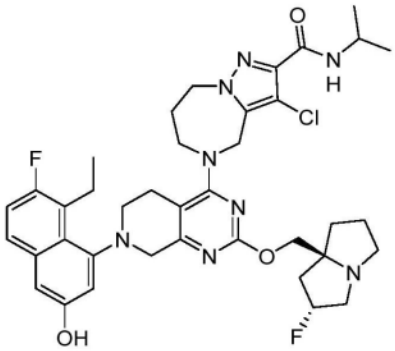
、



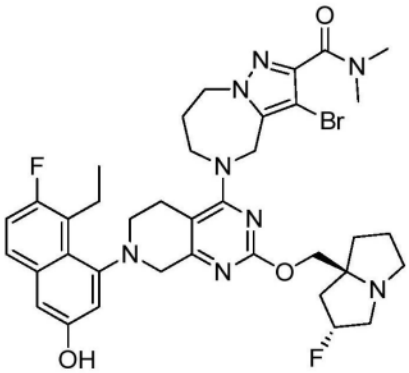
、



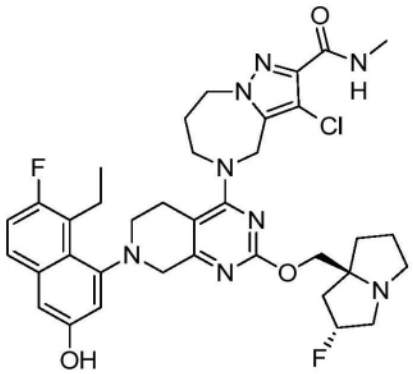
、



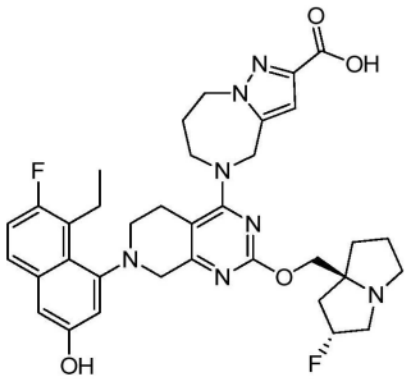
、



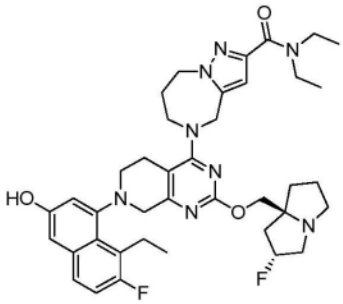
、



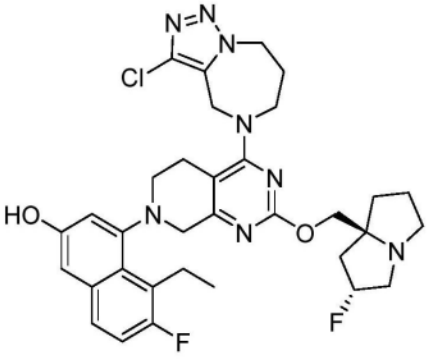
、



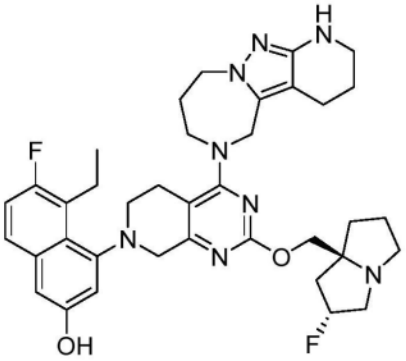
、



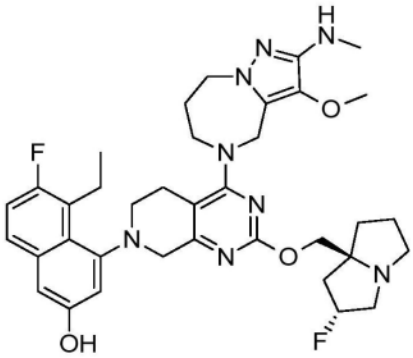
、



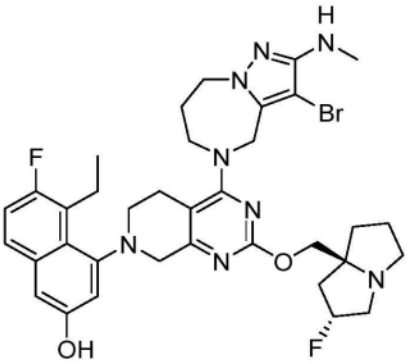
、



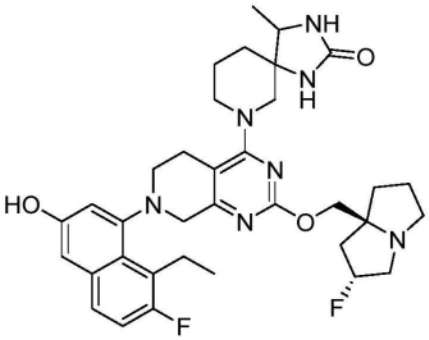
、



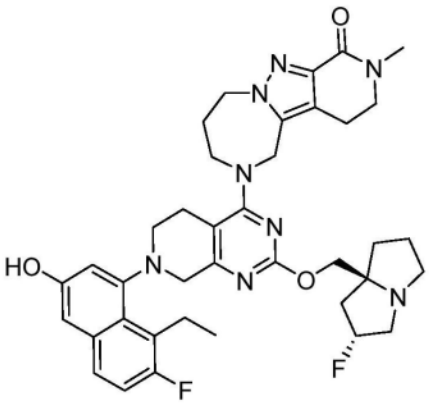
、



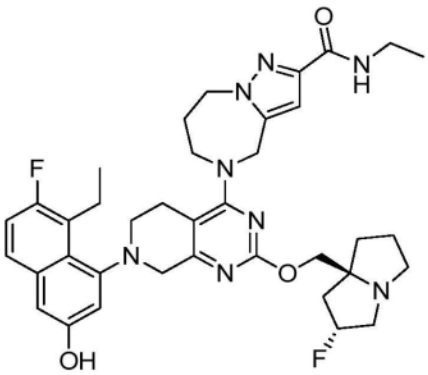
、



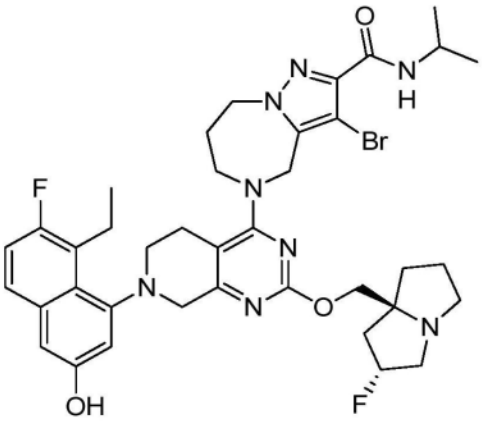
、



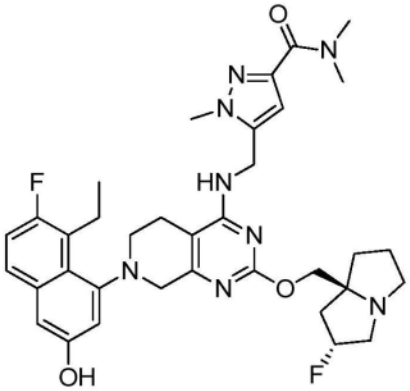
、



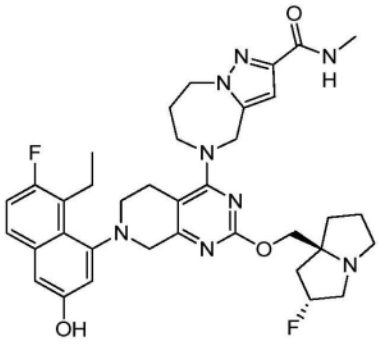
、



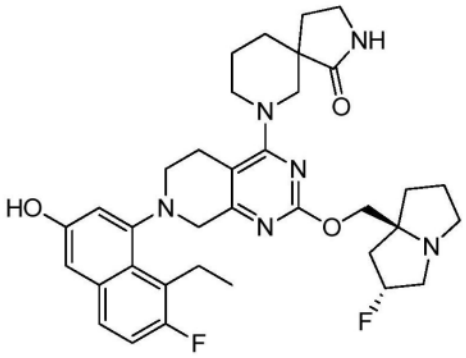
、



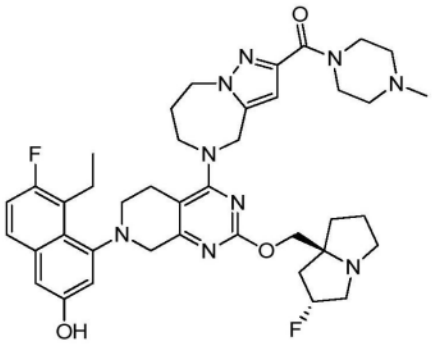
、



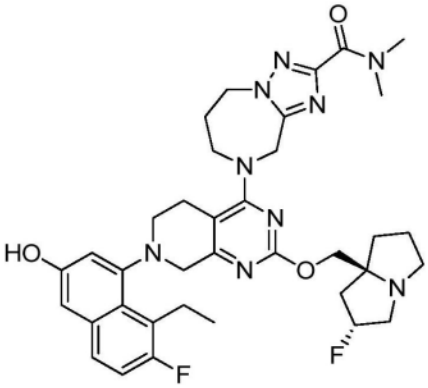
、



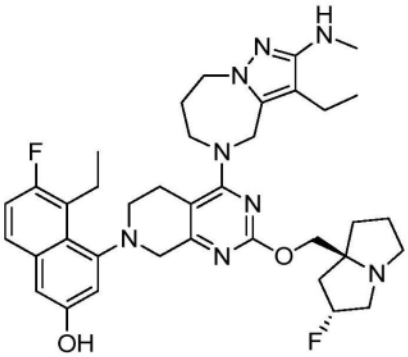
、



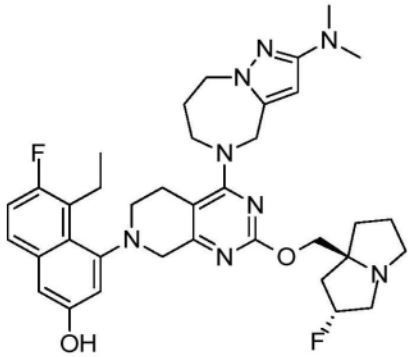
、



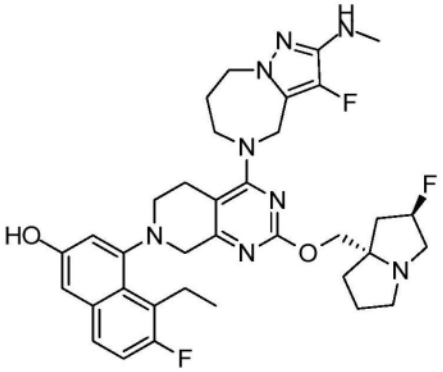
、



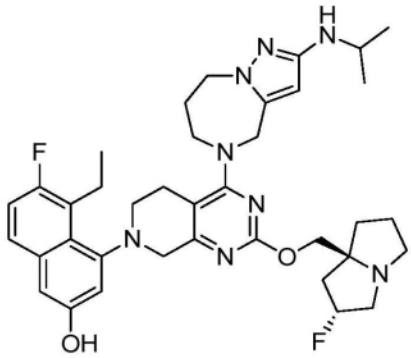
、



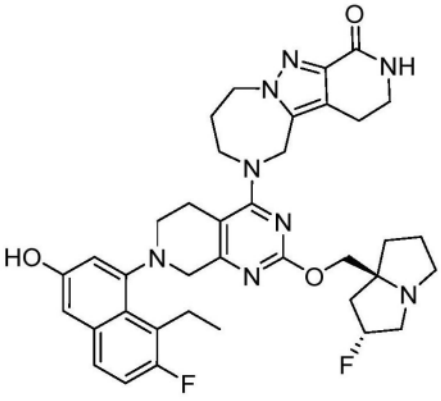
、



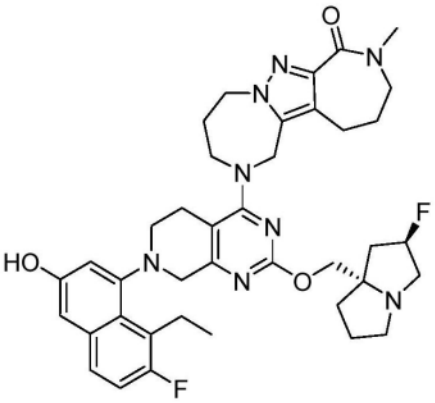
、



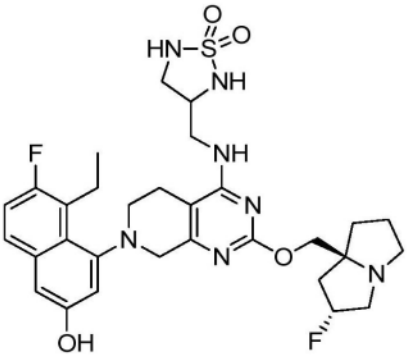
、



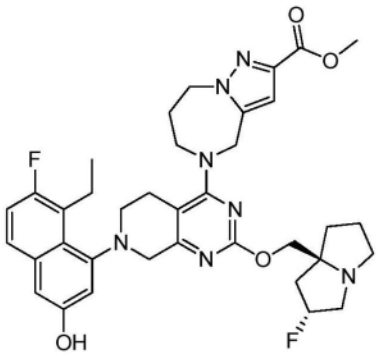
、



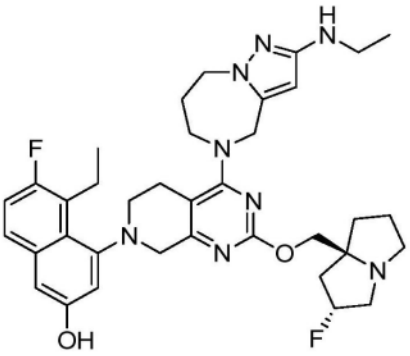
、



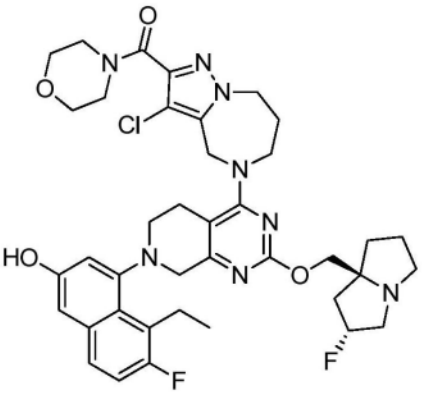
、



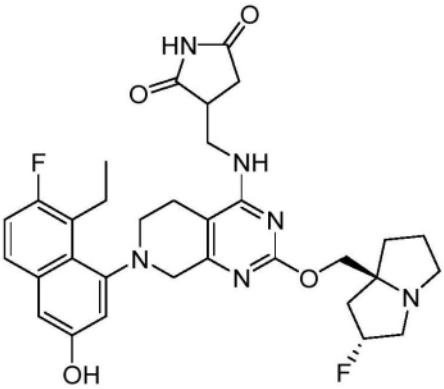
、



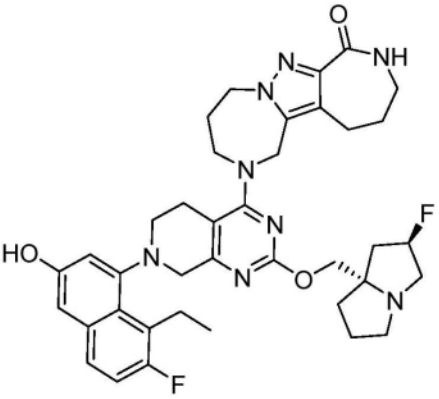
、



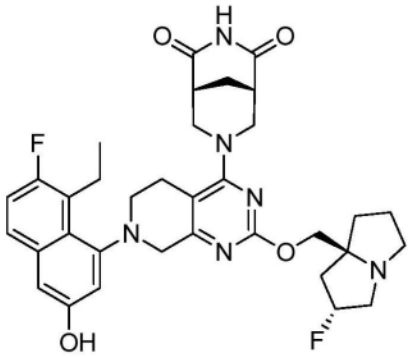
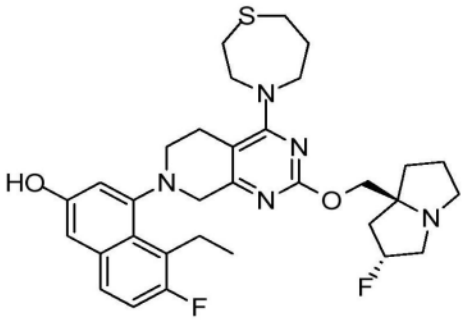
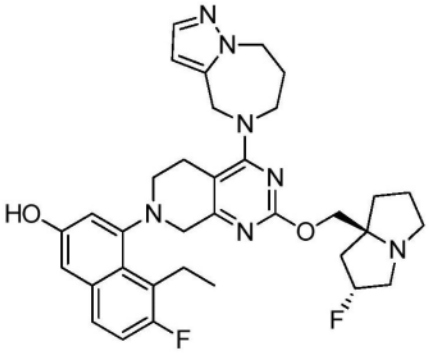
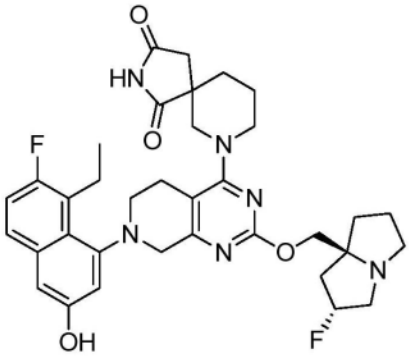
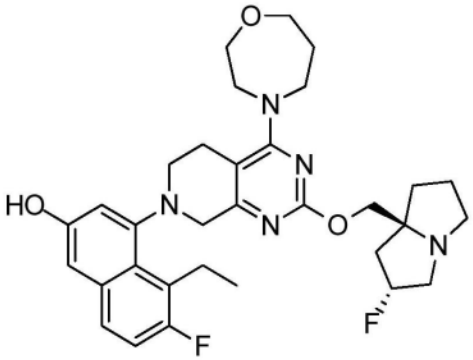
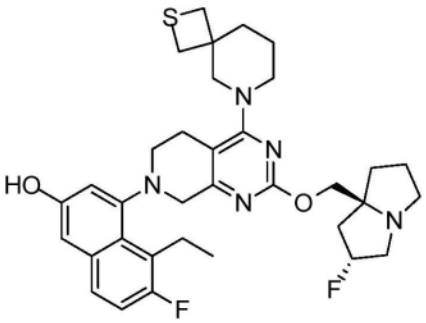
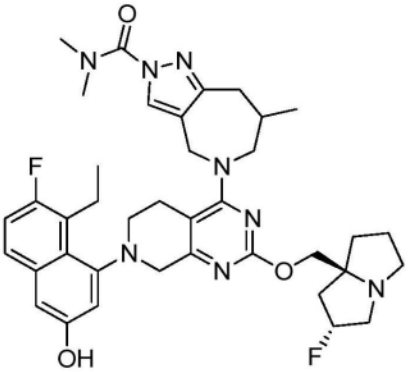
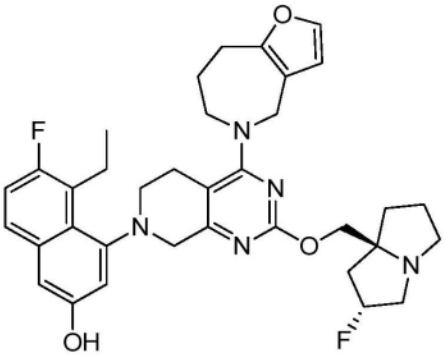
、

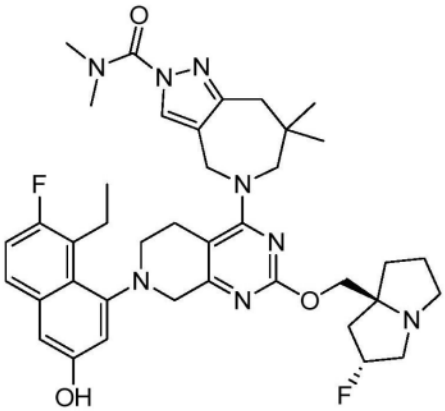


、

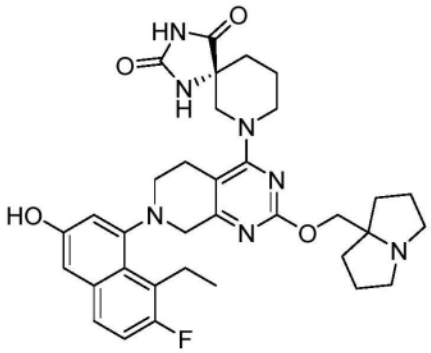


、

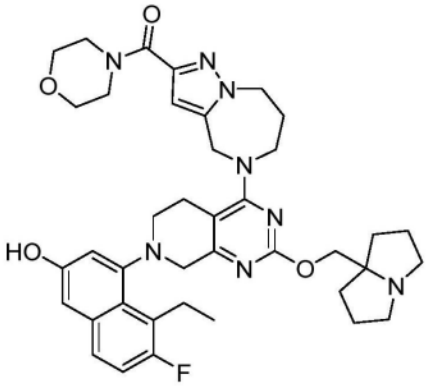

、

、

、

、

、

、

、

、



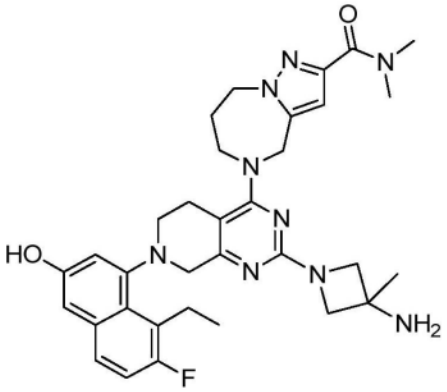
、



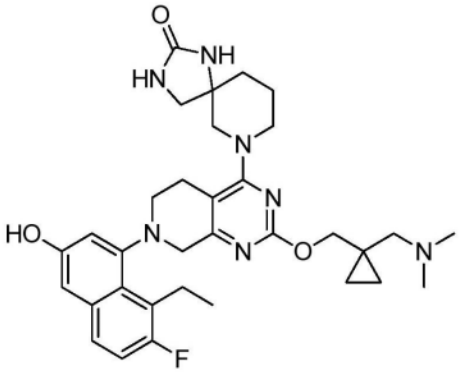
、



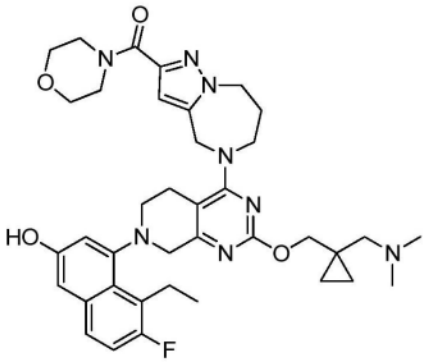
、



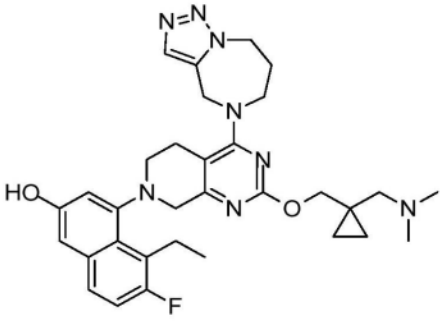
、



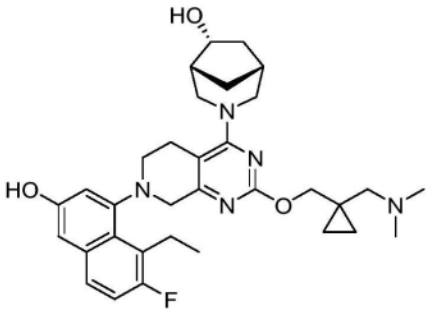
、



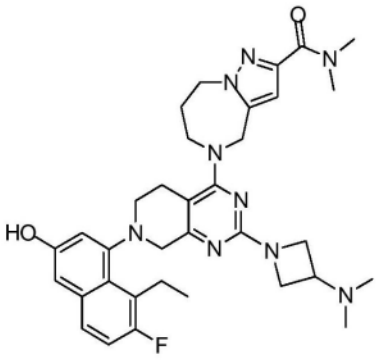
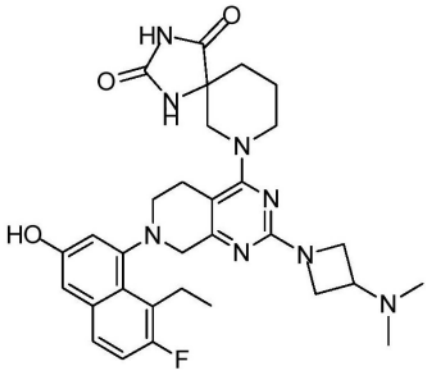
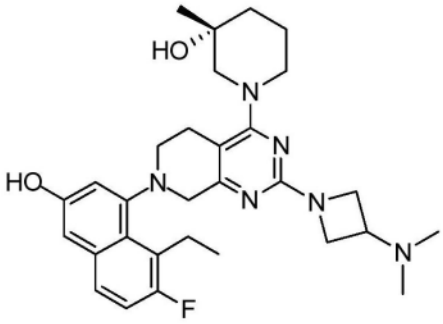
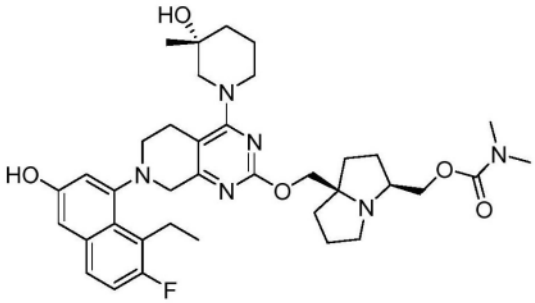
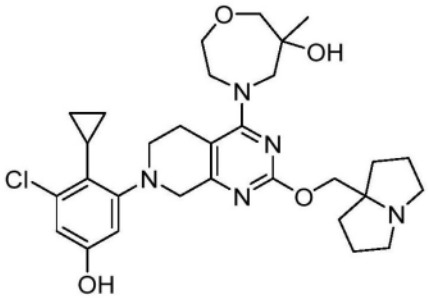
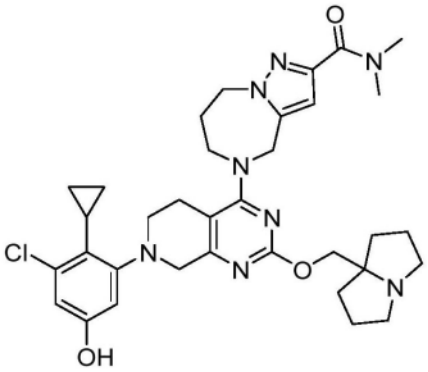
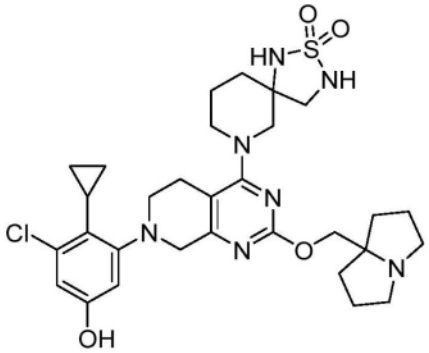
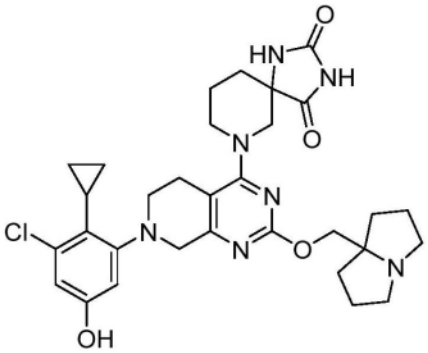
、

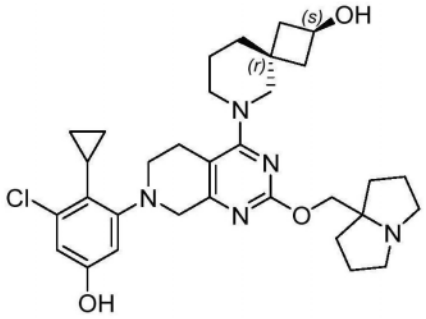


、

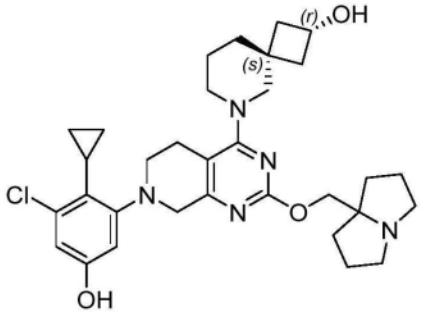


、

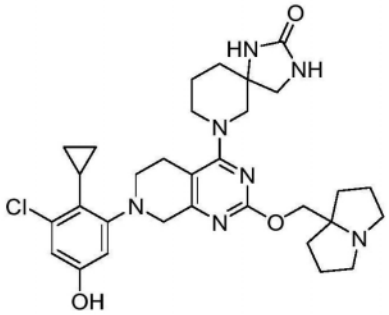

、

、

、

、

、

、

、

、



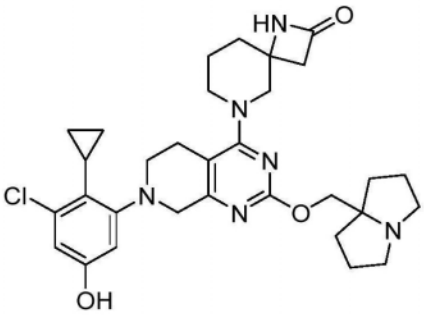
、



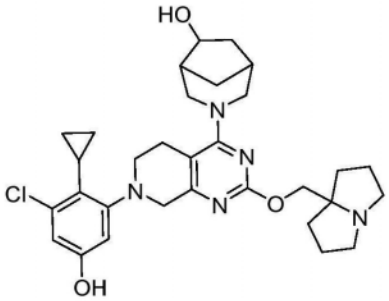
、



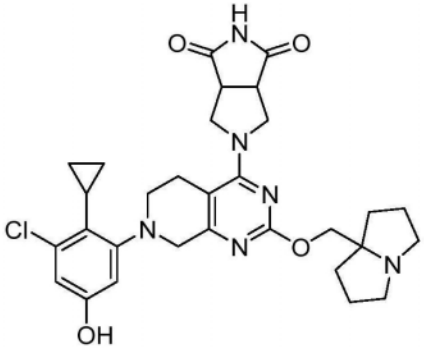
、



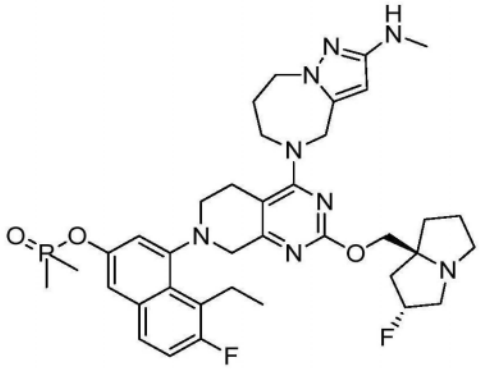
、



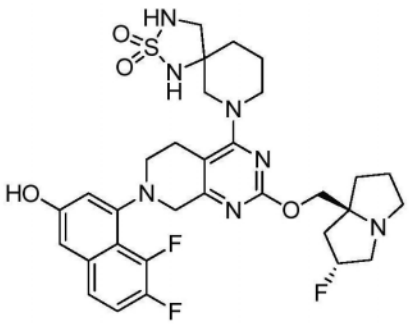
、



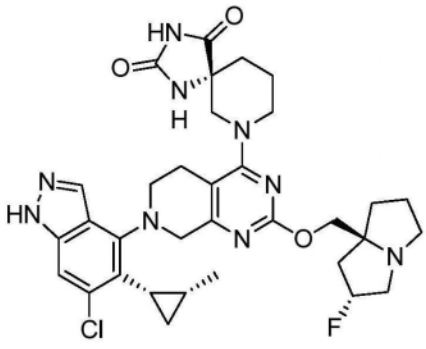
、



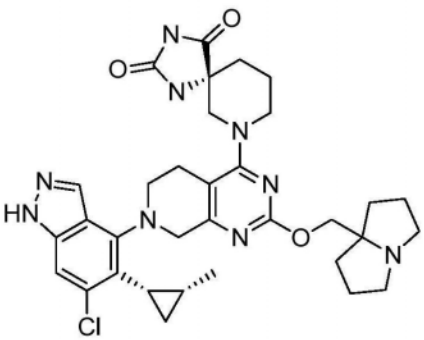
、



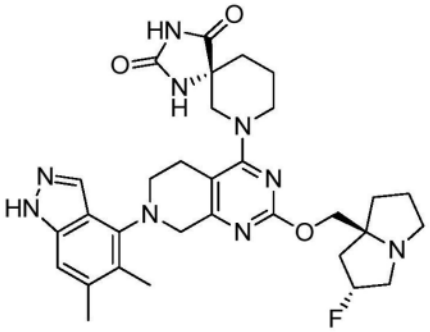
、



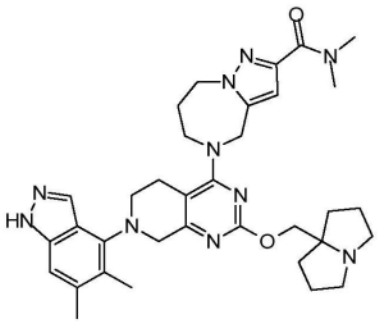
、



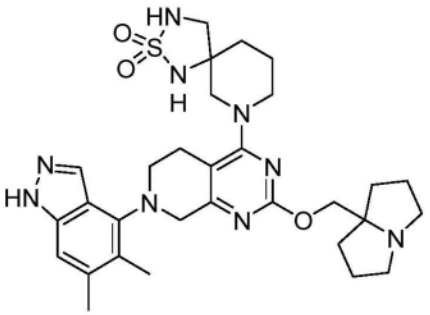
、



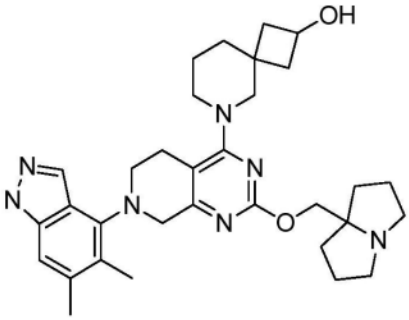
、



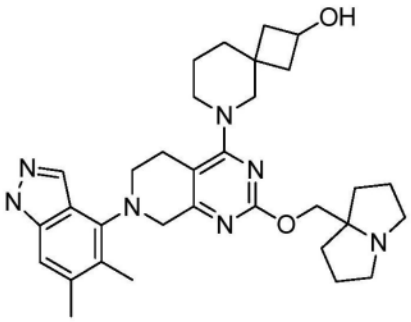
、



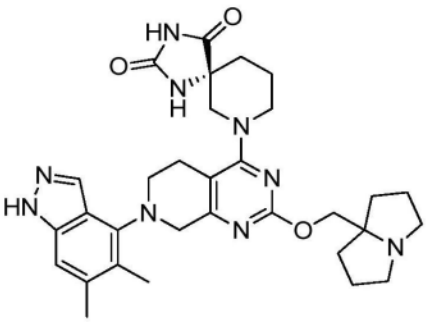
、



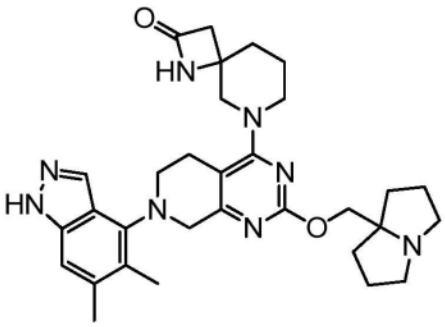
、



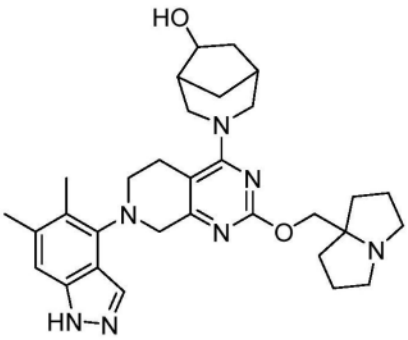
、



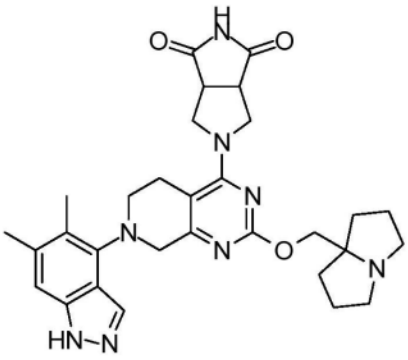
、



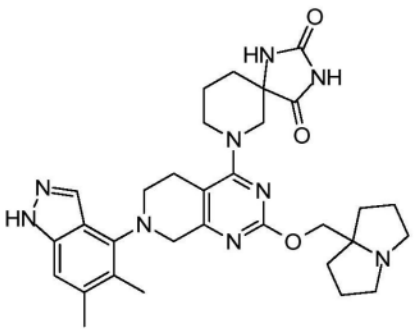
、



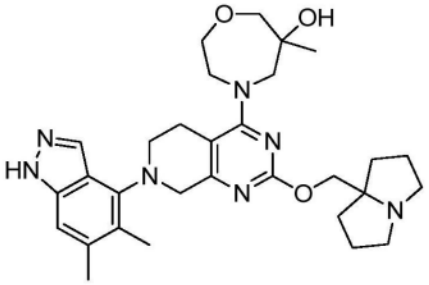
、



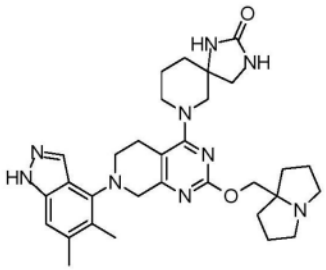
、



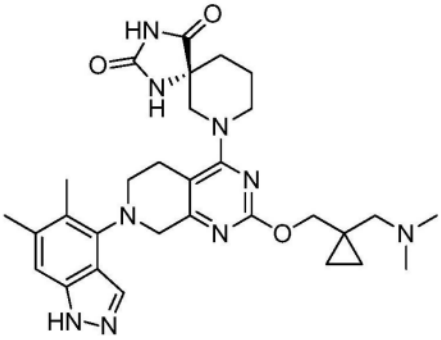
、



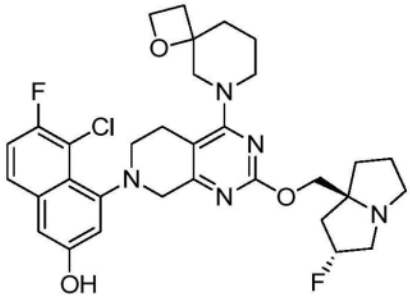
、



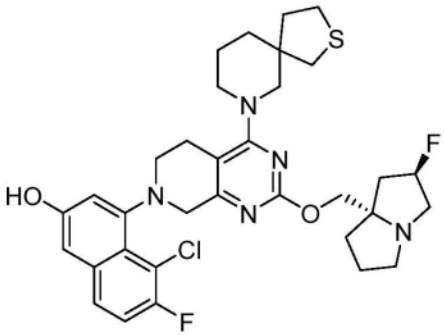
、



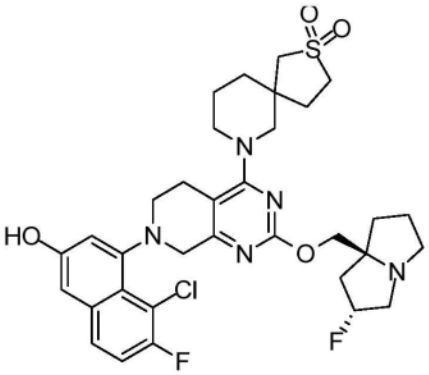
、



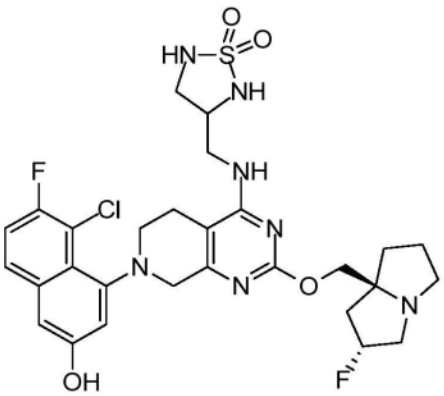
、



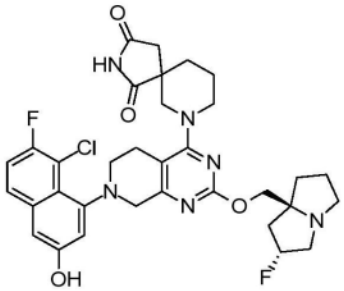
、



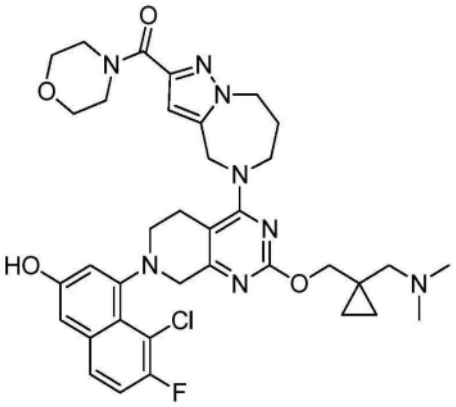
、

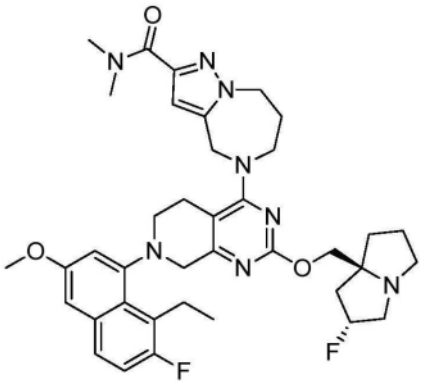


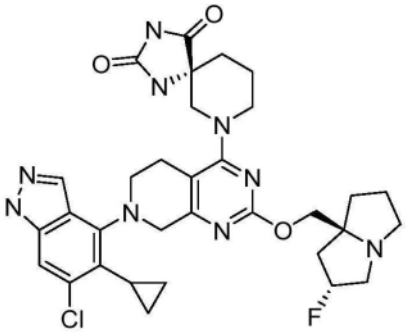
、

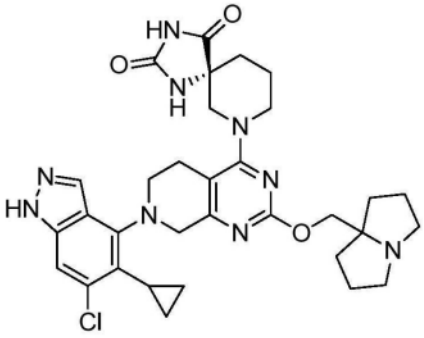


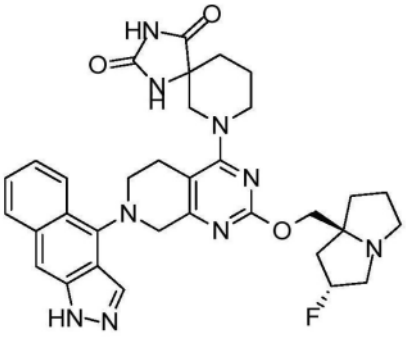
、

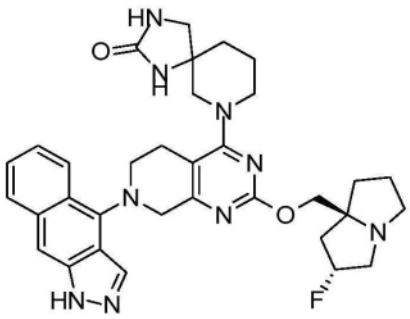


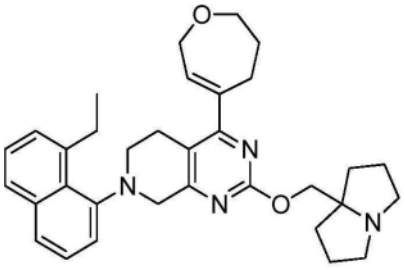


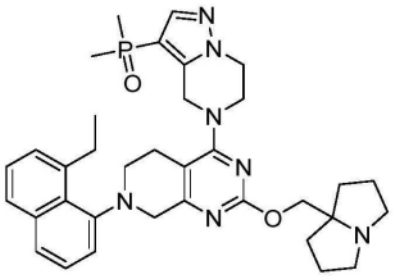


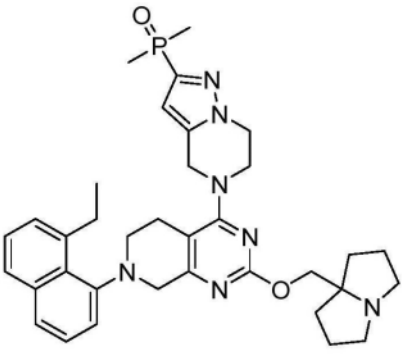


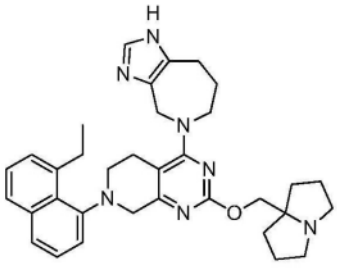


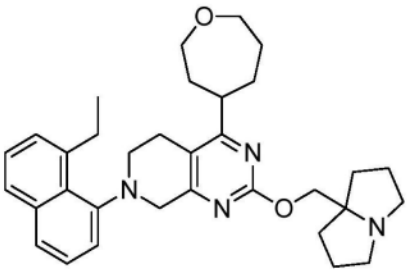




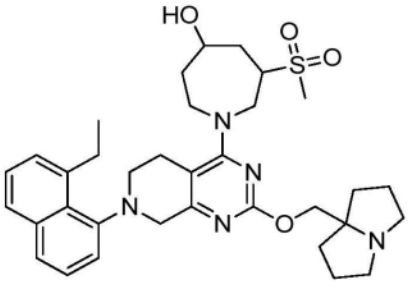




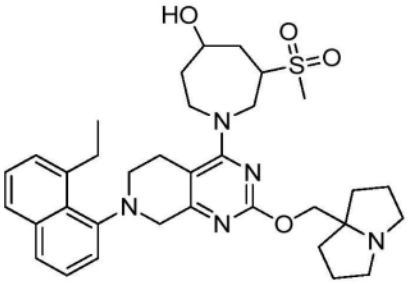




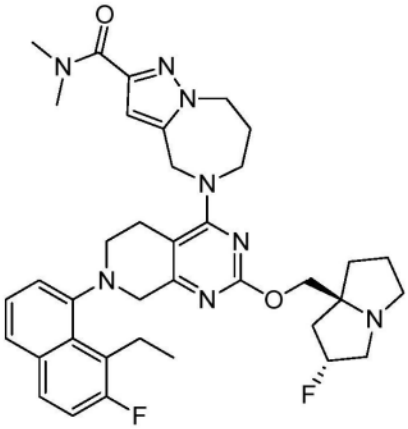
、



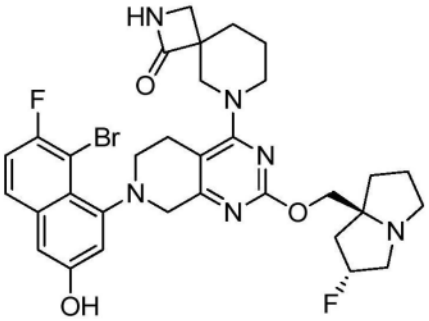
、



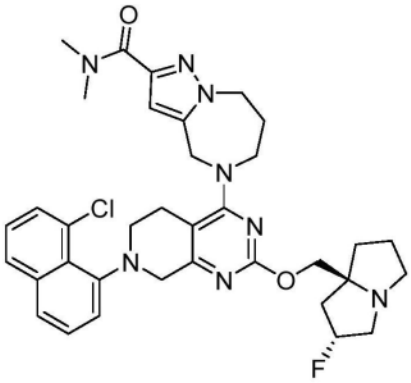
、



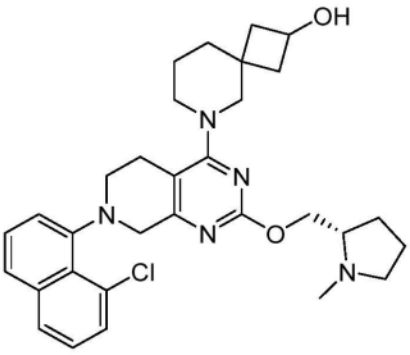
、



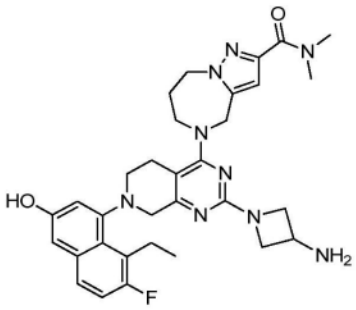
、



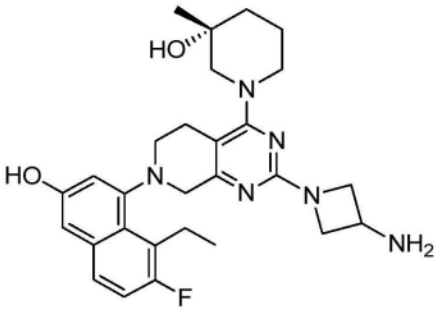
、



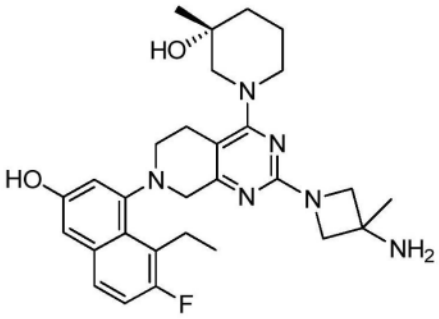
、



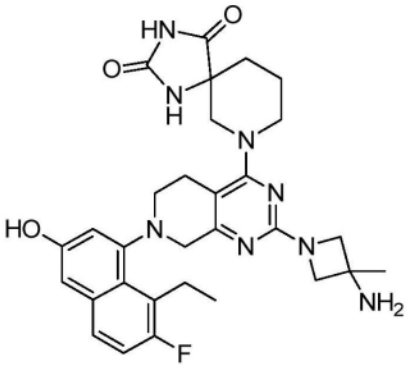
、



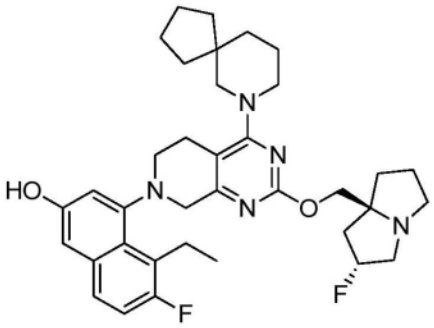
、



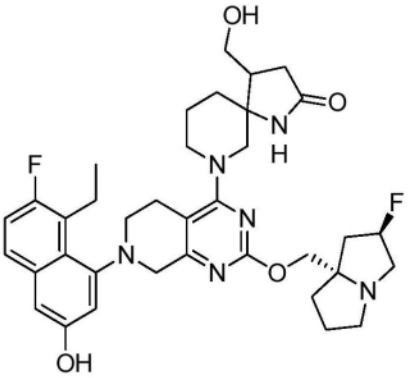
、



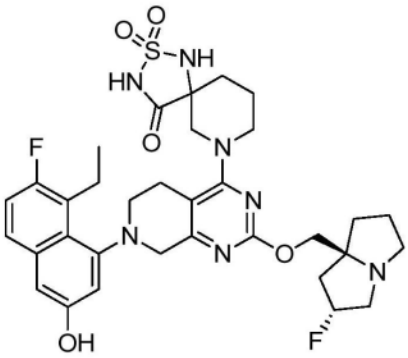
、



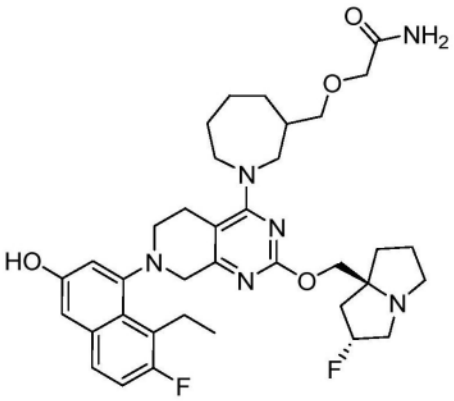
、



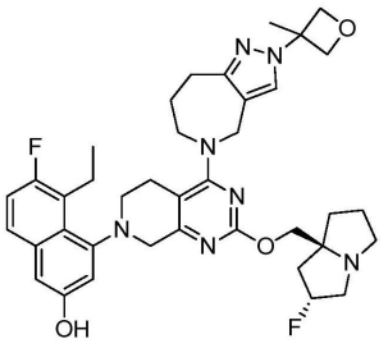
、



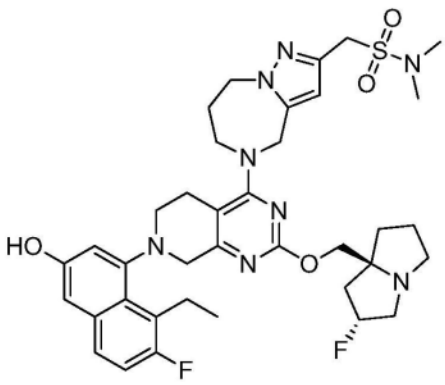
、



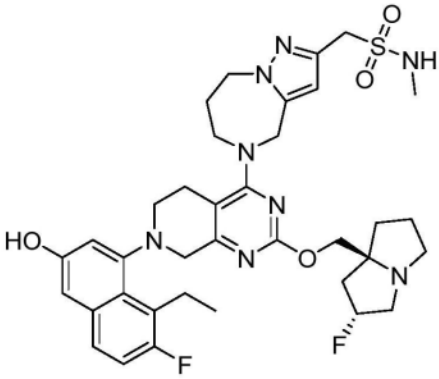
、



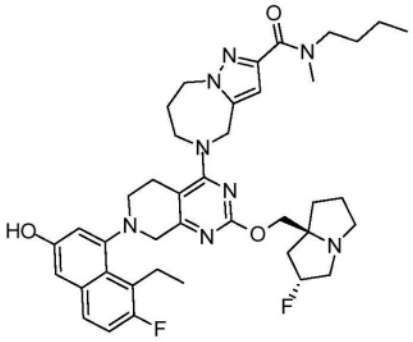
、



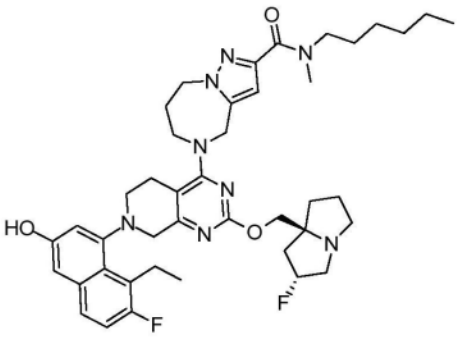
、



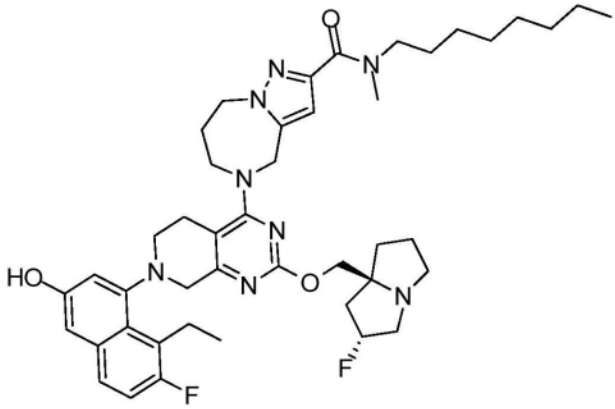
、



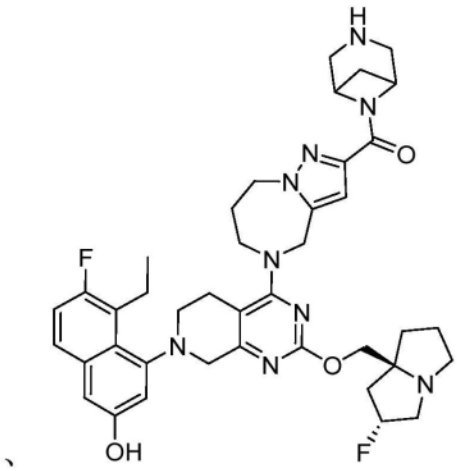
、



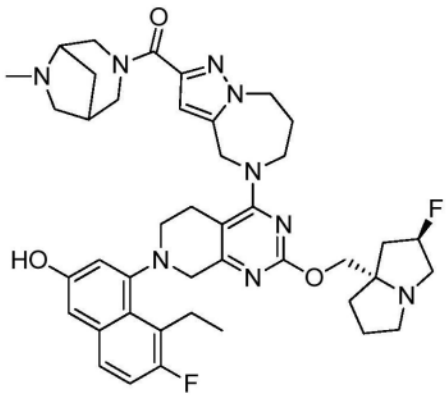
、



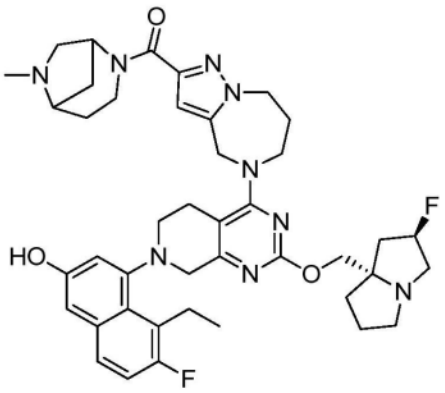
、



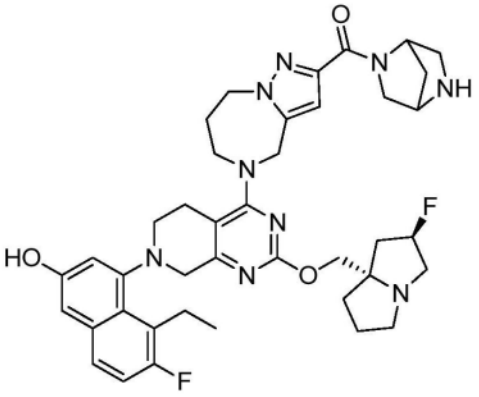
、



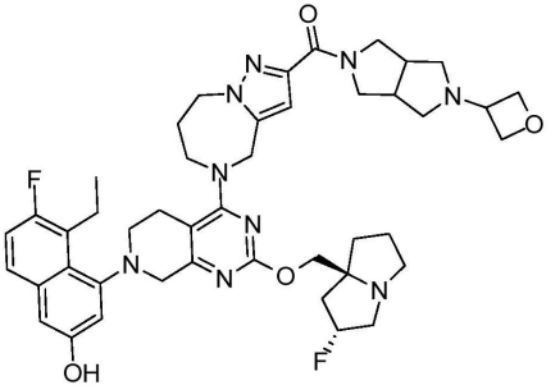
、



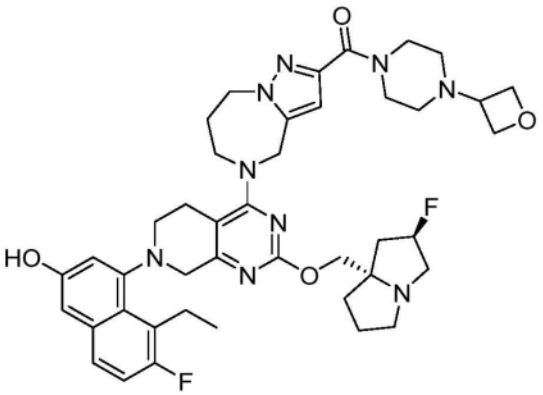
、



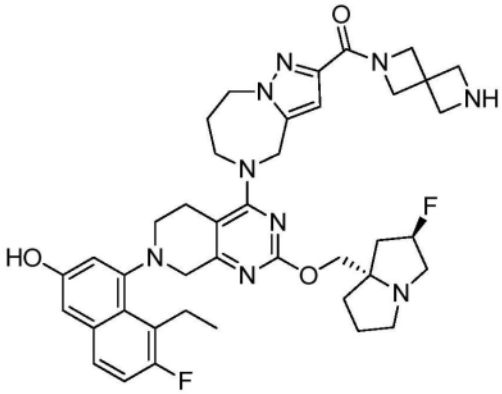
、



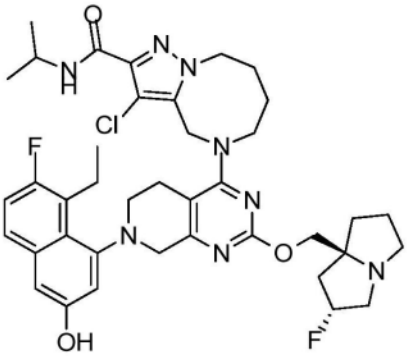
、



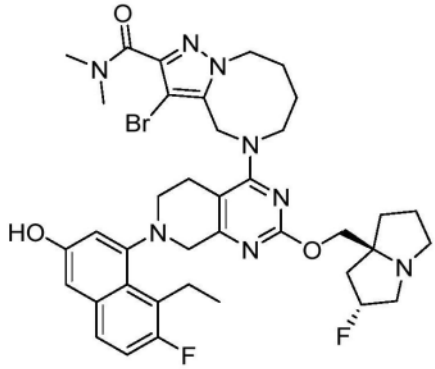
、



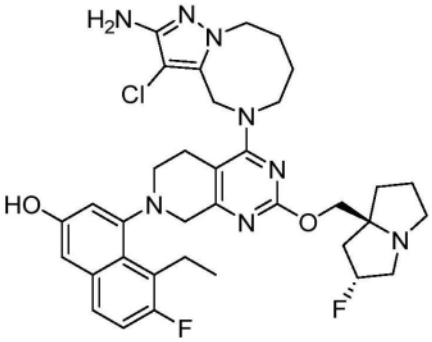
、



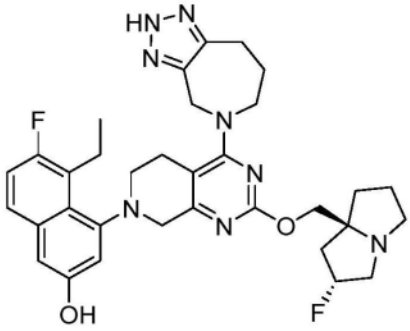
、



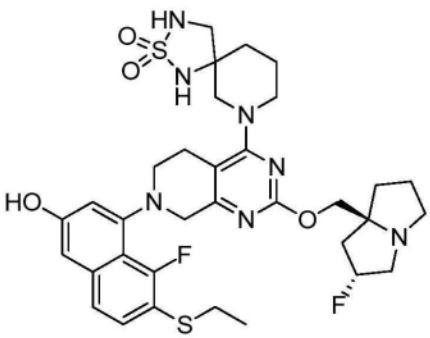
、



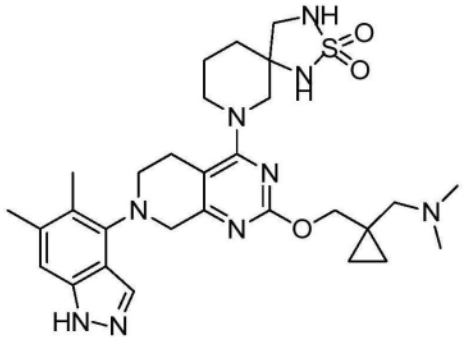
、



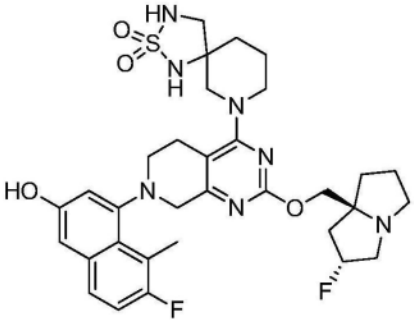
、



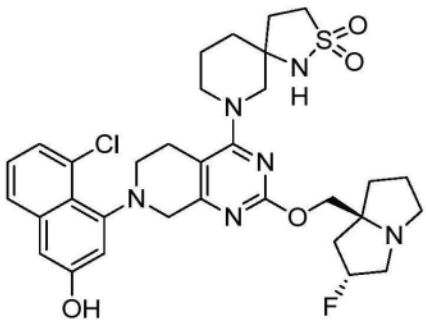
、



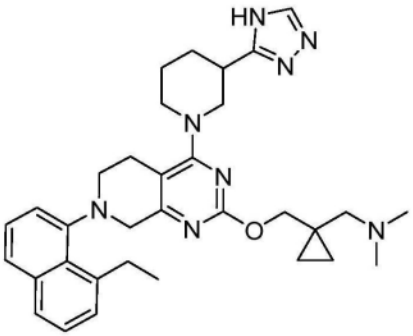
、



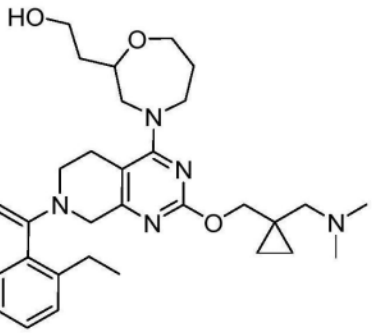
、



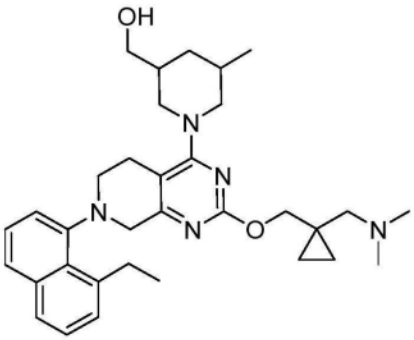
、



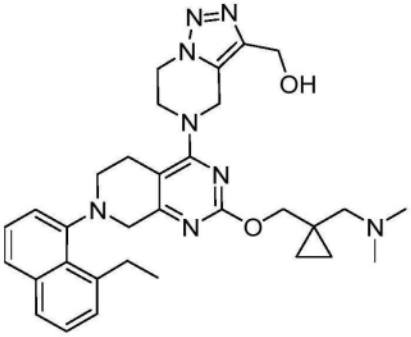
、



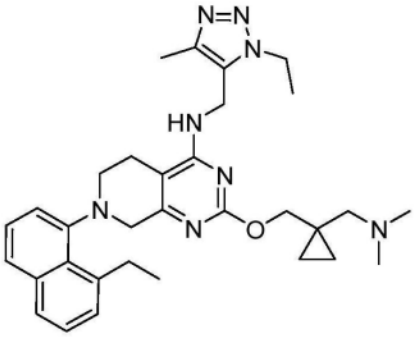
，



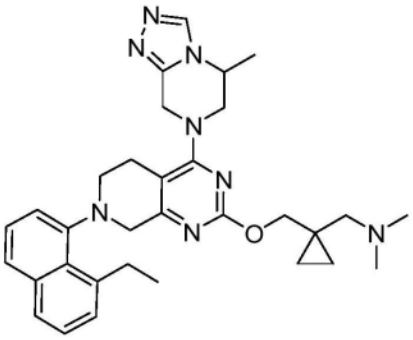
、



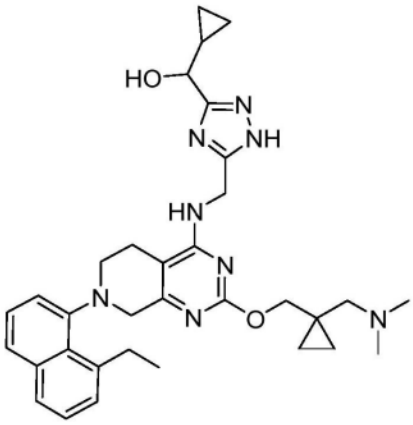
、



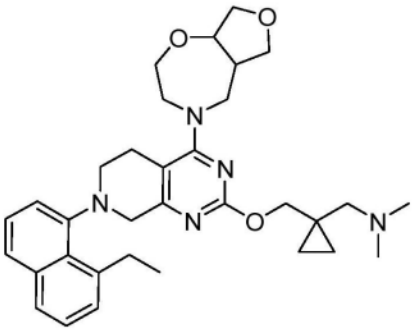
、



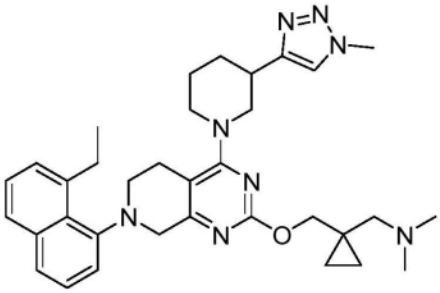
、



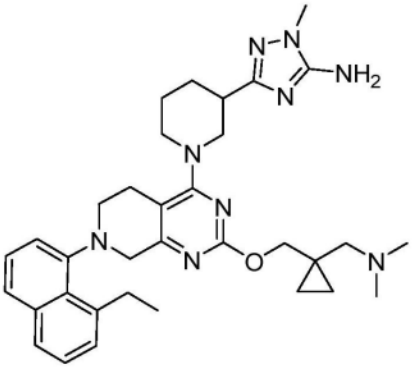
、



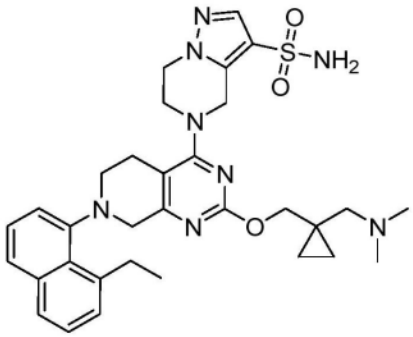
、



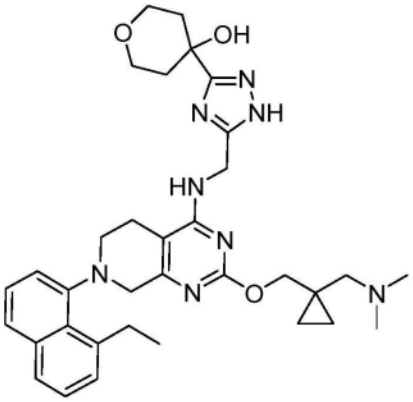
、



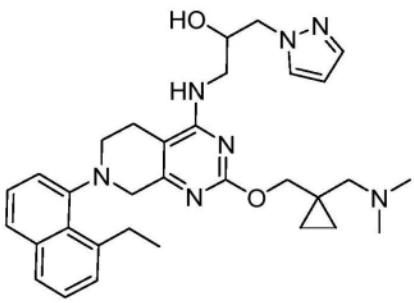
、



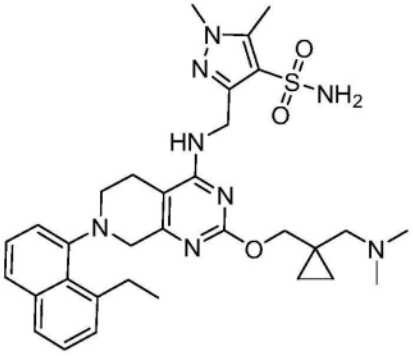
、



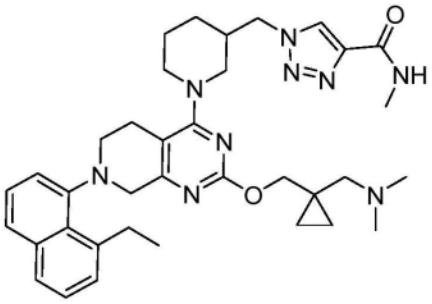
、



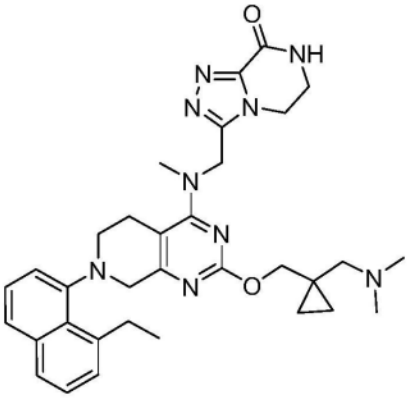
、



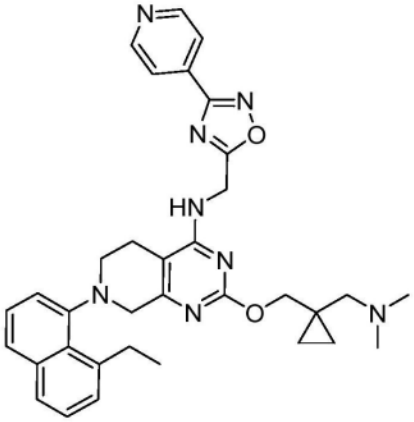
、



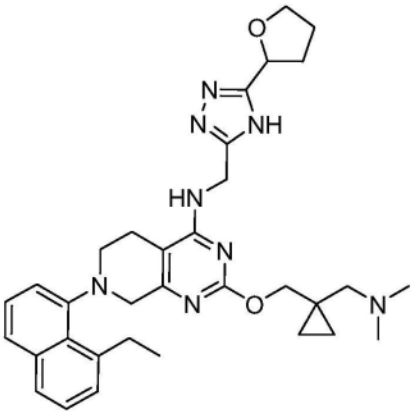
、



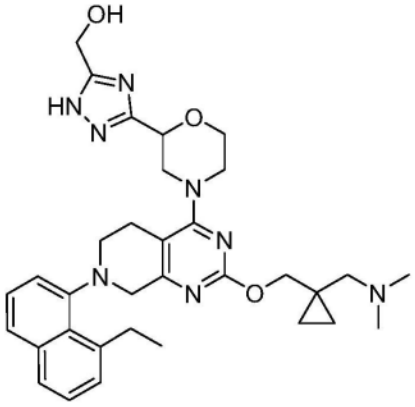
、



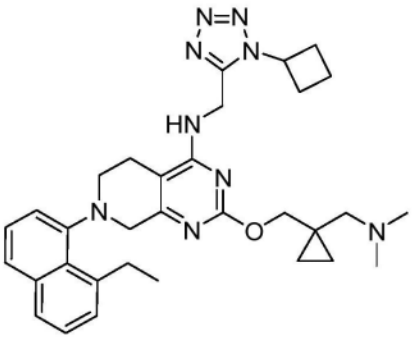
、



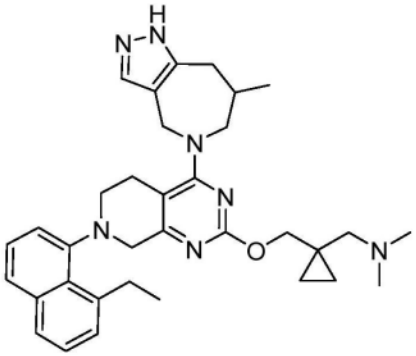
、



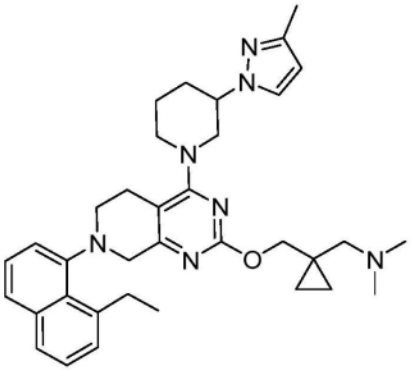
、



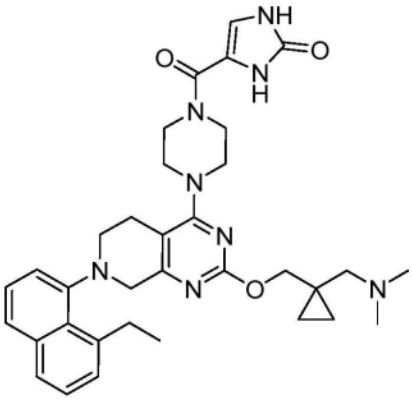
、



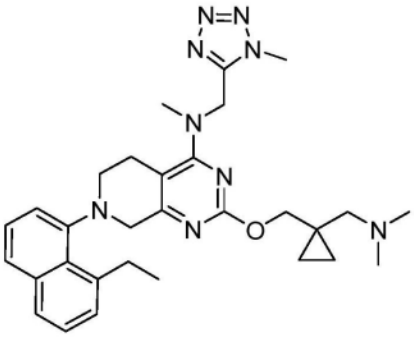
、



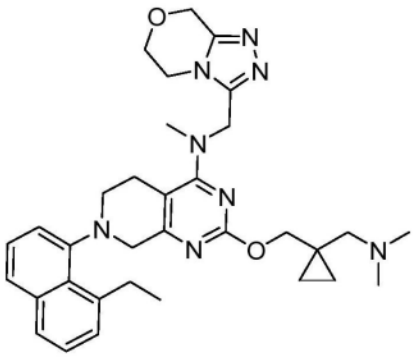
、



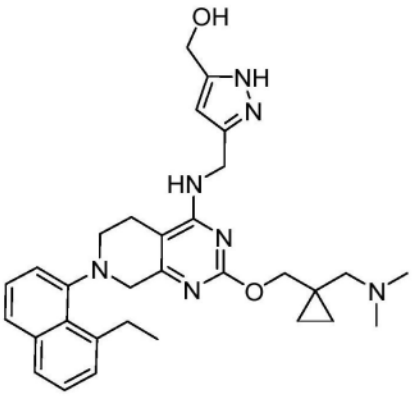
、



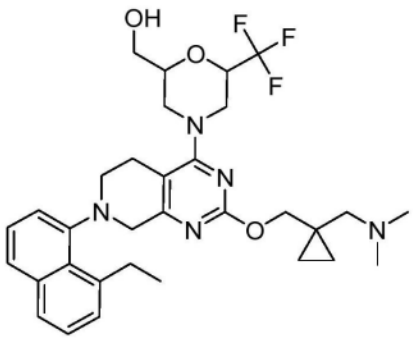
、



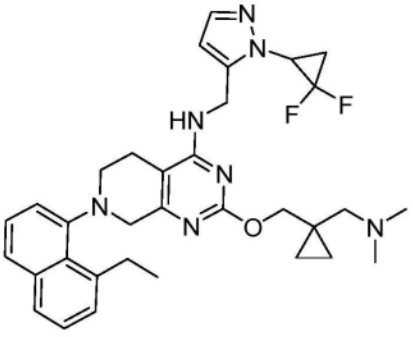
、



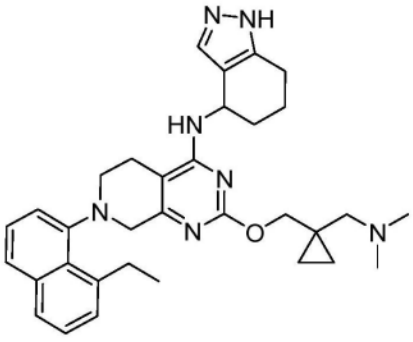
、



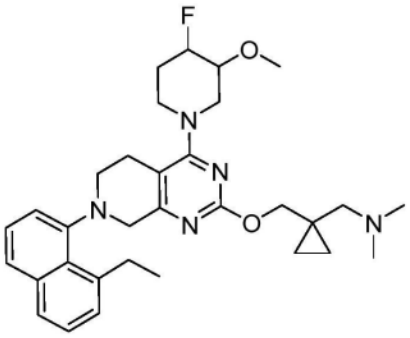
、



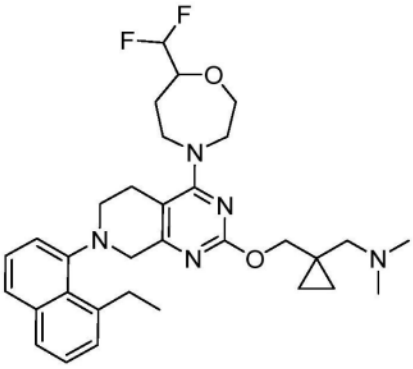
、



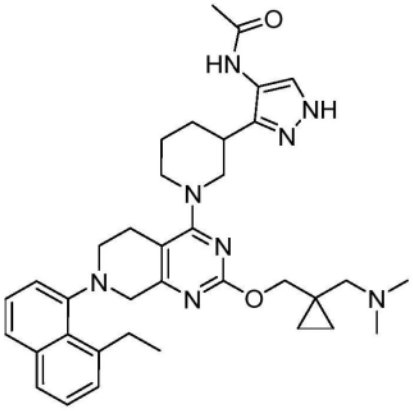
、



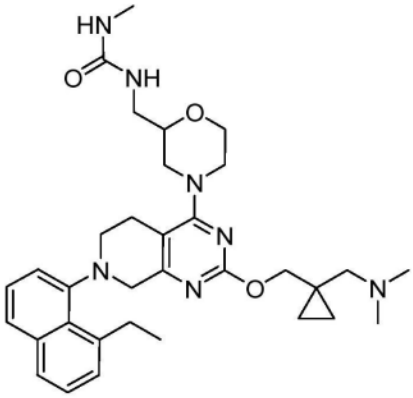
、



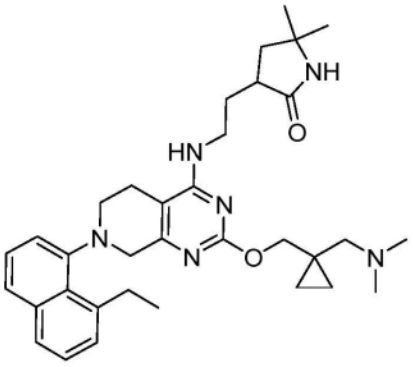
、



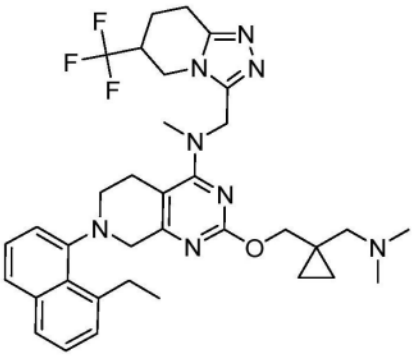
、



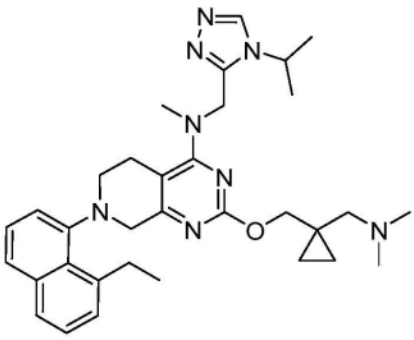
、



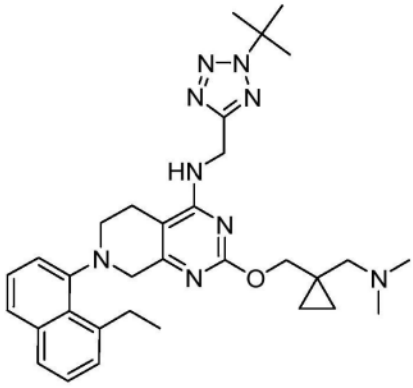
、



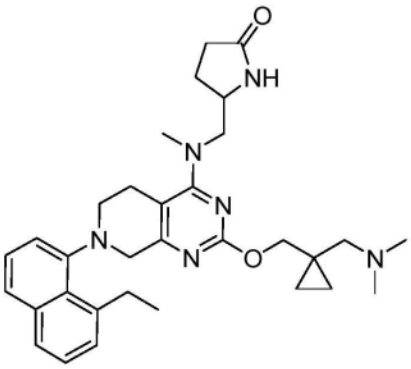
、



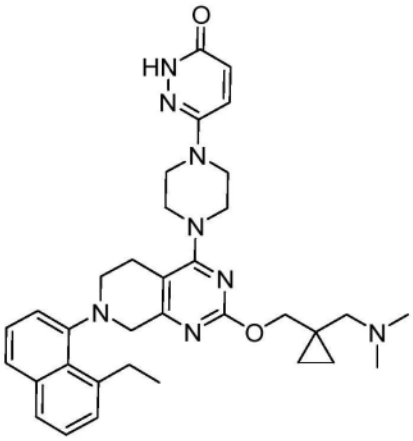
、



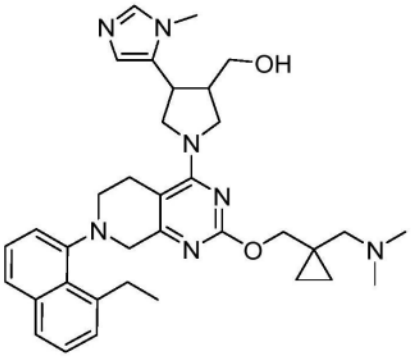
、



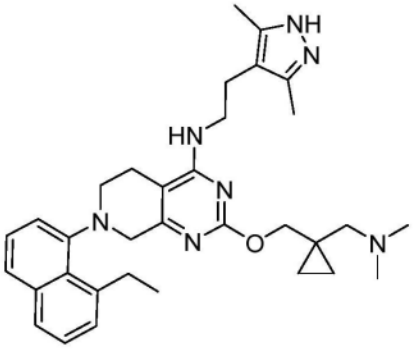
、



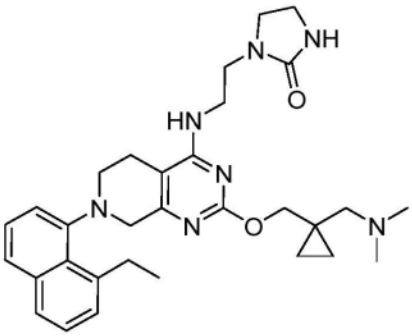
、



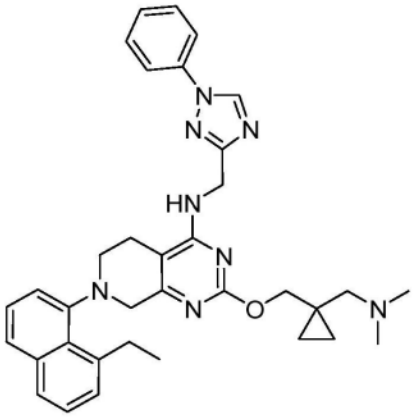
、



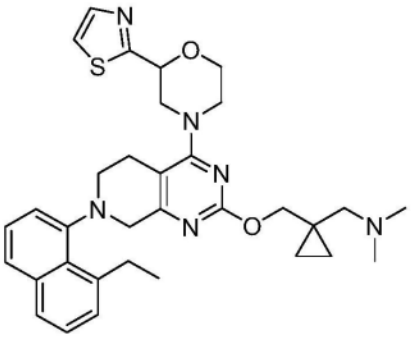
、



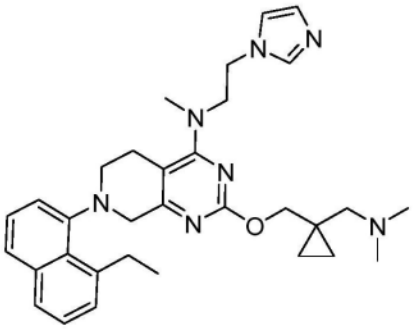
、



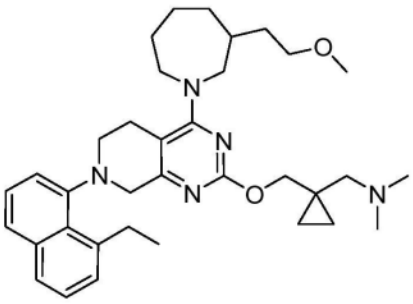
、



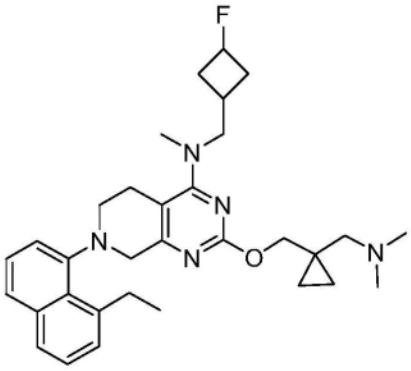
、



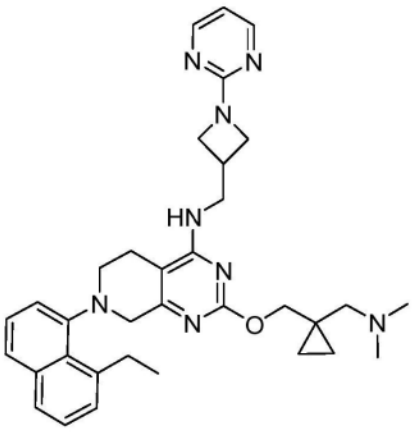
、



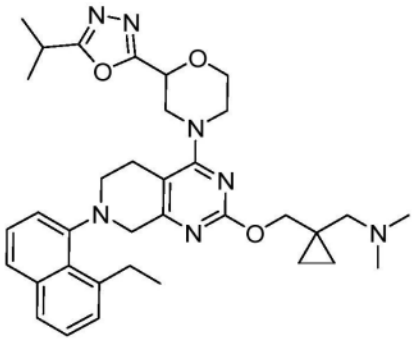
、



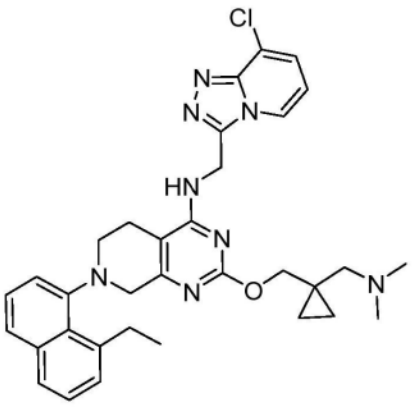
、



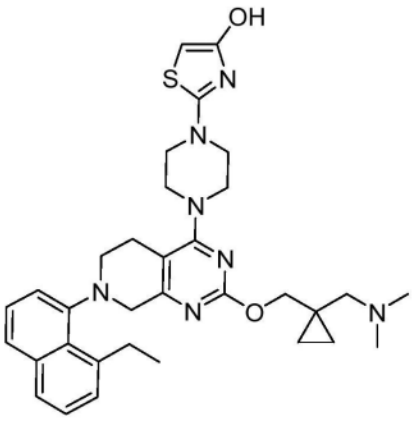
、



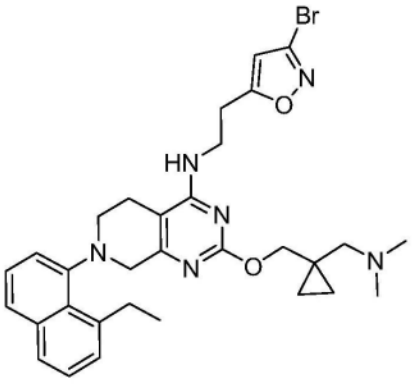
、



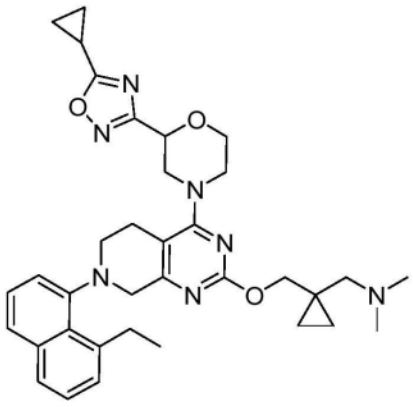
、



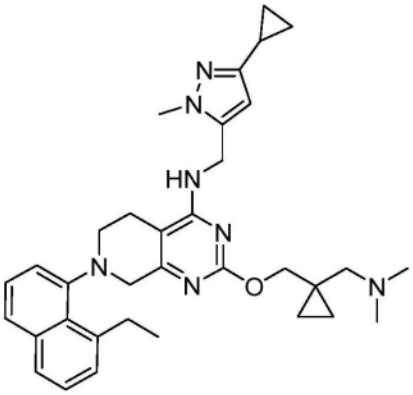
、



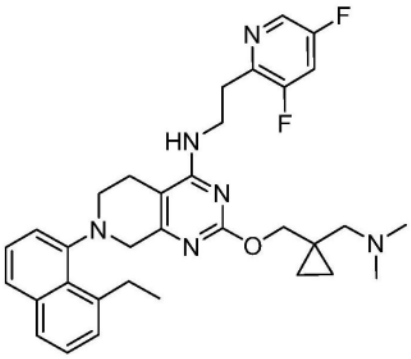
、



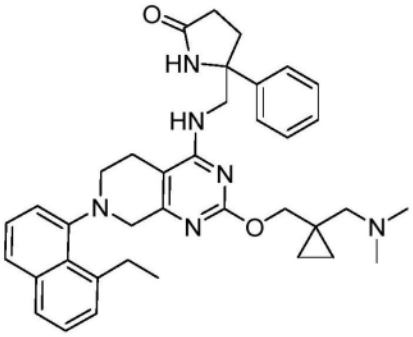
、



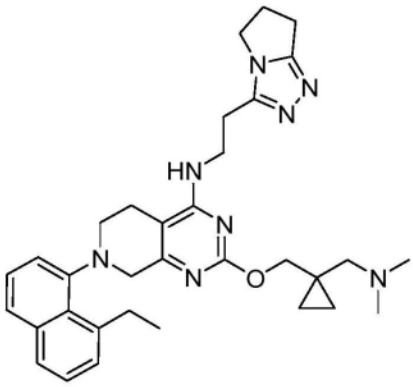
、



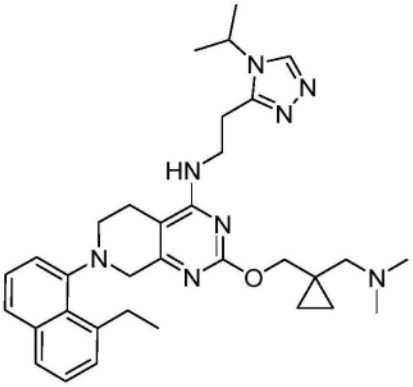
、



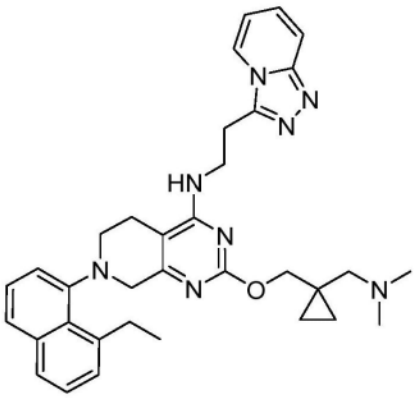
、



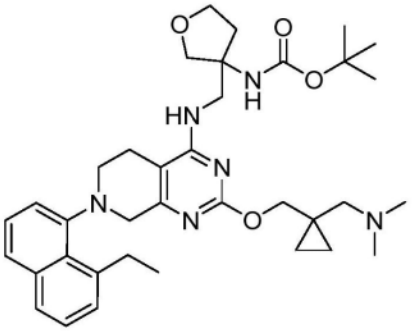
、



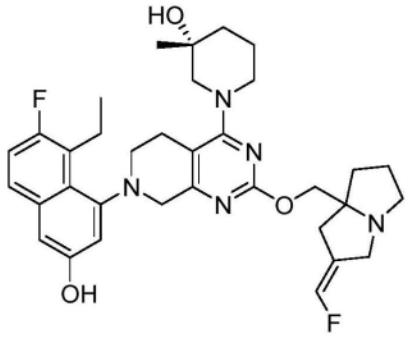
、



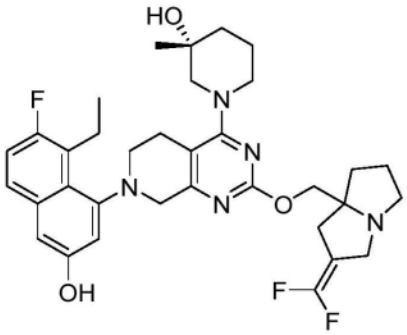
、



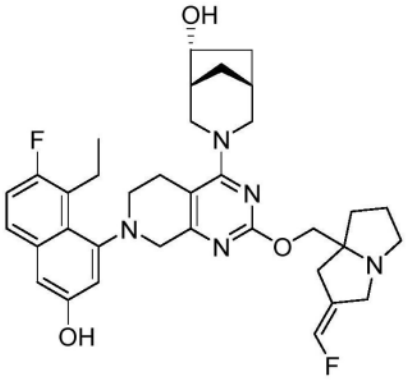
、



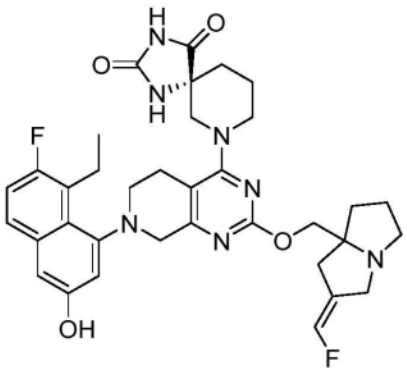
、



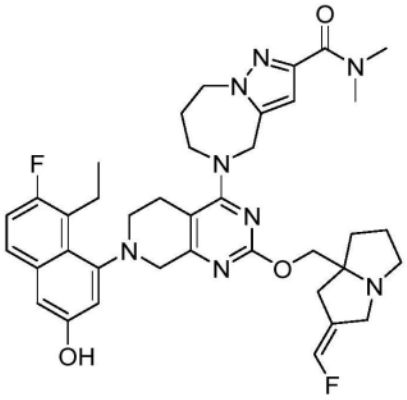
、



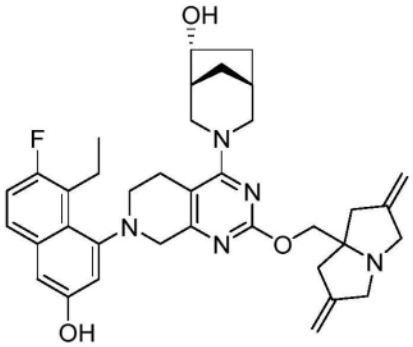
、



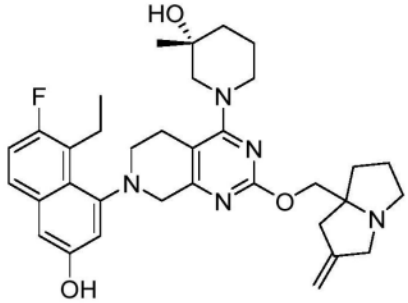
、



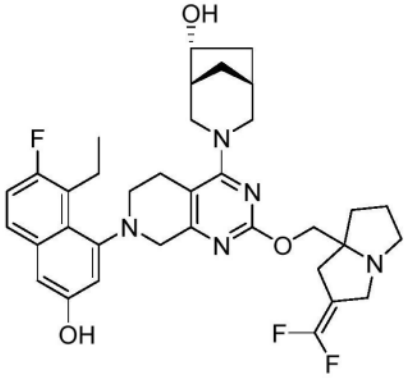
、



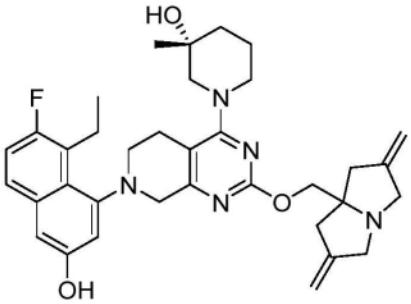
、



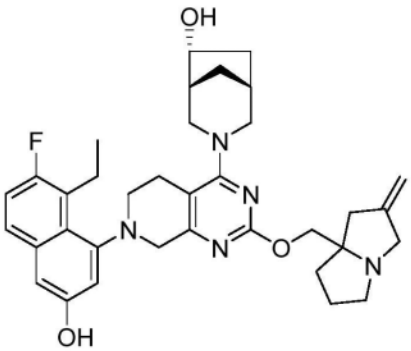
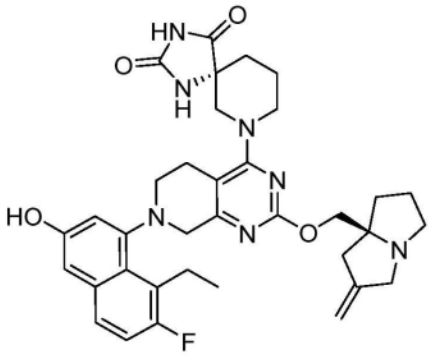
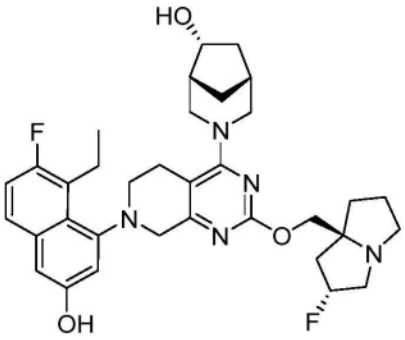
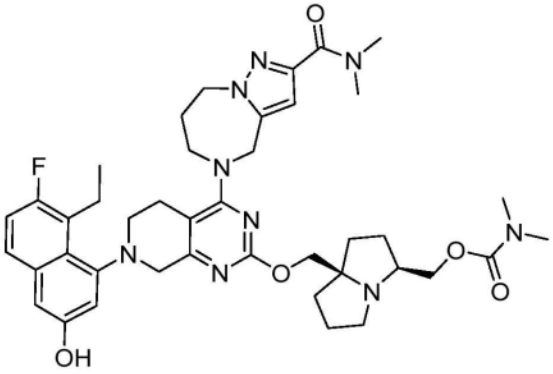
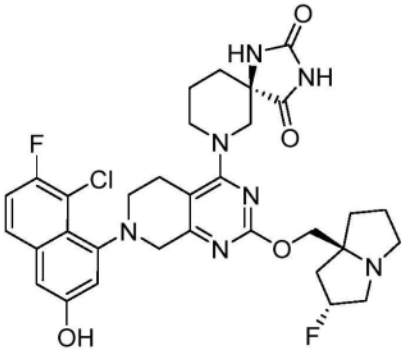
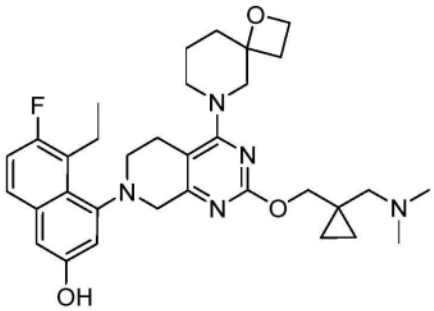
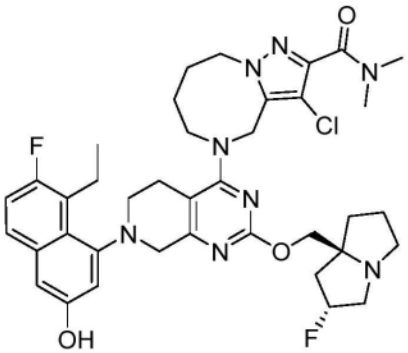
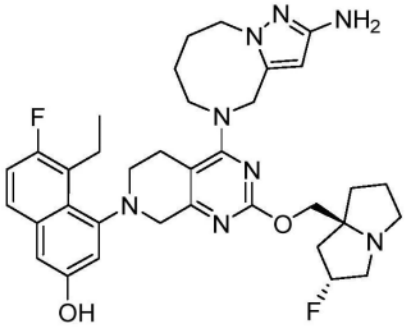
、

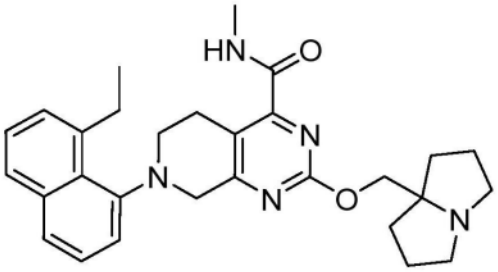
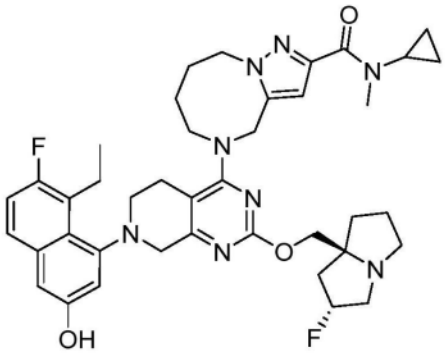
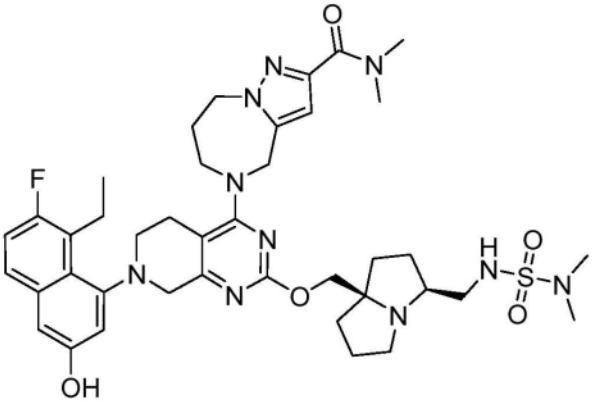
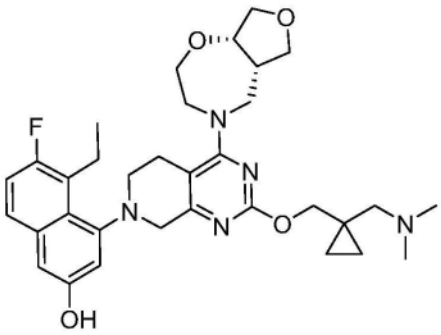
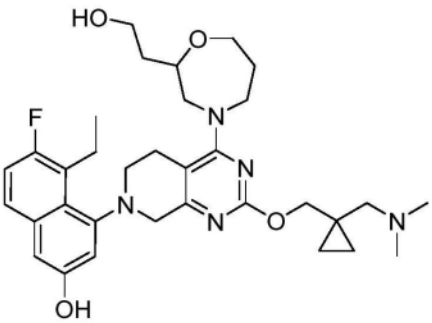
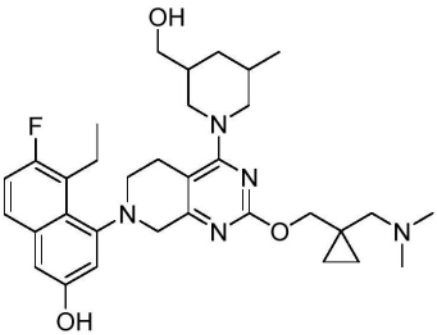
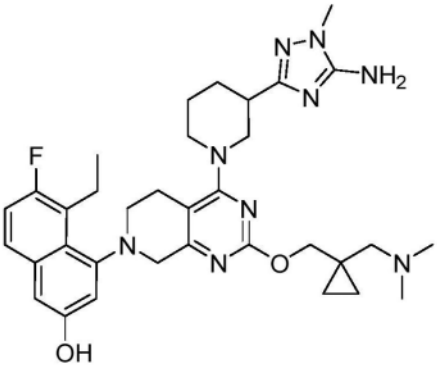
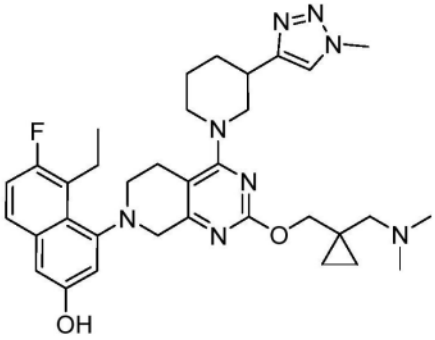


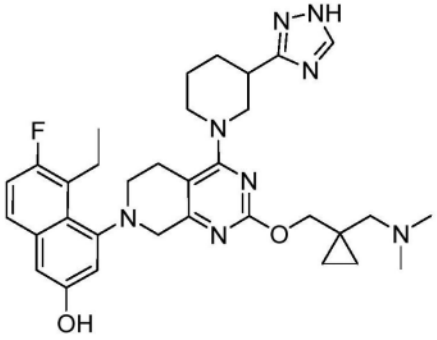
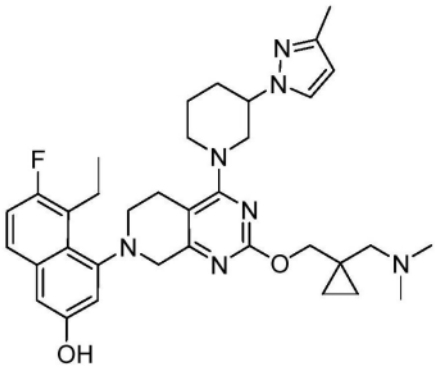
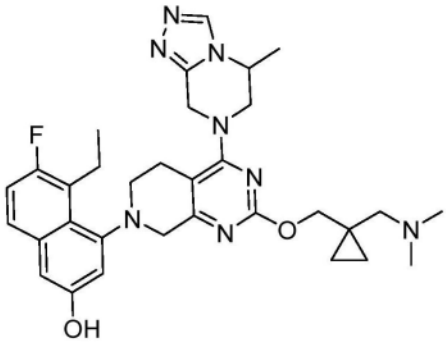
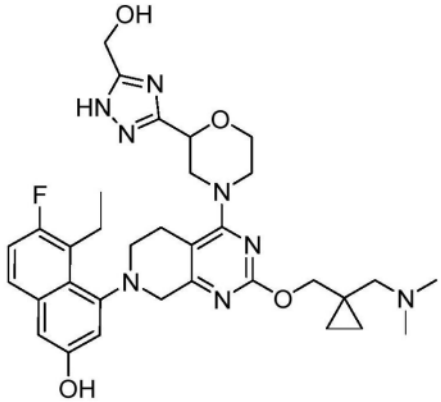
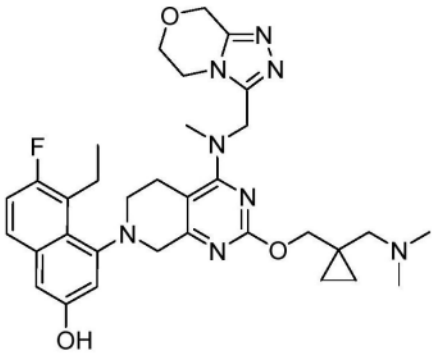
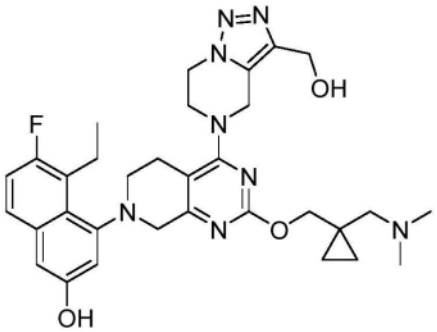
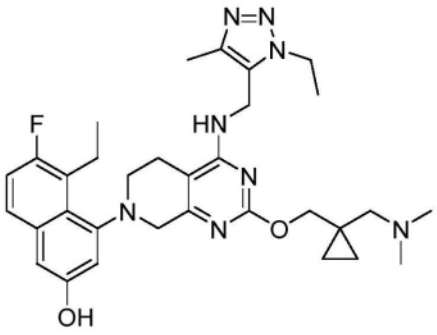
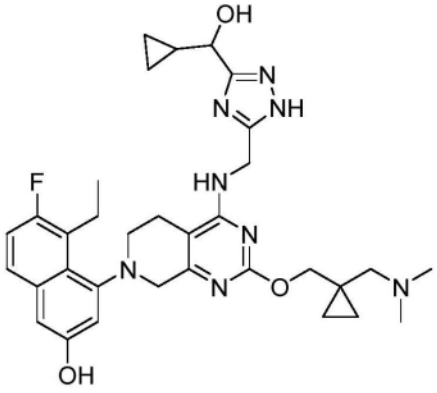
、

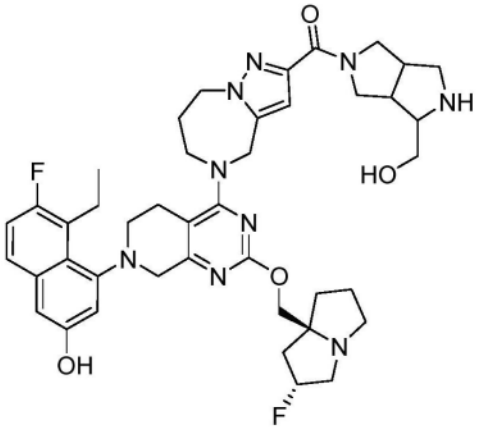


、

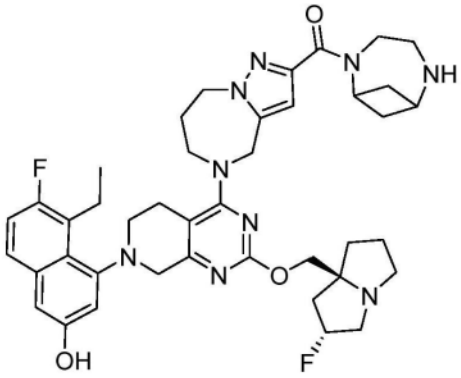

、

、

、

、

、

、

、



、

、

、

、

、

、

、

、

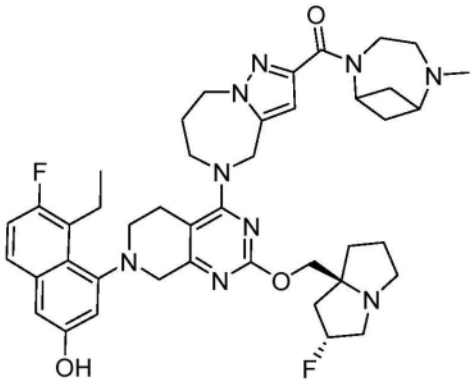

、

、

、

、

、

、

、

、



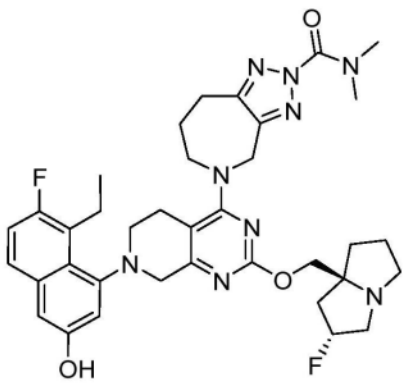
、



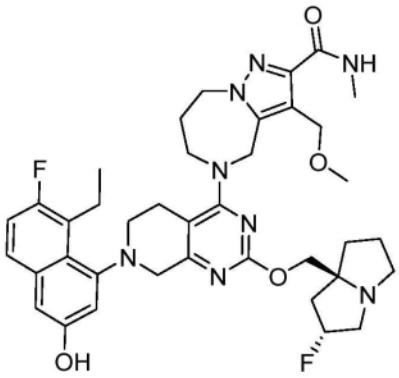
、



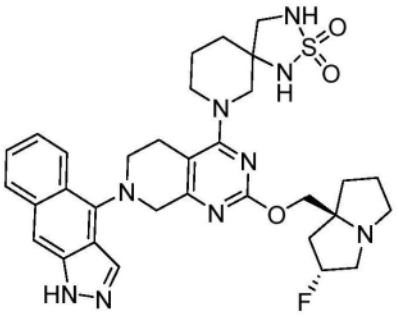
、



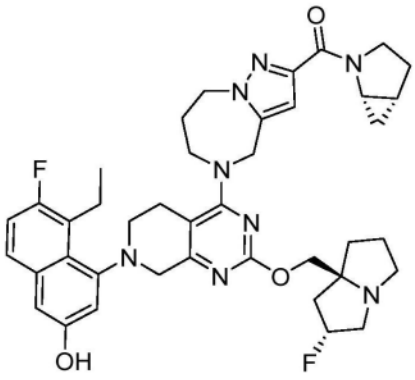
、



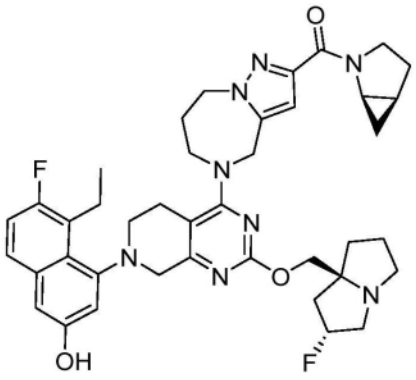
、



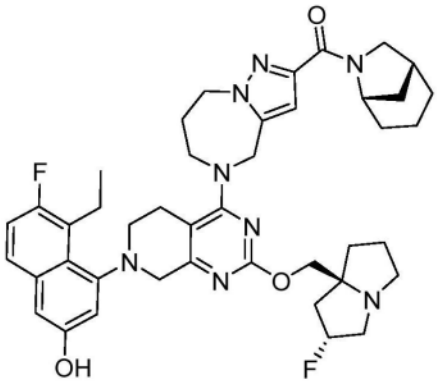
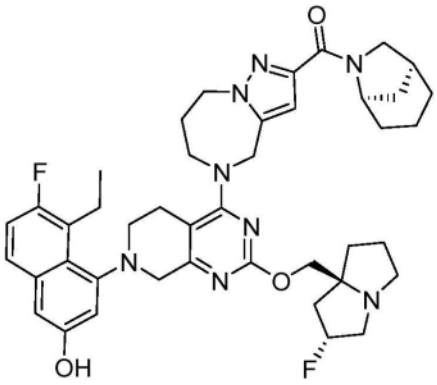
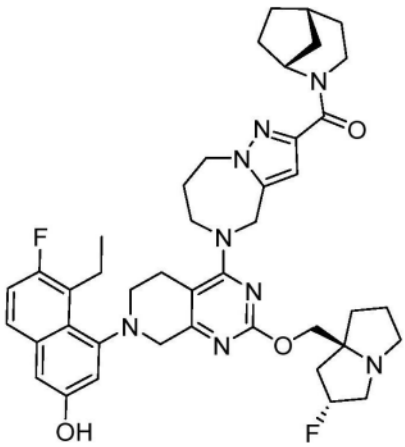
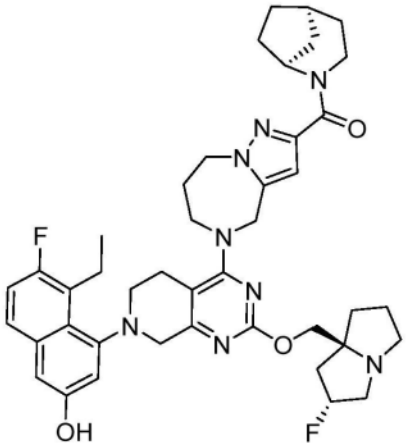
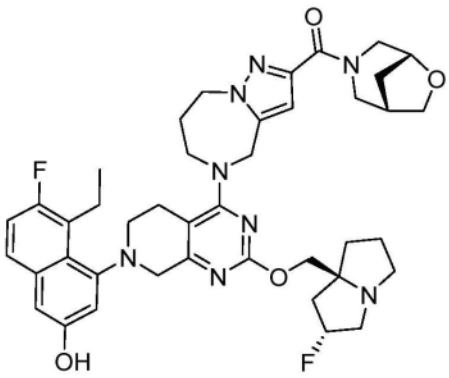
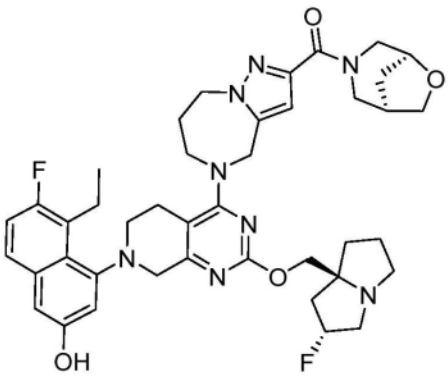
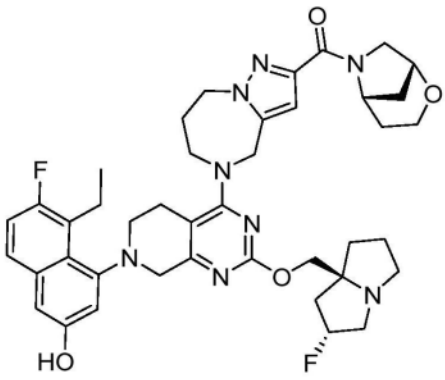
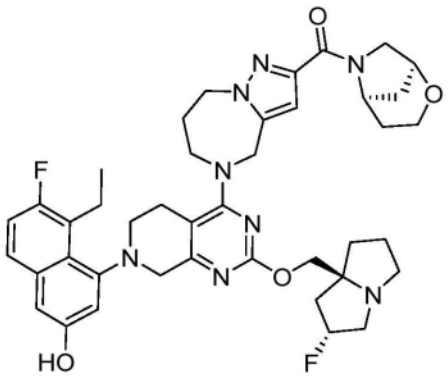
、

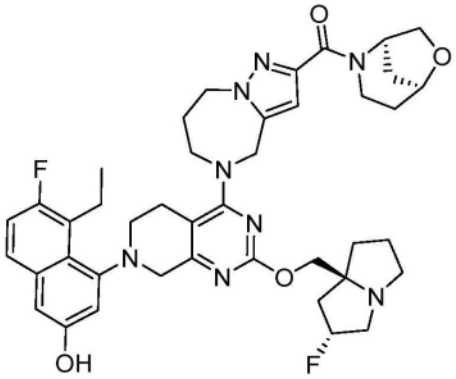


、

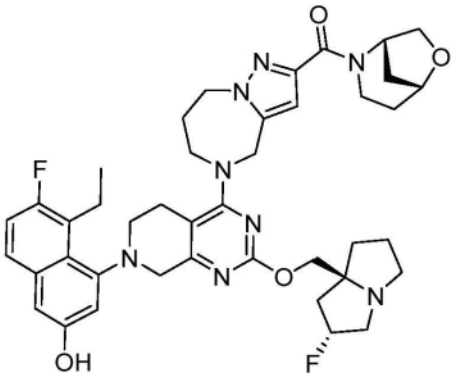


、

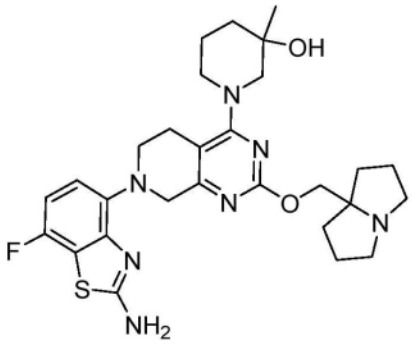

、

、

、

、

、

、

、

、



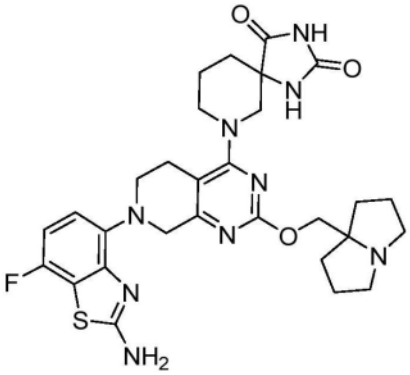
、



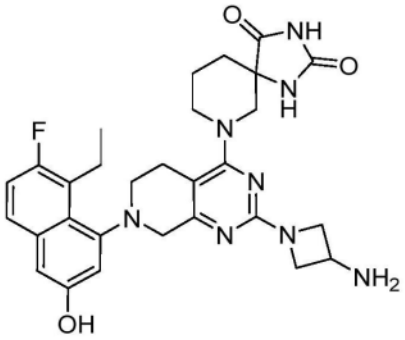
、



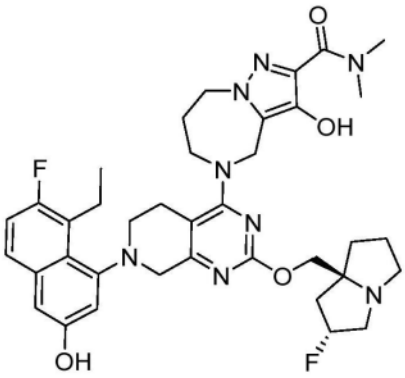
、



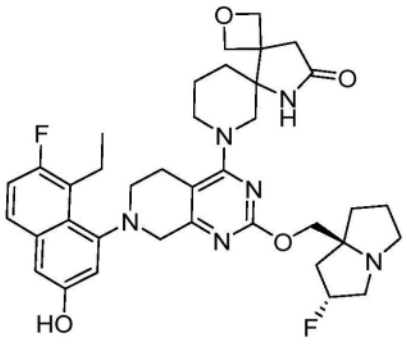
、



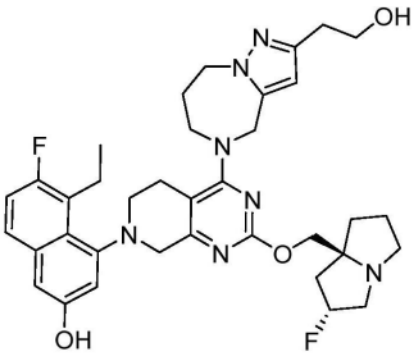
、



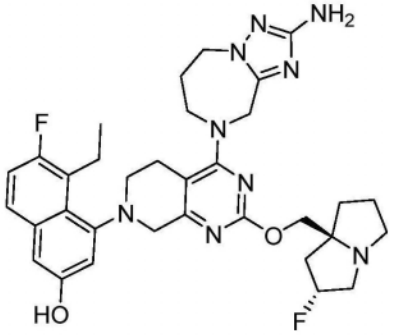
、



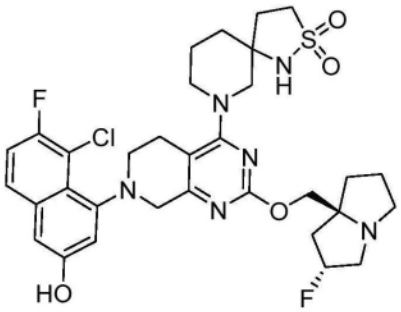
、



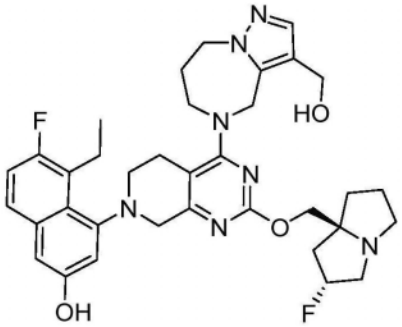
、



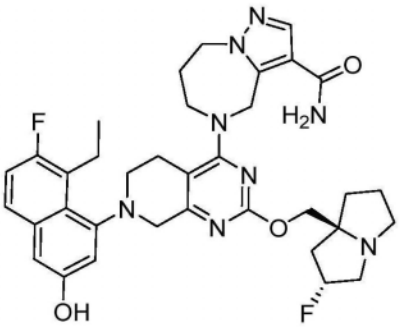
、



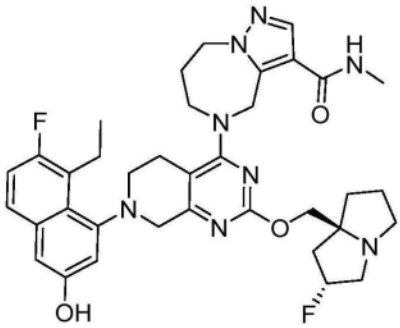
、



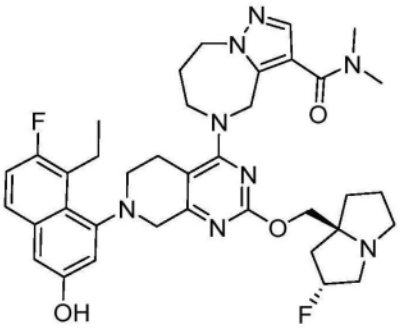
、



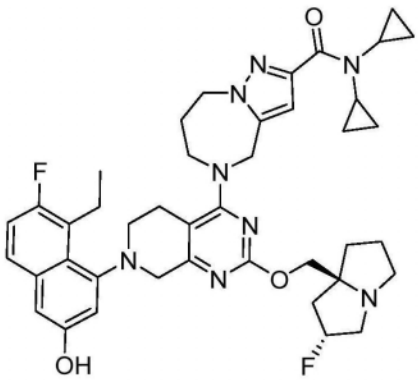
、



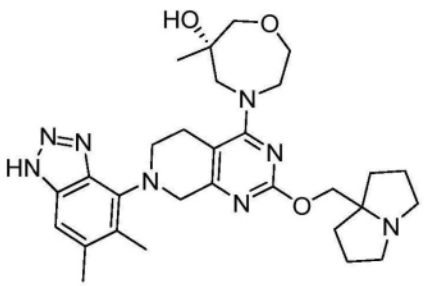
、



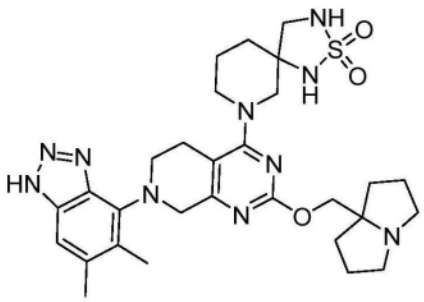
、



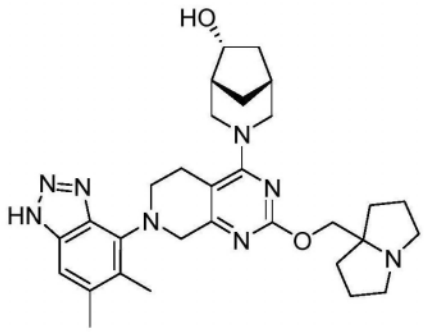
、



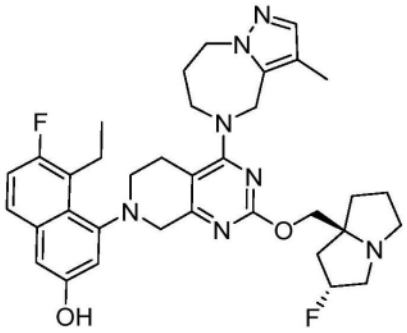
、



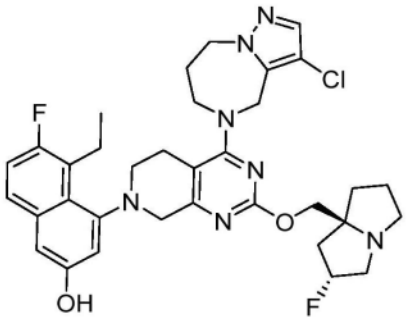
、



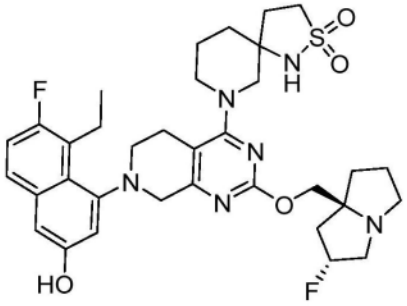
、



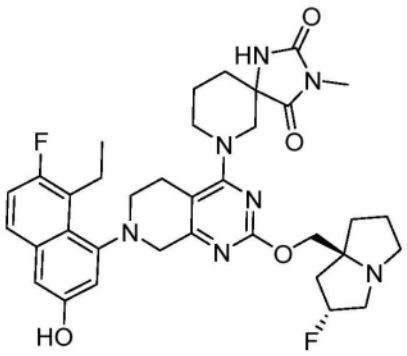
、



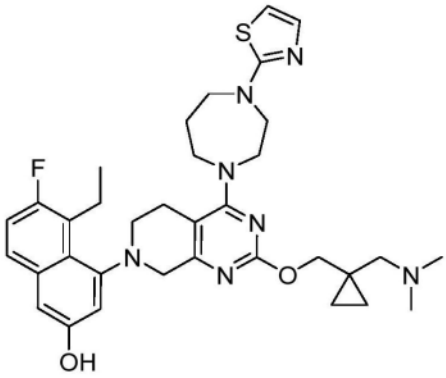
、



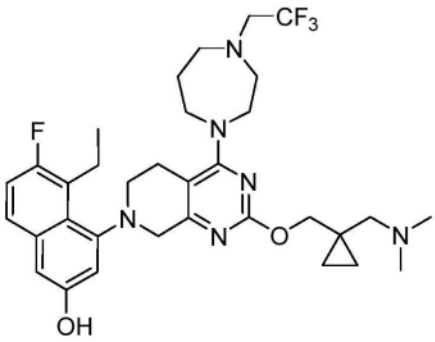
、



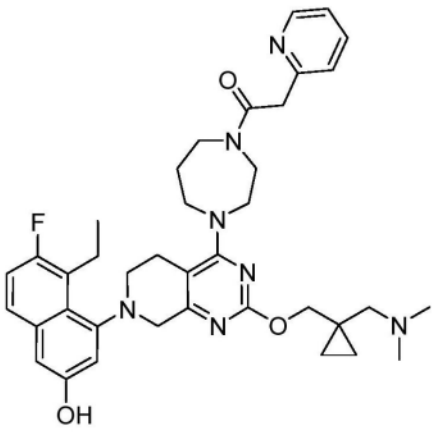
、



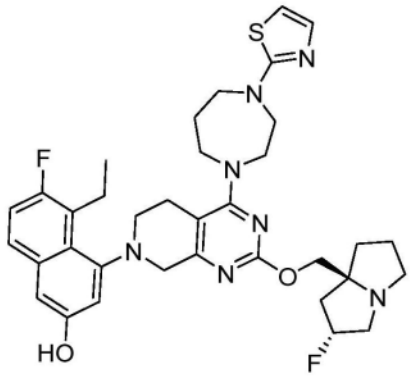
、



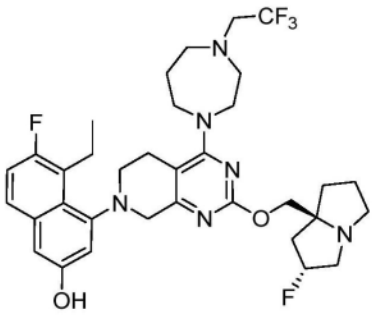
、



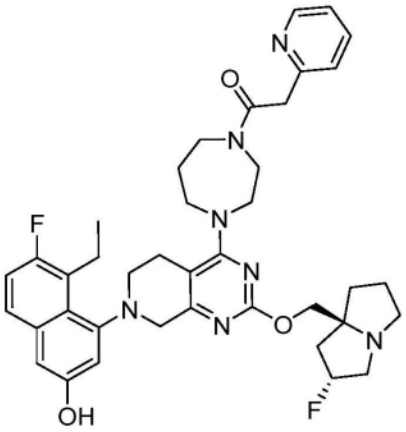
、



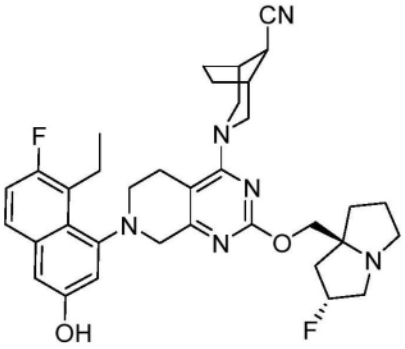
、



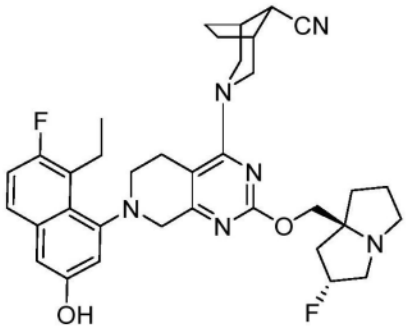
、



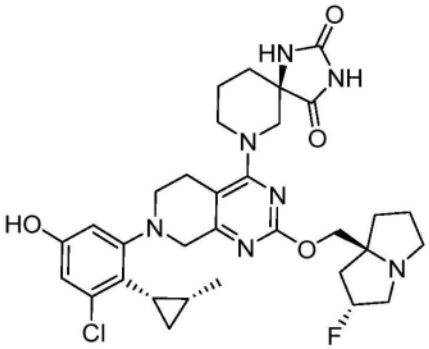
、



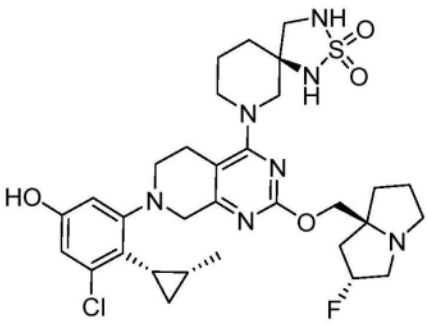
、



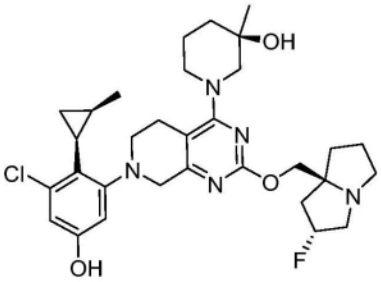
、



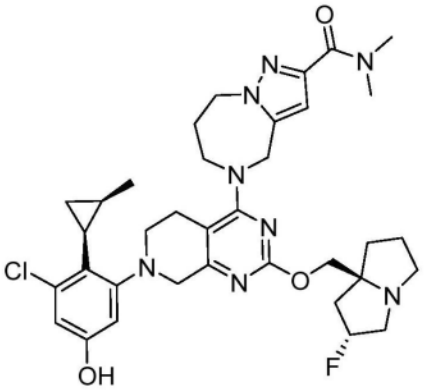
、



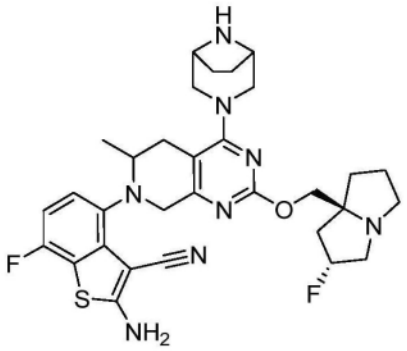
、



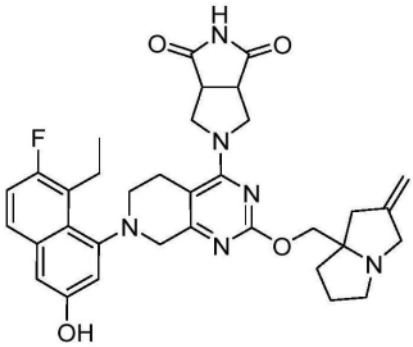
、



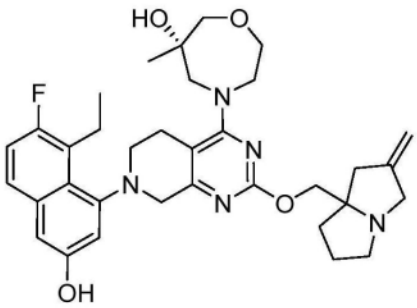
、



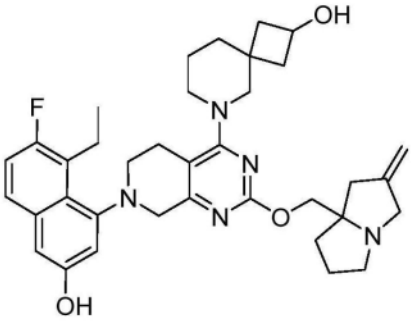
、



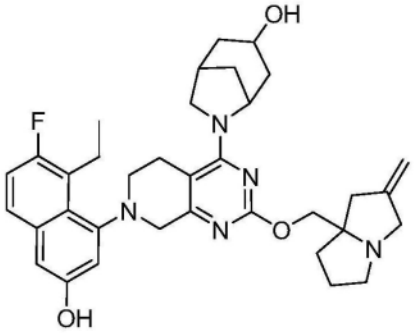
、



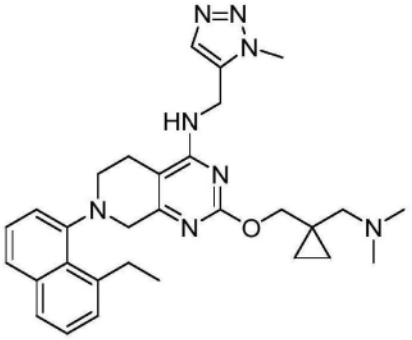
、



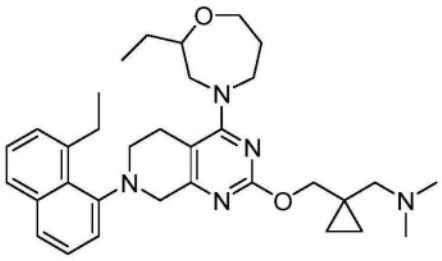
、



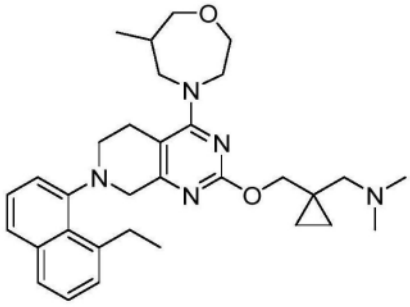
、



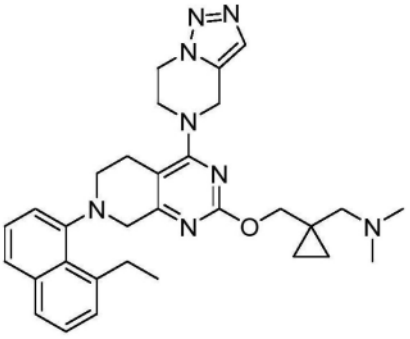
、



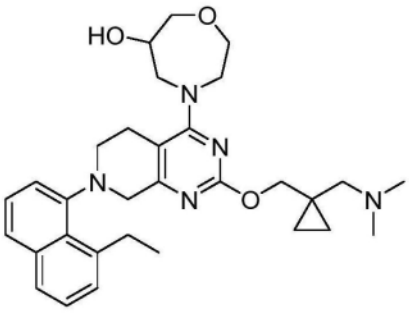
、



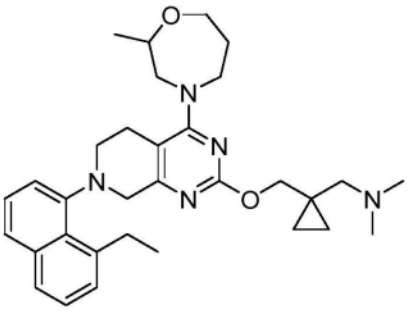
、



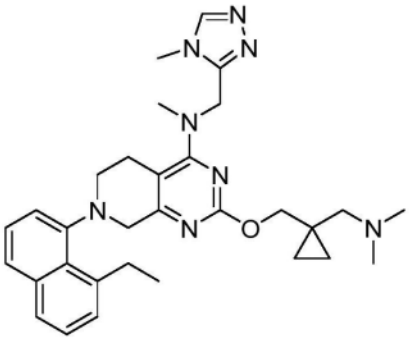
、



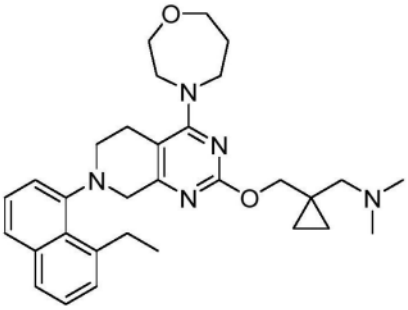
、



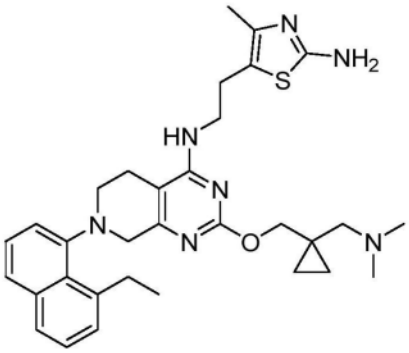
、



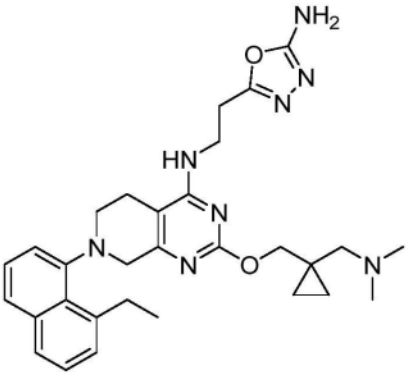
、



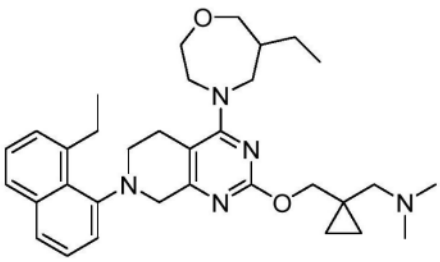
、



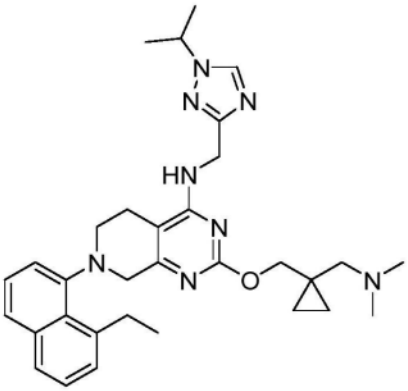
、



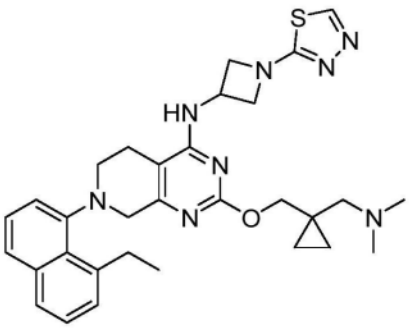
、



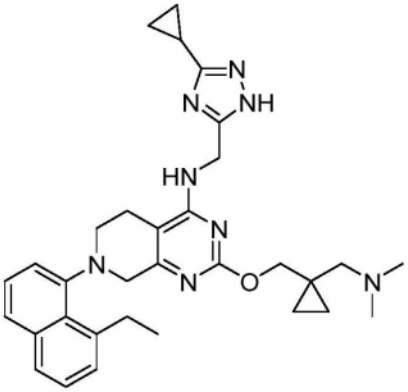
、



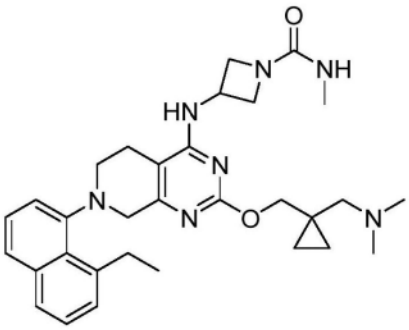
、



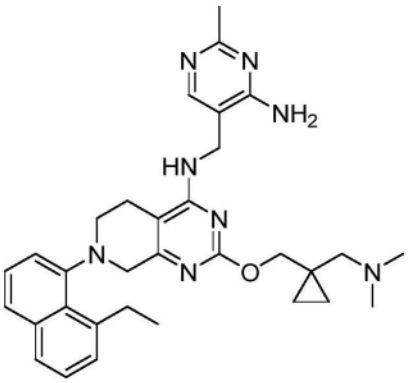
、



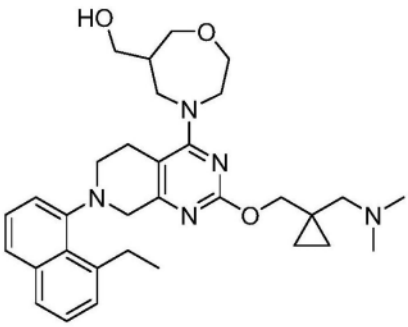
、



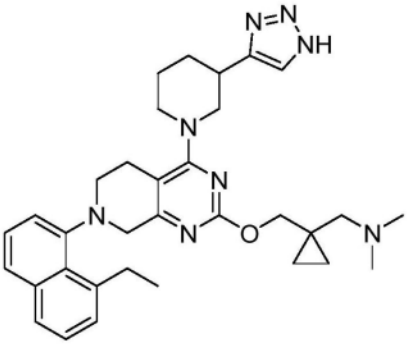
、



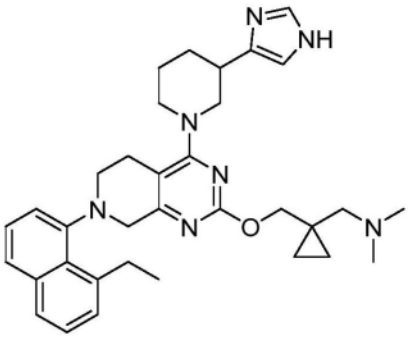
、



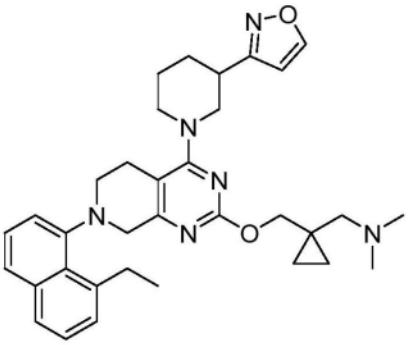
、



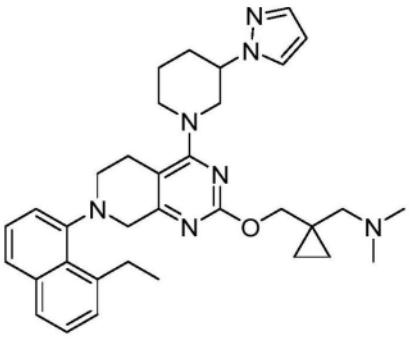
、



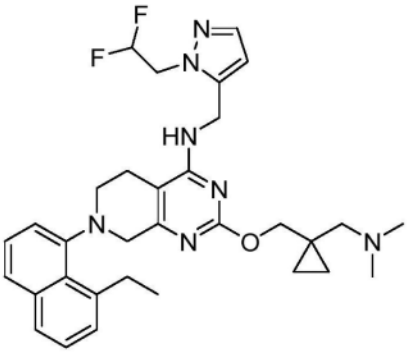
、



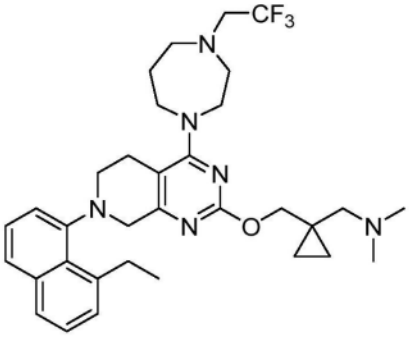
、



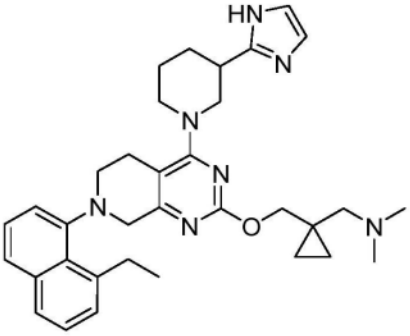
、



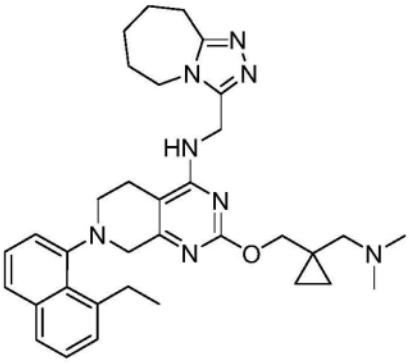
、



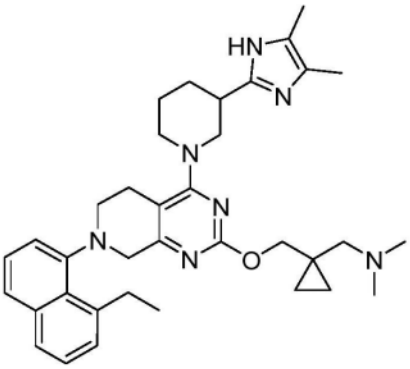
、



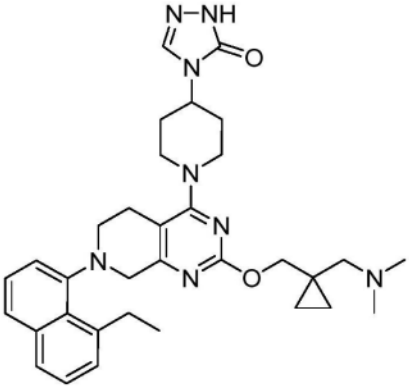
、



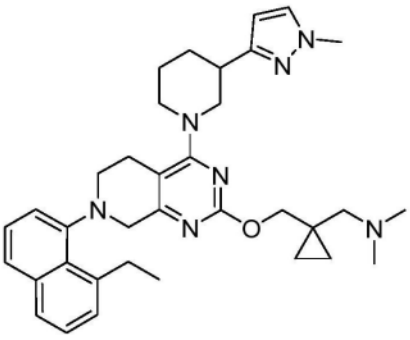
、



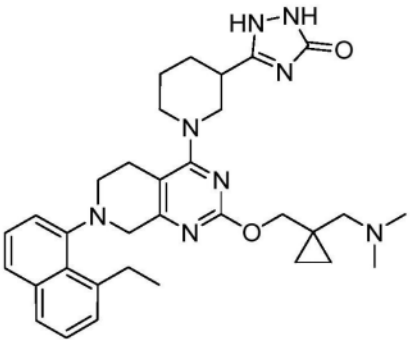
、



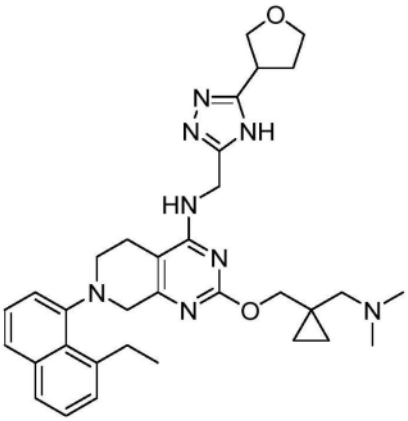
、



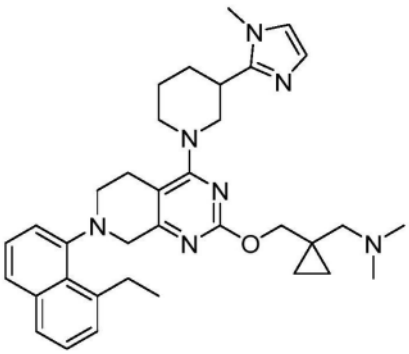
、



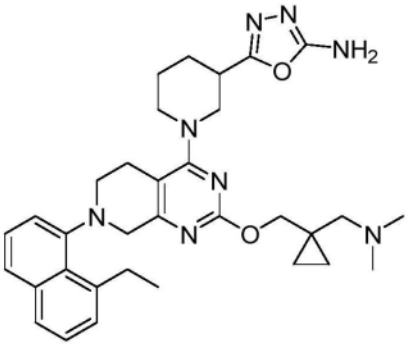
、



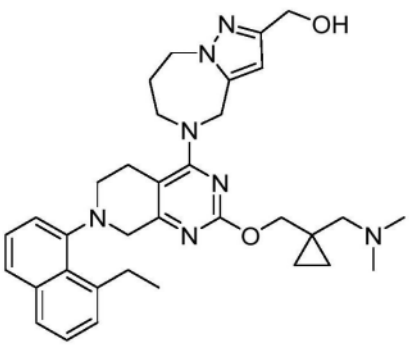
、



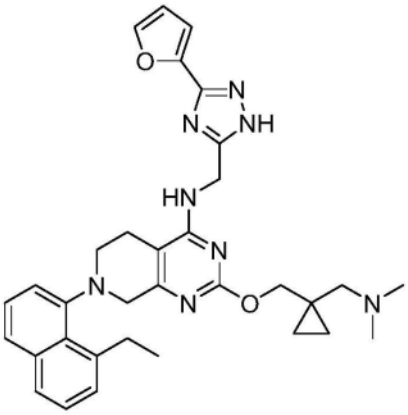
、



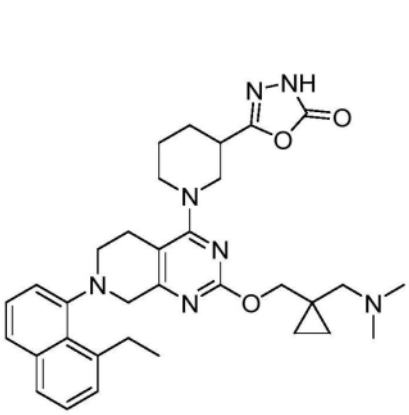
、



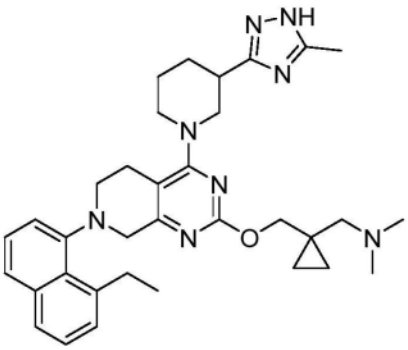
、



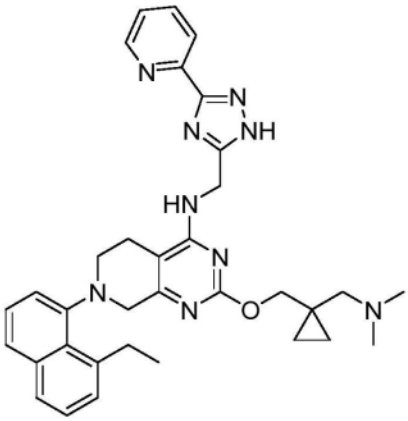
、



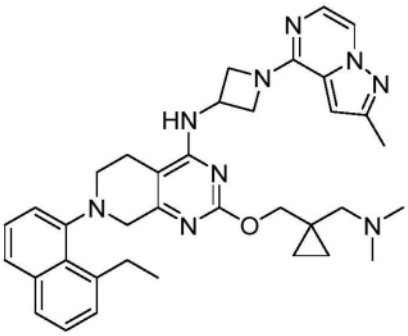
、



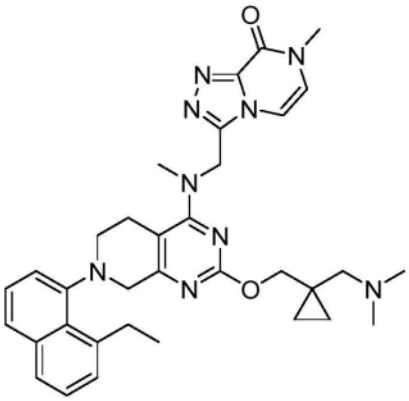
、



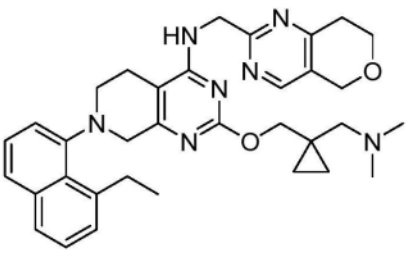
、



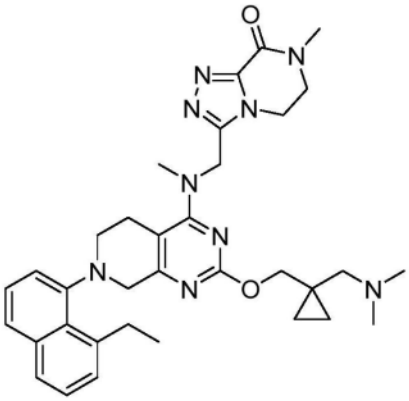
、



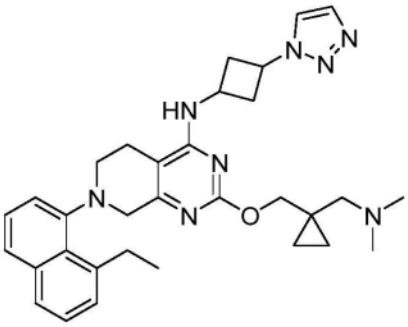
、



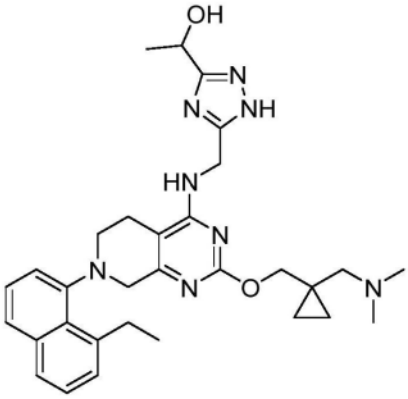
、



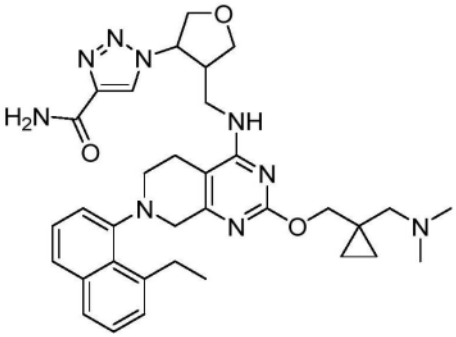
、



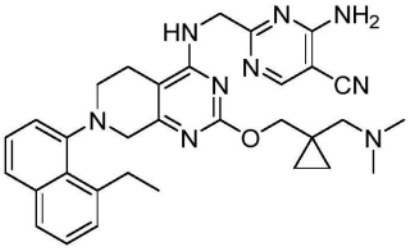
、



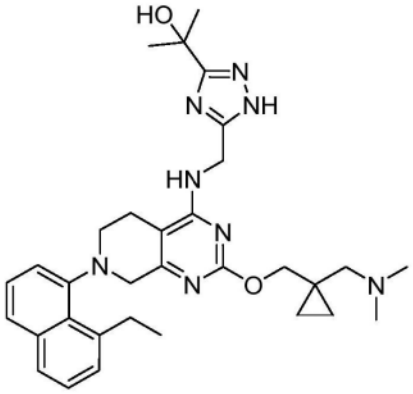
、

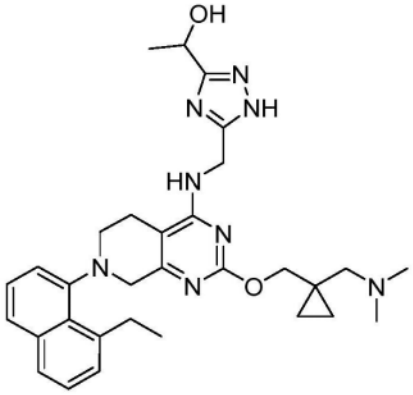


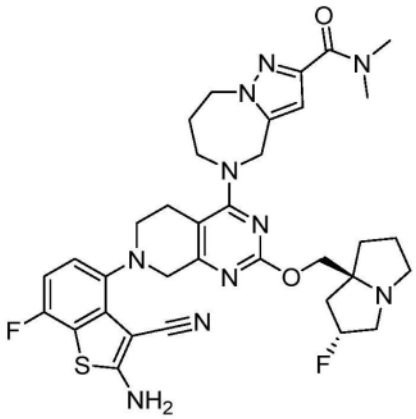
、

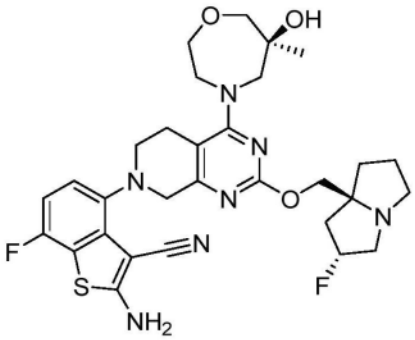


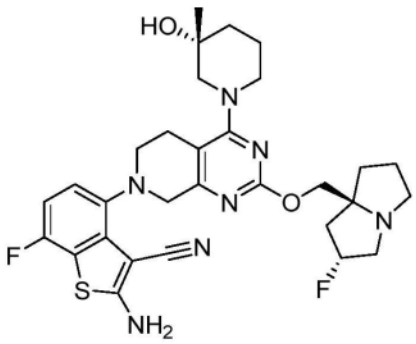
、

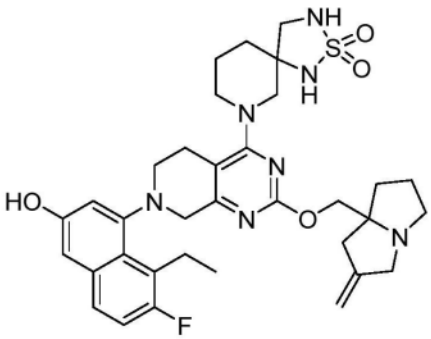


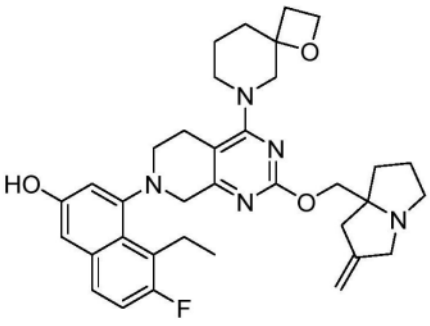


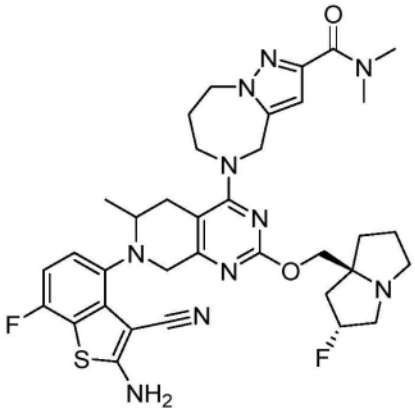


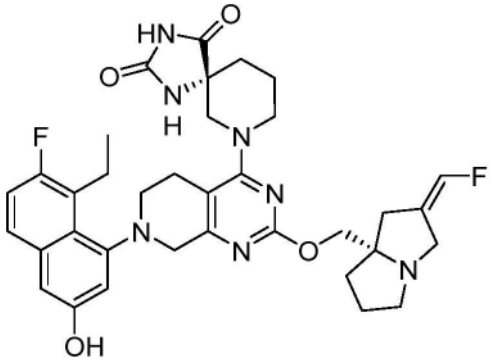












和其药学上可接受的盐。

62.一种药物组合物,该药物组合物包含治疗有效量的如权利要求1-61中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

636.一种用于抑制细胞中野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D或KRas Q61H的活性的方法,该方法包括使其中希望抑制KRas活性的该细胞与有效量的如权利要求1-61中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或如权利要求62所述的药物组合物接触。

64.一种用于治疗癌症的方法,该方法包括向患有癌症的患者施用治疗有效量的如权利要求1-61中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或如权利要求62所述的药物组合物。

65.如权利要求64所述的方法,其中,该化合物的治疗有效量是在每天约0.01与100mg/kg之间。

66.如权利要求65所述的方法,其中,该化合物的治疗有效量是在每天约0.1与50mg/kg之间。

67.如权利要求64所述的方法,其中,该癌症选自由以下组成的组:心脏:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;肺:支气管肺癌(鳞状细胞癌、未分化型小细胞癌、未分化型大细胞癌、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨错构瘤、间皮瘤;胃肠:食管(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰(管腺癌、胰岛素瘤、高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、舒血管肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);泌尿生殖道:肾(腺癌、维尔姆斯瘤(肾母细胞瘤)、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤);肝:肝癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞癌、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;胆道:胆囊癌、壶腹部癌、胆管癌;骨:骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统:头骨(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄色瘤、畸形性骨炎)、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质过多)、脑(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质细胞瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、

肉瘤);妇科:子宫(子宫内膜癌(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类的癌)、颗粒卵泡膜细胞瘤、塞-莱二氏细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、阴门(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、输卵管(癌);血液学:血液(髓细胞性白血病(急性和慢性)、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病,多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤(恶性淋巴瘤);皮肤:恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤,发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、银屑病;以及肾上腺:成神经细胞瘤。

68.如权利要求67所述的方法,其中,该癌症是KRas G12A-相关癌症。

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

70.如权利要求67所述的方法,其中,该癌症是KRas G12D-相关癌症。

71.如权利要求67所述的方法,其中,该癌症是KRas G12R-相关癌症。

72.如权利要求67所述的方法,其中,该癌症是KRas G12S-相关癌症。

73.如权利要求67所述的方法,其中,该癌症是KRas G12V-相关癌症。

74.如权利要求67所述的方法,其中,该癌症是KRas G13D-相关癌症。

75.如权利要求67所述的方法,其中,该癌症是KRas Q61H-相关癌症。

76.如权利要求67所述的方法,其中,该癌症是野生型KRas-相关癌症。

77.如权利要求67所述的方法,其中,该癌症与KRas野生型或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D或KRas Q61H中的至少一种相关。

78.如权利要求64-77中任一项所述的方法,其中,该癌症是非小细胞肺癌、小细胞肺癌、结肠直肠癌或胰腺癌。

79.一种用于治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括(a)确定该癌症与KRas野生型或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D或KRas Q61H突变相关;以及(b)向该患者施用治疗有效量的如权利要求1-64中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或如权利要求65所述的药物组合物。

80.如权利要求64-79中任一项所述的方法,其中,该施用是经由选自由以下组成的组的途径进行的:肠胃外、腹膜内、皮内、心内、心室内、颅内、脑脊髓内、滑膜内、鞘内施用、肌内注射、玻璃体内注射、静脉内注射、动脉内注射、口服、含服、舌下、经皮、局部、气管内、直肠内、皮下和局部施用。

81.如权利要求80所述的方法,其中,该施用途径是口服。

82.如权利要求80所述的方法,其中,该施用是静脉内注射。

83.如权利要求80所述的方法,其中,该施用途径是肌内注射。

84.如权利要求80所述的方法,其中,该施用途径利用递送装置。

85.如权利要求80所述的方法,其中,施用在医院环境中进行。

氢吡啶并嘧啶泛KRas抑制剂

技术领域

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

背景技术

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

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

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

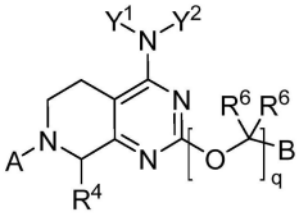
[0005] 抑制KRas活性的化合物仍然是非常希望的并且正在研究中,包括破坏效应子如鸟嘌呤核苷酸交换因子的那些(例如参见Sun等人,(2012)Agnew Chem Int Ed Engl[应用化学国际版].51(25):6140-6143doi:10.1002/anie201201358)以及KRas G12C变构口袋的共价靶向的最新进展(例如参见Ostrem等人,(2013)Nature[自然]503:548-551和Fell等人,(2018)ACS Med.Chem.Lett[ACS药物化学快报].9:1230-1234)。显然,仍然存在开发KRas抑制剂、特别是活化KRas突变体的抑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

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

发明内容

[0007] 在本发明的一个方面,提供了抑制KRas活性的化合物。

[0008] 在本发明的一个方面,提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:

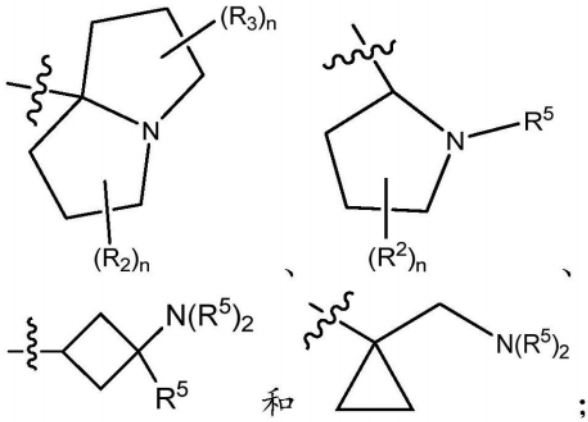


式 (I)

其中：

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

[0010] B选自：

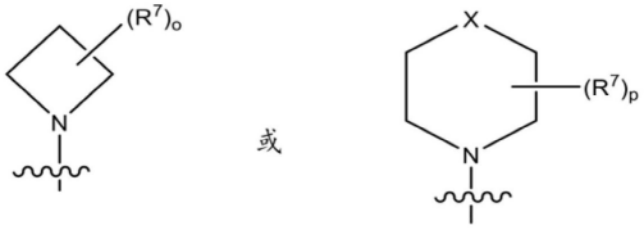


；

[0011] Y^1是可选地被1-4个R^8取代的L-氢、羟基、卤素、可选地被1-4个R^9取代的L-C3-C6环烷基、可选地被1-4个R^9取代的L-$S(O)_2N(R^5)_2$、可选地被1-4个R^8取代的L-杂芳基、可选地被1-4个R^8取代的L-芳基、以及被1-2个氧代基(=O)或含氧代基的取代基取代并且可选地进一步被1-2个杂芳基-R^8或R^8取代的L-杂环；

[0012] Y^2是氢或C1-C4烷基；

[0013] 或者Y^1和Y^2连接形成：



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

[0015] 每个R^1独立地是卤素、氰基、羟基、C1-C4烷基、-S-C1-C3烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C2-C4羟基炔基、C1-C3氰基烷基、三唑基、C1-C3卤代烷基、-O-C1-C3卤代烷基、-S-C1-C3卤代烷基、C1-C3烷氧基、羟基C1-C3烷基、$-CH_2C(=O)N(R^5)_2$、-C3-C4炔基$(NR^5)_2$、$-N(R^5)_2$、氘代C2-C4炔基、(C1-C3烷氧基)卤代C1-C3烷基-或C3-C6环烷基，其中所述C3-C6环烷基可选地被卤素或C1-C3烷基取代；

[0016] 每个R^2独立地是氢、羟基、卤素、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羟基烷基、$HC(=O)-$、$-OC(O)N(R^5)_2$、$-CH_2OC(O)N(R^5)_2$、$-CH_2NR^5-SO_2-N(R^5)_2$、$-CO_2R^5$、$-CO_2N(R^5)_2$、$=CH_2$、$=CHR^{11}$或$=C(R^{11})_2$；

[0017] 每个R^3独立地是氢、羟基、卤素、L-C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羟基烷基、HC(=O)-、-OC(O)N$(R^5)_2$、-CH_2OC(O)N$(R^5)_2$、-CH_2NR^5-SO_2-N$(R^5)_2$、-CO_2R^5、-$CO_2N(R^5)_2$、=CH_2、=CHR^{11}或=C$(R^{11})_2$;

[0018] 其中R^2和R^3中的至少一个是=CH_2、=CHR^{11}或=C$(R^{11})_2$;

[0019] R^4是氢、卤素或C1-C3烷基;

[0020] 每个R^5独立地是氢、环丙基或C1-C3烷基;

[0021] 每个R^6独立地是氢、羟基、C1-C4羟基烷基或杂芳基,或者两个R^6连接形成C3-C6环烷基或杂环;

[0022] 每个R^7独立地是氢、C1-C3烷基、羟基、卤素、卤代-C1-C3烷基、二卤代-C1-C3烷基、三卤代-C1-C3烷基、-NH_2、-NH(C1-C3烷基)、-N(C1-C3烷基)$_2$、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)O(C1-C3烷基)、-O-CH_2-C(O)NH_2、L-C(O)NH_2、-C(O)NH(C1-C3烷基)、-NHC(O)(C1-C3烷基)、-C(O)N(C1-C3烷基)$_2$、-CN、芳基、二烷基氧化膦、-S(O)$_2$NH(CH_3)、砜、可选地被1-2个选自L-羟基、氧代基(=O)、C1-C3烷基和C3环烷基的取代基取代的L-杂环、或可选地被1-2个选自L-羟基、-NH_2、C1-C3烷基、C1-C3卤代烷基、C3环烷基、-C(O)NH(C3-C4环烷基)和-NHC(O)(C1-C3烷基)的取代基取代的L-杂芳基,

[0023] 在同一原子上的两个R^7可选地连接形成选自C3-C6环烷基和杂环的螺环,其中所述螺环可选地被1-2个选自氧代基(=O)、卤素、羟基、C1-C3烷基和-O-(C1-C3烷基)的取代基取代,

[0024] 相邻原子上的两个R^7可选地连接形成键或稠环,该稠环选自可选地被1-4个R^8取代的C3-C6环烷基、可选地被1-4个R^8取代的杂芳基、可选地被1-4个R^8取代的芳基、以及可选地被1-4个R^8取代的杂环,并且

[0025] 非相邻原子上的两个R^7可选地连接形成1-2个碳桥;

[0026] 每个R^8独立地是C1-C3烷基、L-羟基、卤素、卤代-C1-C3烷基、二卤代-C1-C3烷基、三卤代-C1-C3烷基、-N$(R^5)_2$、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OR^5、-C(O)B'、-C(OR^5)$(R^5)_2$、-(C1-C3烷基)C(O)N$(R^5)_2$、-C(O)N$(R^5)_2$、-C(O)N$(R^{10})_2$、-CN、L-L-杂芳基或L-杂环,各自可选地被C1-C3烷基、C1-C3卤代烷基、-CH2-S-CH3、-S(O)$_2NH_2$或-S(O)$_2$(C1-C3烷基)取代;

[0027] 每个R^9独立地是C1-C3烷基、羟基、卤素、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)O(C1-C3烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C1-C3烷基)、-C(O)N(C1-C3烷基)$_2$、L-杂芳基或-CN,或者

[0028] 两个R^9连接形成键或-S(O)$(CH_3)_2$;

[0029] 每个R^{10}独立地是氢、C1-C3烷基、卤素,或与R^7或另一个R^{10}连接形成杂环;

[0030] 每个R^{11}独立地是卤素;

[0031] 每个L独立地是键、-C1-C4亚烷基-、-NR^5-或-C(O)-;

[0032] 每个n是0-3;

[0033] o是1-6;

[0034] p是1-8;并且

[0035] q是0-1。

[0036] 在本发明的另一个方面,提供了药物组合物,其包含治疗有效量的本发明的化合

物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0048] 本文还提供了一种用于治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括:(a)确定癌症与野生型KRas或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H突变相关(即野生型KRas相关或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61HG12X相关的癌症);以及(b)向患者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0049] 本文所述的泛KRas抑制剂(包括泛KRas抑制剂如(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(63/125,776中的实例5))的一种潜在用途是用于治疗用KRas

G12C抑制剂长期治疗后产生耐药性的癌症。因此,本发明的实施例包括这样的实施例,其中在用G12C抑制剂治疗由于出现赋予抗性的突变而变得无效或不太有效之后,用本文所述的泛KRas抑制剂治疗患有癌症的患者。

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

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

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

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

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

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

具体实施方式

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

定义

[0057] 除非另有定义,本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术

人员通常理解的相同的含义。本文提及的所有专利、专利申请和出版物均通过援引并入。

[0058] 如本文所用,“KRas G12A”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有丙氨酸对甘氨酸的氨基酸取代。人类KRas的氨基酸密码子和残基位置的分配基于UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variantp.Gly12Asp.s所鉴定的氨基酸序列。如本文所用,“KRas G12A抑制剂”是指如本文所述的由式(I)表示的本发明的化合物。这些化合物能够负调节或抑制KRas G12A的全部或部分酶活性。如本文所用,“KRas G12A相关疾病或障碍”是指与KRas G12A突变相关或由KRas G12A突变介导或具有KRas G12A突变的疾病或障碍。KRas G12A相关疾病或障碍的非限制性实例是KRas G12A相关癌症。

[0059] 如本文所用,“KRas G12C”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有半胱氨酸对甘氨酸的氨基酸取代。人类KRas的氨基酸密码子和残基位置的分配基于UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variantp.Gly12Asp.s所鉴定的氨基酸序列。如本文所用,“KRas G12C抑制剂”是指如本文所述的由式(I)表示的本发明的化合物。这些化合物能够负调节或抑制KRas G12C的全部或部分酶活性。如本文所用,“KRas G12C相关疾病或障碍”是指与KRas G12C突变相关或由KRas G12C突变介导或具有KRas G12C突变的疾病或障碍。KRas G12C相关疾病或障碍的非限制性实例是KRas G12CD相关癌症。

[0060] 如本文所用,“KRas G12D”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有天冬氨酸对甘氨酸的氨基酸取代。人类KRas的氨基酸密码子和残基位置的分配基于UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variantp.Gly12Asp.s所鉴定的氨基酸序列。如本文所用,“KRas G12D抑制剂”是指如本文所述的由式(I)表示的本发明的化合物。这些化合物能够负调节或抑制KRas G12D的全部或部分酶活性。如本文所用,“KRas G12D相关疾病或障碍”是指与KRas G12D突变相关或由KRas G12D突变介导或具有KRas G12D突变的疾病或障碍。KRas G12D相关疾病或障碍的非限制性实例是KRas G12D相关癌症。

[0061] 如本文所用,“KRas G12R”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有精氨酸对甘氨酸的氨基酸取代。人类KRas的氨基酸密码子和残基位置的分配基于UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variantp.Gly12Asp.s所鉴定的氨基酸序列。如本文所用,“KRas G12R抑制剂”是指如本文所述的由式(I)表示的本发明的化合物。这些化合物能够负调节或抑制KRas G12R的全部或部分酶活性。如本文所用,“KRas G12R相关疾病或障碍”是指与KRas G12R突变相关或由KRas G12R突变介导或具有KRas G12R突变的疾病或障碍。KRas G12R相关疾病或障碍的非限制性实例是KRas G12R相关癌症。

[0062] 如本文所用,“KRas G12S”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有丝氨酸对甘氨酸的氨基酸取代。人类KRas的氨基酸密码子和残基位置的分配基于UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variantp.Gly12Asp.s所鉴定的氨基酸序列。如本文所用,“KRas G12S抑制剂”是指如本文所述的由式(I)表示的本发明的化合物。这些化合物能够负调节或抑制KRas G12S的全部或部分酶活性。如本文所用,“KRas G12S相关疾病或障碍”是指与KRas G12S突变相关或由KRas G12S突变介导或具有KRas G12S突变的疾病或障碍。KRas G12S相关疾病或障碍的非限制性实例是KRas G12S相关癌症。

[0063] 如本文所用,“KRas G12V”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有缬氨酸对甘氨酸的氨基酸取代。人类KRas的氨基酸密码子和残基位置的分配基于UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variantp.Gly12Asp.s所鉴定的氨基酸序列。如本文所用,

“KRas G12V抑制剂”是指如本文所述的由式(I)表示的本发明的化合物。这些化合物能够负调节或抑制KRas G12V的全部或部分酶活性。如本文所用,“KRas G12V相关疾病或障碍”是指与KRas G12V突变相关或由KRas G12V突变介导或具有KRas G12V突变的疾病或障碍。KRas G12V相关疾病或障碍的非限制性实例是KRas G12V相关癌症。

[0064] 如本文所用,“KRas G13D”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置13处含有天冬氨酸对甘氨酸的氨基酸取代。人类KRas的氨基酸密码子和残基位置的分配基于UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variantp.Gly12Asp.s所鉴定的氨基酸序列。如本文所用,“KRas G13D抑制剂”是指如本文所述的由式(I)表示的本发明的化合物。这些化合物能够负调节或抑制KRas G13D的全部或部分酶活性。如本文所用,“KRas G13D相关疾病或障碍”是指与KRas G13D突变相关或由KRas G13D突变介导或具有KRas G13D突变的疾病或障碍。KRas G13D相关疾病或障碍的非限制性实例是KRas G13D相关癌症。

[0065] 如本文所用,“KRas Q61H”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置61处含有组氨酸对谷氨酰胺的氨基酸取代。人类KRas的氨基酸密码子和残基位置的分配基于UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variantp.Gly12Asp.s所鉴定的氨基酸序列。如本文所用,“KRas Q61H抑制剂”是指如本文所述的由式(I)表示的本发明的化合物。这些化合物能够负调节或抑制KRas Q61H的全部或部分酶活性。如本文所用,“KRas Q61H相关疾病或障碍”是指与KRas Q61H突变相关或由KRas Q61H突变介导或具有KRas Q61H突变的疾病或障碍。KRas Q61H相关疾病或障碍的非限制性实例是KRas Q61H相关癌症。

[0066] 如本文所用,术语“受试者”、“个体”或“患者”可互换使用,是指任何动物,包括哺乳动物,如小鼠、大鼠、其他啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马、灵长类动物和人类。在一些实施例中,患者是人。在一些实施例中,受试者已经历和/或表现出要治疗和/或预防的疾病或障碍的至少一种症状。在一些实施例中,受试者已被鉴定或诊断为患有具有野生型KRas或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H突变的癌症(例如,如使用监管机构批准的(例如FDA批准的)检测或试剂盒所确定)。在一些实施例中,受试者患有对野生型KRas或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H突变呈阳性的肿瘤(例如,如使用监管机构批准的检测或试剂盒所确定)。受试者可以是这样的受试者,其患有对野生型KRas或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H突变呈阳性的肿瘤(例如,使用监管机构批准的(例如FDA批准的)检测或试剂盒鉴定为阳性)。受试者可以是这样的受试者,其肿瘤具有野生型KRas或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H突变(例如,其中使用监管机构批准的(例如FDA批准的)试剂盒或检测鉴定肿瘤)。在一些实施例中,受试者疑似患有野生型KRas相关或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D或KRas Q61H基因相关癌症。在一些实施例中,受试者具有临床记录,该临床记录指示受试者患有具有野生型KRas或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H突变的肿瘤(并且可选地该临床记录指示受试者应当用本文提供的组合物中的任一种进行治疗)。

[0067] 在本文所述的任何方法或用途的一些实施例中,使用检测来确定患者是否患有野生型KRas或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H突变,该检测使用来自患者(例如,疑似患有野生型KRas或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H相关癌症的患者,具有野生型KRas相关或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、

G13D和/或Q61H相关癌症的一种或多种症状的患者,和/或具有增加的发展为野生型KRas相关或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H相关癌症的风险的患者)的样品(例如,生物样品或活检样品(例如,石蜡包埋的活检样品)),该检测可以包括例如下一代测序、免疫组织化学、荧光显微镜检术、断裂-分离FISH分析、DNA印迹法、蛋白质印迹法、FACS分析、RNA印迹法和基于PCR的扩增(例如,反转录PCR和定量实时反转录PCR)。如本领域众所周知的,该检测典型地例如用至少一种标记的核酸探针或至少一种标记的抗体或其抗原结合片段进行。

[0068] 术语“监管机构”是一个国家用于负责批准药剂在该国家的医疗用途的机构。例如,监管机构的非限制性实例是美国食品药品监督管理局(FDA)。

[0069] 术语“酰基”是指-C(O)CH3。

[0070] 如本文所用,术语“C1-C6烷基”、“C1-C4烷基”和“C1-C3烷基”分别是指具有1-6个碳原子、或1-4个碳原子、或1-3个碳原子的直链和支链脂肪族基团。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0071] 术语“C1-C3卤代烷基”和“C1-C4卤代烷基”分别是指如本文所定义的C1-C3烷基链或C1-C4烷基链,其中一个或多个氢已被卤素替代。实例包括三氟甲基、二氟甲基和氟甲基。

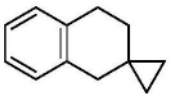
[0072] “C1-C4亚烷基”基团是如上文所定义的C1-C4烷基,其位于两个其他化学基团之间并且用于连接这两个其他化学基团。示例性亚烷基包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基。

[0073] 术语“C1-C3烷氧基”和“C1-C4烷氧基”分别是指-OC1-C3烷基和-OC1-C4烷基,其中烷基部分如上文所定义。

[0074] 如本文所用,术语“环烷基”包括具有3至12个碳原子(例如3至8个碳原子、并且作为进一步实例3至6个碳原子)的饱和和部分不饱和的环状烃基,其中环烷基另外可选地被一个或多个如本文所定义的R^8或R^9基团取代。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。术语“环烷基”还包括桥接环烷基,如双环[1.1.1]戊基。

[0075] 如本文所用,术语“C1-C3羟基烷基”和“C1-C4羟基烷基”分别是指-C1-C3亚烷基-OH和-C1-C4亚烷基-OH。

[0076] 如本文所用,术语“C2-C4羟基炔基”是指-C2-C4亚炔基-OH。

[0077] “芳基”是包含一至三个芳香族环的C6-C14芳香族部分,其可选地被一个或多个如本文和式I中所定义的取代基取代。作为一个实施例,芳基是C6-C10芳基。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、芴基和二氢苯并呋喃基。“芳基”还指双环或三环体系,其中所述芳基环体系中的一个或两个环分别可以是饱和或部分饱和的,并且其中如果所述环体系包含两个饱和环,则所述饱和环可以是稠合的或螺环的。包含两个饱和环的芳基环体系的实例(其中环是螺环的)包括以下环体系:。

[0078] “芳C1-C6烷基”或“芳烷基”包含共价连接至烷基的芳基,其中任一个可以独立地可选地被取代或未被取代。芳烷基的实例是(C6-C10)芳基(C1-C6)烷基-,包括但不限于苄基、苯乙基和萘甲基。取代的芳C1-C6烷基的实例是其中烷基被羟基烷基取代。

[0079] “杂环基”或“杂环”基团是具有3至12个原子(例如4至8个原子)的饱和或部分不饱

和环结构,其中一个或多个原子选自由N、O和S组成的组,其中环N原子可以被氧化为N-O,并且环S原子可以被氧化为SO或SO2,其余环原子为碳。杂环基可以是单环、双环、螺环或桥接环体系。杂环基团可选地在如本文和式I所定义的一个或多个位置处在环碳或环氮上被取代。杂环基团还独立地可选地在环氮原子上被烷基、芳烷基、烷基羰基取代,或在硫上被低级烷基取代。杂环基团的实例包括但不限于环氧基、氮杂环丁烷基、氮丙啶基(aziridinyl)、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、咪唑并吡啶基、噻唑烷基、二噻烷基、三噻烷基、二氧戊环基、噁唑烷基、噁唑烷酮基、十氢喹啉基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、奎宁环基、硫代吗啉基、硫代吗啉基1,1二氧化物、吗啉基、氮杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基、氮杂双环己烷基、氮杂双环庚烷基、氮杂双环辛烷基、氮杂双环壬烷基(例如八氢吲哚嗪基)、氮杂螺庚烷基、二氢-1H,3H,5H-噁唑并[3,4-c]噁唑基、四氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]、六氢-1H-吡咯嗪基、六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪基、八氢吲哚嗪基、氧氮杂螺壬基、氧氮杂螺辛基、二氮杂螺壬基、氧氮杂双环庚烷基、六氢吡咯嗪基4(1H)-氧化物、四氢-2H-噻喃基1-氧化物和四氢-2H-噻喃基1,1-二氧化物。特别被排除在该术语范围之外的是具有相邻环状O和/或S原子的化合物。

[0080] 如本文所用,术语"杂芳基"是指这样的基团,这些基团具有5至14个环原子,优选5、6、9或10个环原子;具有6、10或14个在环阵列中共享的π电子;并且除了碳原子之外,每个环还具有一至三个杂原子,或在至少一个环中具有一至三个杂原子,该杂原子选自由N、O和S组成的组。杂芳基的实例包括吖啶基、氮芳辛基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑、呋喃基、呋咱基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、吲哚烯基(indolenyl)、吲哚啉基、吲哚嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吲唑基、异吲哚啉基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、亚甲二氧苯基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和呫吨基。"杂芳基"还指双环体系,除了碳原子之外,每个环还具有一至三个选自由N、O和S组成的组的杂原子,其中一个环体系可以是饱和或部分饱和的。

[0081] 如本文所用,化合物的"有效量"是足以负调节或抑制野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D或KRas Q61H中的一种或多种的活性的量。此类量可以作为单剂量施用或者可以根据方案施用,从而保证有效。

[0082] 如本文所用,化合物的"治疗有效量"是足以缓解或以某种方式减轻症状或停止或逆转病症进程或者负调节或抑制野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D或KRas Q61H中的一种或多种的活性的量。此类量

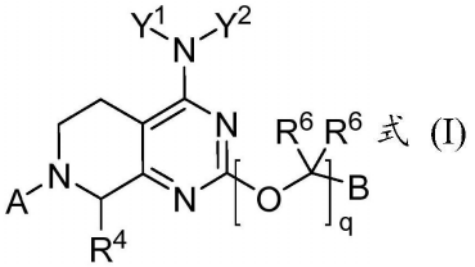
可以作为单剂量施用或者可以根据方案施用,从而保证有效。

[0083] 如本文所用,治疗意指缓解或以其他方式有益地改变病症、障碍或疾病的症状或病理的任何方式。治疗还涵盖本文中的组合物的任何药物用途。

[0084] 如本文所用,通过施用特定的药物组合物来缓解特定障碍的症状是指任何减轻,无论是永久的还是暂时的,持续的还是短暂的,都可以归因于施用该组合物或与施用该组合物相关。

化合物

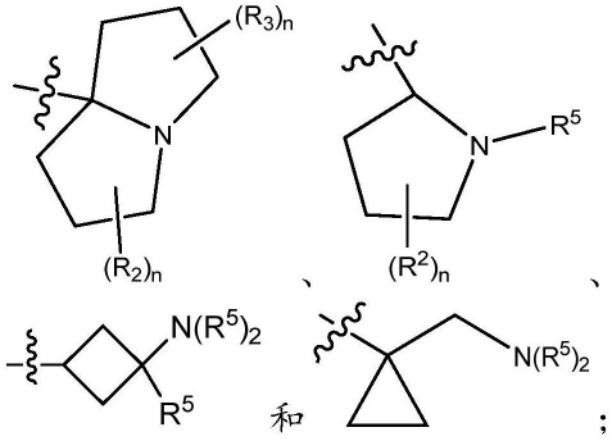
[0085] 本发明的某些实施例包括具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0086] 其中:

[0087] A是芳基或杂芳基,其中芳基或杂芳基可选地被1-4个R^1取代;

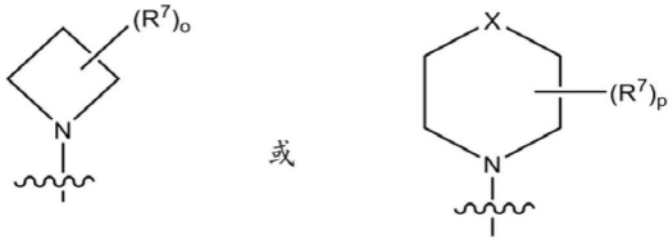
[0088] B选自:



[0089] Y^1是可选地被1-4个R^8取代的L-氢、羟基、卤素、可选地被1-4个R^9取代的L-C3-C6环烷基、可选地被1-4个R^9取代的L-$S(O)_2N(R^5)_2$、可选地被1-4个R^8取代的L-杂芳基、可选地被1-4个R^8取代的L-芳基、以及被1-2个氧代基(=O)或含氧代基的取代基取代并且可选地进一步被1-2个杂芳基-R^8或R^8取代的L-杂环;

[0090] Y^2是氢或C1-C4烷基;

[0091] 或者Y^1和Y^2连接形成:



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

CH_2-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-和-S-CH_2-；

[0092] 每个R^1独立地是卤素、氰基、羟基、C1-C4烷基、-S-C1-C3烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C2-C4羟基炔基、C1-C3氰基烷基、三唑基、C1-C3卤代烷基、-O-C1-C3卤代烷基、-S-C1-C3卤代烷基、C1-C3烷氧基、羟基C1-C3烷基、-CH_2C(=O)N(R^5)$_2$、-C3-C4炔基(NR^5)$_2$、-N(R^5)$_2$、氘代C2-C4炔基、(C1-C3烷氧基)卤代C1-C3烷基-或C3-C6环烷基,其中所述C3-C6环烷基可选地被卤素或C1-C3烷基取代；

[0093] 每个R^2独立地是氢、羟基、卤素、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羟基烷基、HC(=O)-、-OC(O)N(R^5)$_2$、-CH_2OC(O)N(R^5)$_2$、-CH_2NR^5-SO_2-N(R^5)$_2$、-CO_2R^5、-CO_2N(R^5)$_2$、=CH_2、=CHR^{11}或=C(R^{11})$_2$；

[0094] 每个R^3独立地是氢、羟基、卤素、L-C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羟基烷基、HC(=O)-、-OC(O)N(R^5)$_2$、-CH_2OC(O)N(R5)$_2$、-CH_2NR^5-SO_2-N(R^5)$_2$、-CO_2R^5、-CO_2N(R^5)$_2$、=CH_2、=CHR^{11}或=C(R^{11})$_2$；

[0095] 其中R^2和R^3中的至少一个是=CH_2、=CHR^{11}或=C(R^{11})$_2$；

[0096] R^4是氢、卤素或C1-C3烷基；

[0097] 每个R^5独立地是氢、环丙基或C1-C3烷基；

[0098] 每个R^6独立地是氢、羟基、C1-C4羟基烷基或杂芳基,或者两个R^6连接形成C3-C6环烷基或杂环；

[0099] 每个R^7独立地是氢、C1-C3烷基、羟基、卤素、卤代-C1-C3烷基、二卤代-C1-C3烷基、三卤代-C1-C3烷基、-NH_2、-NH(C1-C3烷基)、-N(C1-C3烷基)$_2$、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)O(C1-C3烷基)、-O-CH_2-C(O)NH_2、L-C(O)NH_2、-C(O)NH(C1-C3烷基)、-NHC(O)(C1-C3烷基)、-C(O)N(C1-C3烷基)$_2$、-CN、芳基、二烷基氧化膦、-S(O)$_2$NH(CH_3)、砜、可选地被1-2个选自L-羟基、氧代基(=O)、C1-C3烷基和C3环烷基的取代基取代的L-杂环、或可选地被1-2个选自L-羟基、-NH_2、C1-C3烷基、C1-C3卤代烷基、C3环烷基、-C(O)NH(C3-C4环烷基)和-NHC(O)(C1-C3烷基)的取代基取代的L-杂芳基,

[0100] 在同一原子上的两个R^7可选地连接形成选自C3-C6环烷基和杂环的螺环,其中所述螺环可选地被1-2个选自氧代基(=O)、卤素、羟基、C1-C3烷基和-O-(C1-C3烷基)的取代基取代,

[0101] 相邻原子上的两个R^7可选地连接形成键或稠环,该稠环选自可选地被1-4个R^8取代的C3-C6环烷基、可选地被1-4个R^8取代的杂芳基、可选地被1-4个R^8取代的芳基、以及可选地被1-4个R^8取代的杂环,并且

[0102] 非相邻原子上的两个R^7可选地连接形成1-2个碳桥；

[0103] 每个R^8独立地是C1-C3烷基、L-羟基、卤素、卤代-C1-C3烷基、二卤代-C1-C3烷基、三卤代-C1-C3烷基、-N(R^5)$_2$、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OR^5、-C(O)B’、-C(OR^5)(R^5)$_2$、-(C1-C3烷基)C(O)N(R^5)$_2$、-C(O)N(R^5)$_2$、-C(O)N(R^{10})$_2$、-CN、L-L-杂芳基或L-杂环,各自可选地被C1-C3烷基、C1-C3卤代烷基、-CH_2-S-CH_3、-S(O)$_2NH_2$或-S(O)$_2$(C1-C3烷基)取代；

[0104] 每个R^9独立地是C1-C3烷基、羟基、卤素、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)O(C1-C3烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C1-C3烷基)、-C(O)N(C1-C3烷基)$_2$、L-杂芳基或-CN,或者

[0105] 两个R^9连接形成键或-S(O)$(CH_3)_2$;

[0106] 每个R^{10}独立地是氢、C1-C3烷基、卤素,或与R^7或另一个R^{10}连接形成杂环;

[0107] 每个R^{11}独立地是卤素;

[0108] 每个L独立地是键、-C1-C4亚烷基-、-NR^5-或-C(O)-;

[0109] 每个n是0-3;

[0110] o是1-6;

[0111] p是1-8;并且

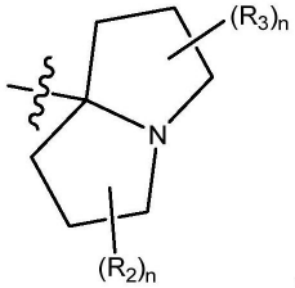
[0112] q是0-1。

[0113] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中:

[0114] q是1;

[0115] A是萘基;并且

[0116] B是:

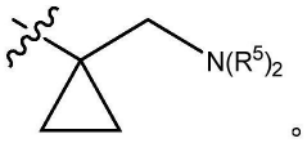


[0117] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中:

[0118] q是1;

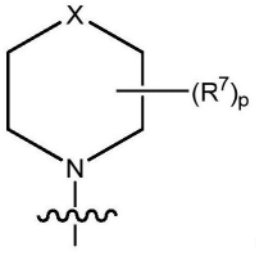
[0119] A是萘基;并且

[0120] B是:



[0121] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中Y^1是氢、羟基、卤素或可选地被1-4个R^8取代的L-杂芳基,并且Y^2是氢或C1-C4烷基。

[0122] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中Y^1和Y^2连接形成:



[0123] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中X是-CH_2-NH-,并且两个R^7连接形成被1-4个R^8取代的稠合杂芳基环,其中一个R8是-C(O)N$(R^{10})_2$。

[0124] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中稠合杂芳基环是吡唑基,一个R^8是-C(O)N$(R^{10})_2$并且一个R^8是卤素或C1-C3烷基。

[0125] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中X是键,并且两个R^7连接形成可选地被一个或两个氧代基取代的稠合杂环基环。

[0126] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中X是-CH_2-,并且两个R^7连接形成被一个或两个氧代基取代的螺环杂环基环。

[0127] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^1是C1-C4烷基。

[0128] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^1是卤素。

[0129] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中所述卤素是氟。

[0130] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^1是羟基。

[0131] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中一个R^2是C1-C4烷基。

[0132] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^2是卤素。

[0133] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中所述卤素是氟。

[0134] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^2是羟基。

[0135] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^3是C1-C4烷基。

[0136] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^3是卤素。

[0137] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中所述卤素是氟。

[0138] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^2是=CH_2、=CHR^{11}或=$C(R^{11})_2$。

[0139] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中R^{11}是F。

[0140] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^3是羟基。

[0141] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^3是=CH_2、=CHR^{11}或=$C(R^{11})_2$。

[0142] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中R^{11}是F。

[0143] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中R^1是卤素。

[0144] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中所述卤素是氟。

[0145] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^5是C1-C4烷基。

[0146] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^5是氢。

[0147] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中一个或两个R^6是氢或C1-C4烷基。

[0148] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中两个R^6连接形成C3-C6环烷基或杂环。

[0149] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中Y^1是L-C3-C6环烷基、L-杂芳基、L-芳基或L-杂环,其中L是键、C1-C4烷基、NH或N(C1-C3)烷基。

[0150] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中Y^1是L-杂芳基。

[0151] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中杂芳基是硫杂环丁烷二氧化物、异噻唑烷二氧化物、咪唑并吡嗪、吡啶或嘧啶。

[0152] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中Y^1是L-C3-C6环烷基。

[0153] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中环烷基是环丁烷、环戊烷、环己烷或环庚烷。

[0154] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中Y^1是L-杂环。

[0155] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中杂环是吡咯烷酮。

[0156] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中Y^2是氢。

[0157] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中Y^2是C1-C4烷基;

[0158] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^8是C1-C4烷基。

[0159] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^8是羟基或C1-C3烷基-羟基。

[0160] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中一个或两个R^8是氧代基(=O)。

[0161] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^8是芳基或杂芳基。

[0162] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^8是C(O)OH。

[0163] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^8是-C(O)NH_2、-C(O)NH(C1-C3烷基)或-C(O)N(C1-C3烷基)$_2$。

[0164] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^8是-NH_2、-NH(C1-C3烷基)、-N(C1-C3烷基)$_2$。

[0165] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^9是C1-C4烷基。

[0166] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^9是羟基或C1-C3烷基-羟基。

[0167] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中一个或两个R^9是氧代基(=O)。

[0168] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^9是芳基或杂芳基。

[0169] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^9是C(O)OH。

[0170] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中至少一个R^9是-C(O)NH_2、-C(O)NH(C1-C3烷基)或-C(O)N(C1-C3烷基)^2。

[0171] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中Y^1和Y^2连接形成哌啶、氮杂环庚烷、氮杂环辛烷、硫氮杂卓、二氮杂环庚烷、氧氮杂环庚烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、经由氮键合至稠环的哌嗪、或硫代吗啉。

[0172] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中在同一原子上的两个R^7连接形成选自C3-C6环烷基和杂环的螺环,其中所述螺环是可选地被一个或多个选自氧代基(=O)、卤素、羟基、C1-C3烷基和-O-(C1-C3烷基)的取代基取代。

[0173] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中相邻原子上的两个R^7连接形成键或稠环,该稠环选自可选地被1-4个R^8取代C3-C6环烷基、可选地被1-4个R^8取代的杂芳基、可选地被1-4个R^8取代的芳基、以及可选地被1-4个R^8取代的杂环。

[0174] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中非相邻原子上的两个R^7连接形成1-2个碳桥。

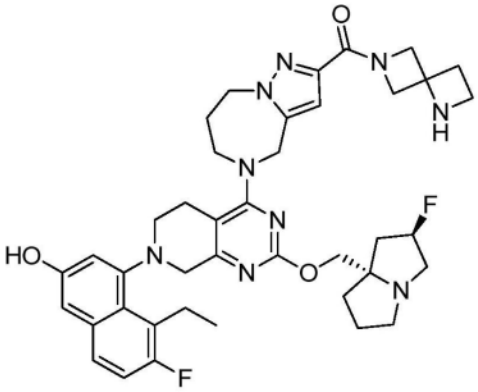
[0175] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中一个R^{10}是氢、C1-C3烷基或卤素,并且另一个R^{10}与R^7连接形成杂环。

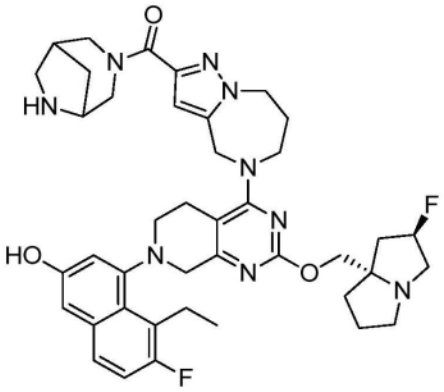
[0176] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中两个R^{10}连接形成杂环。

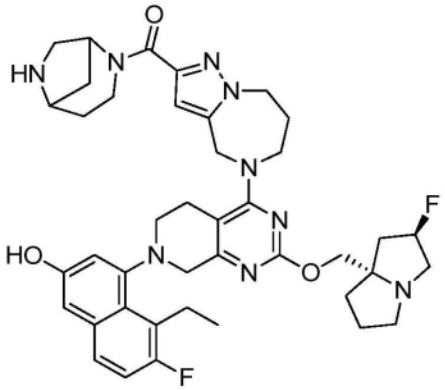
[0177] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中每个R^{10}独立地是氢、C1-C3烷基或卤素。

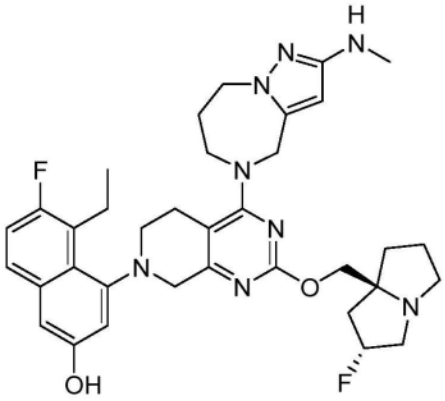
[0178] 本发明的某些实施例包括此类化合物或盐,其中q是1。优选的是q为1。

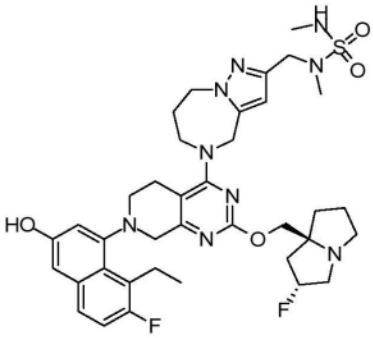
[0179] 具有式(I)的化合物的非限制性实例选自由以下组成的组:

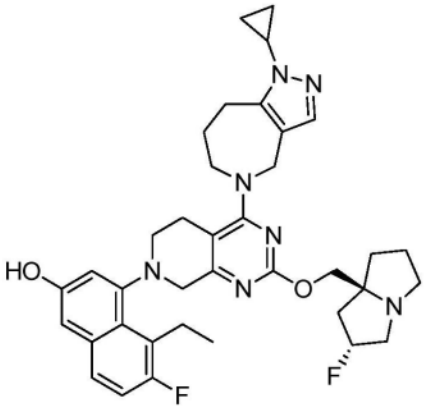


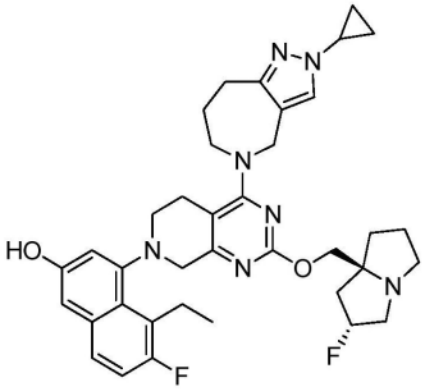


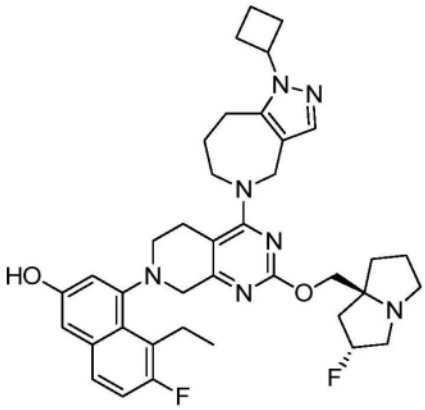


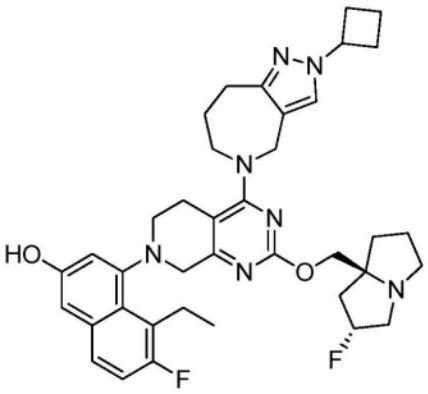




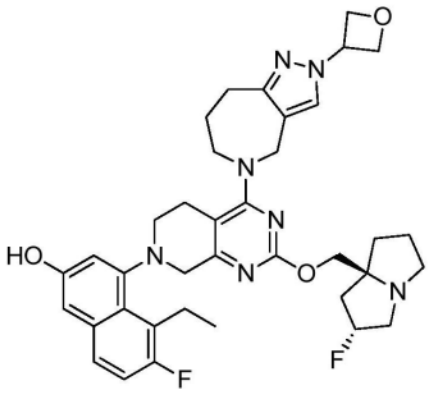




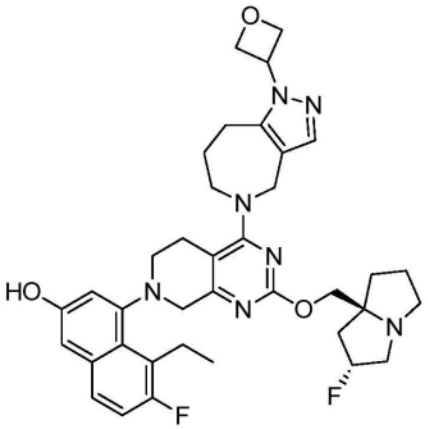




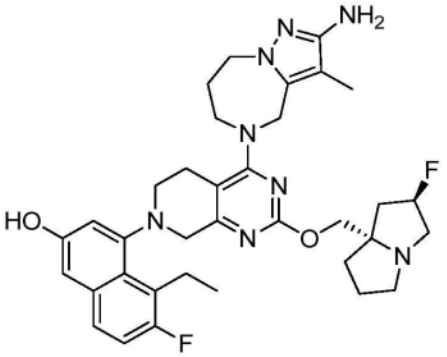
、



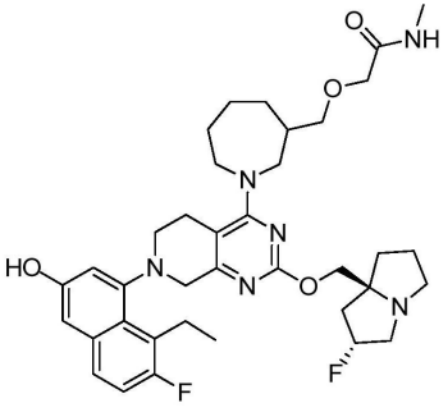
、



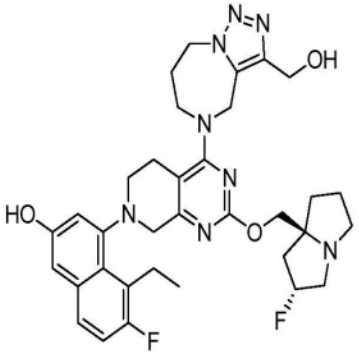
、



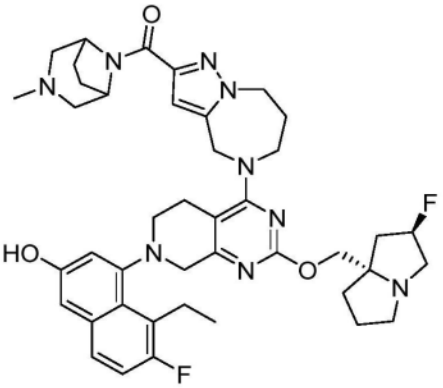
、



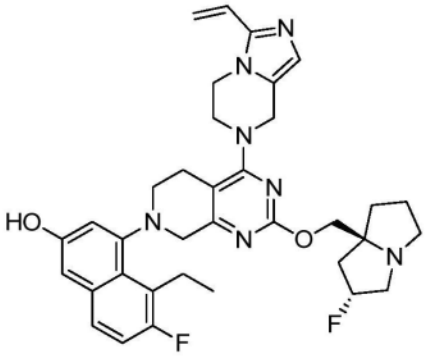
、



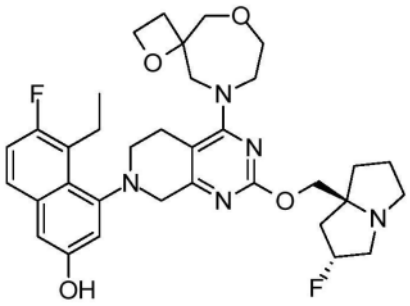
、

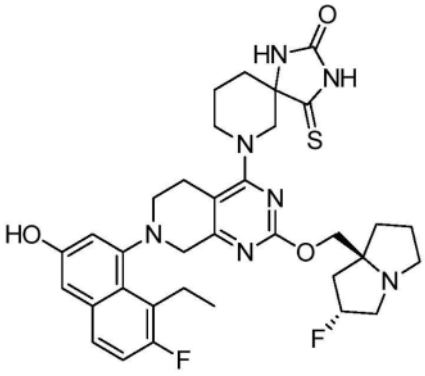


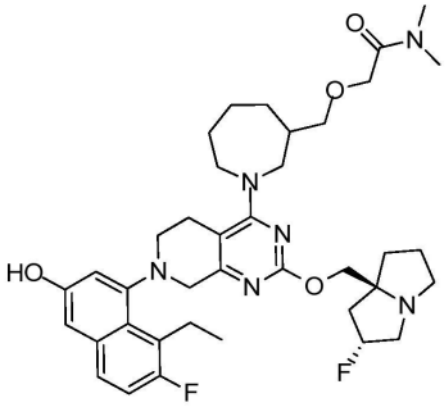
、

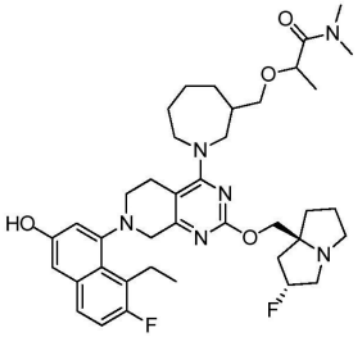


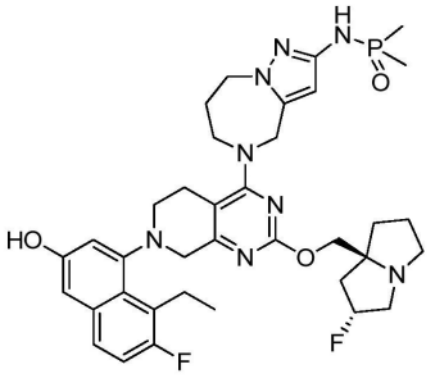
、

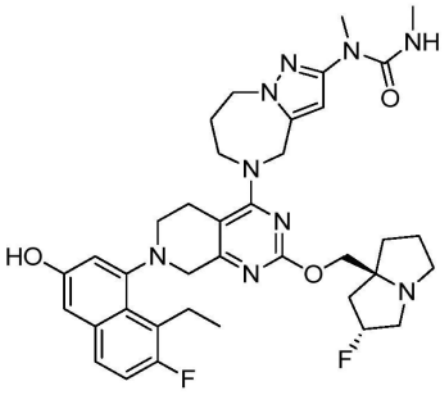


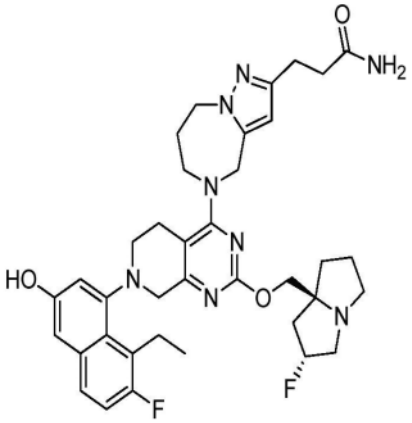


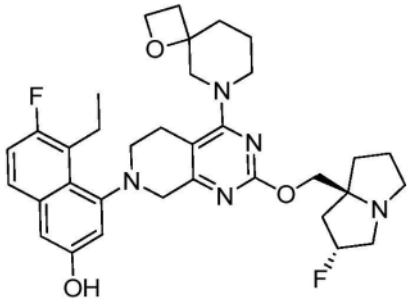


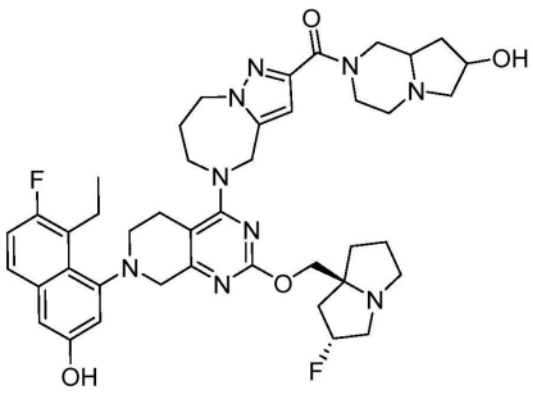




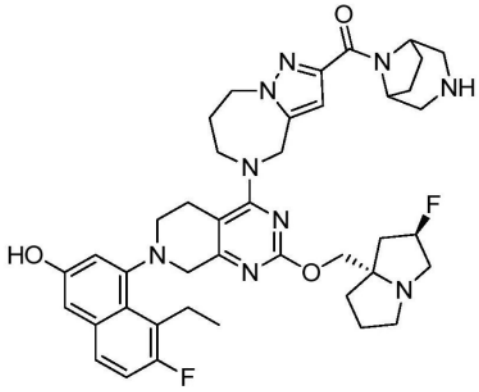




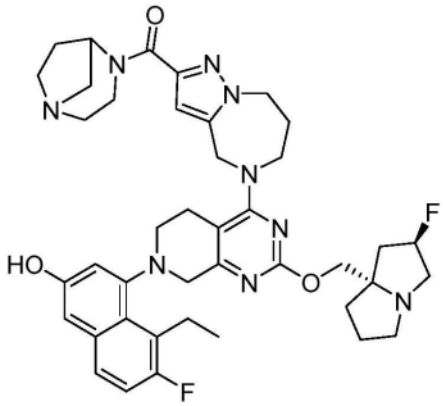




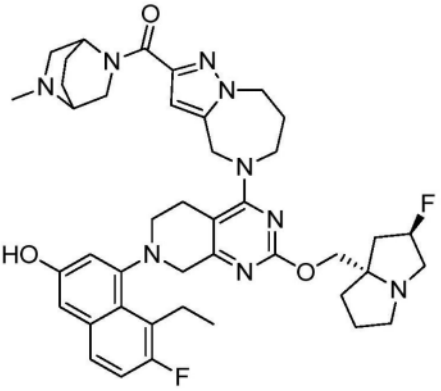
、



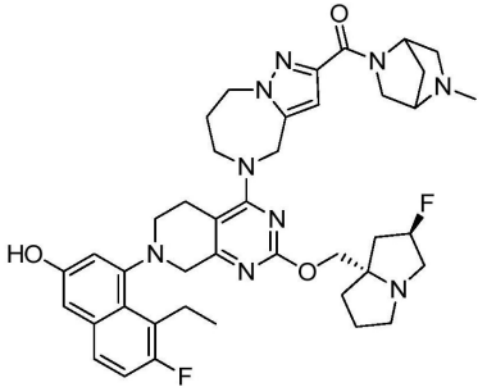
、



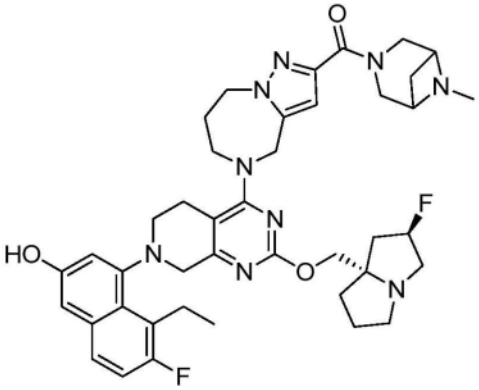
、



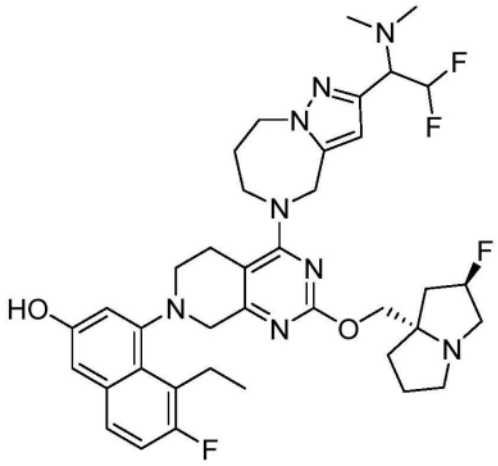
、



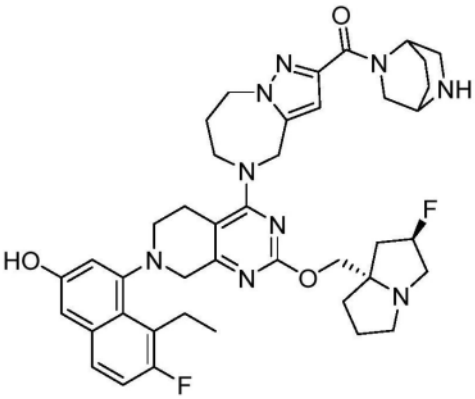
、



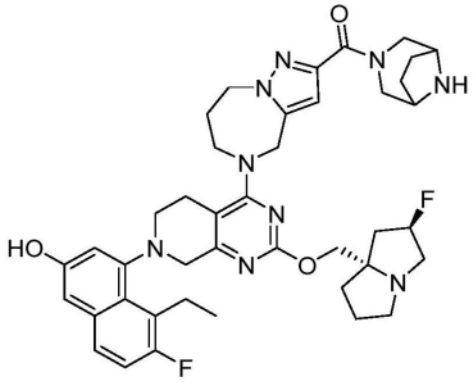
、



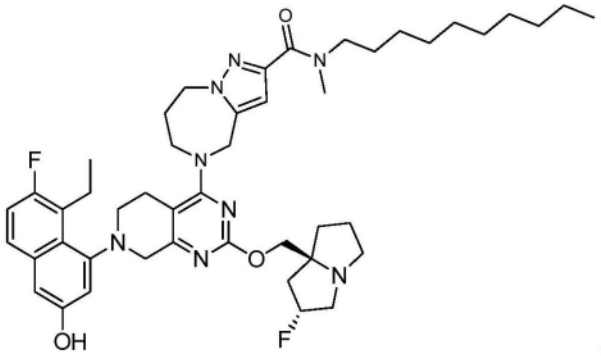
、



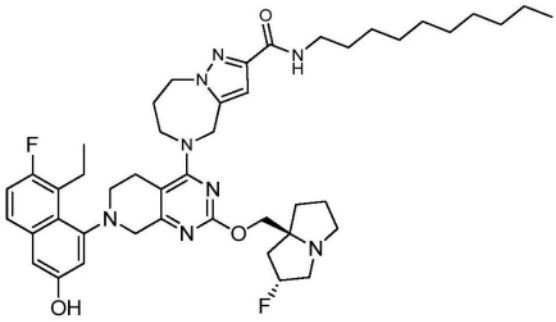
、



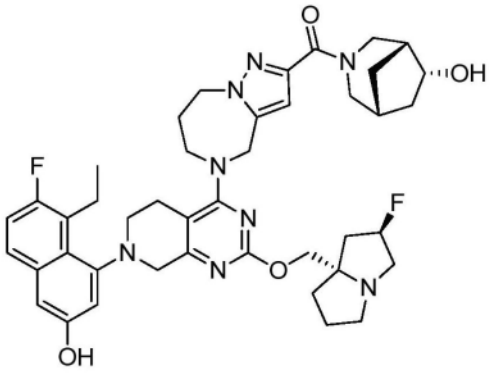
、



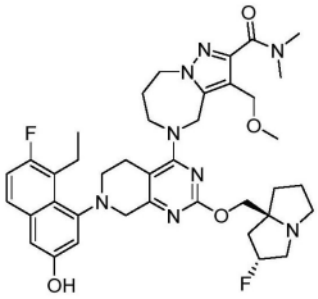
、



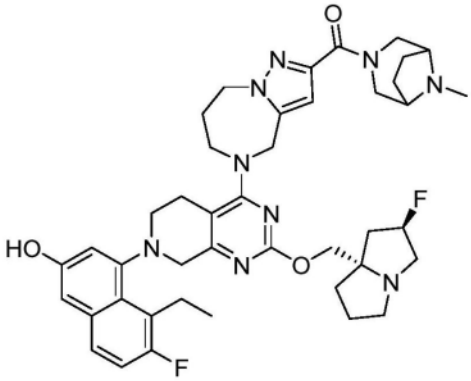
、



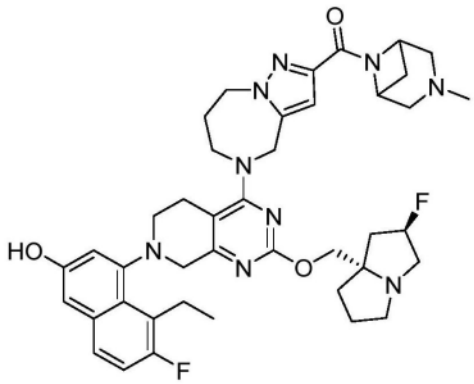
、



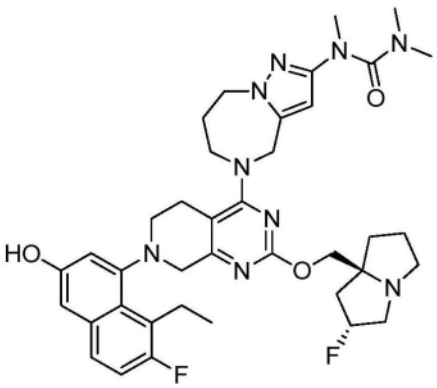
、



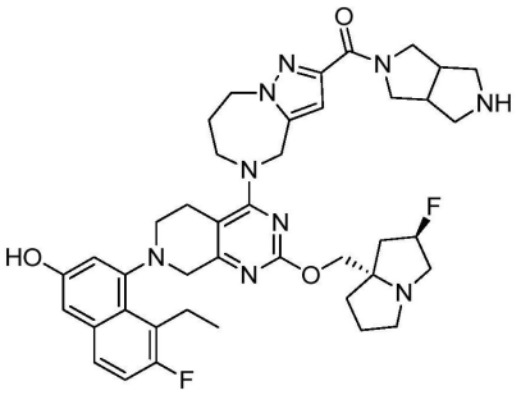
、



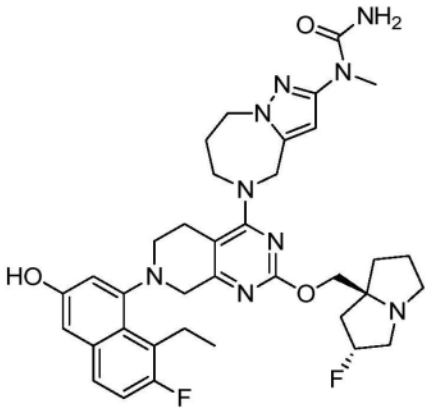
、



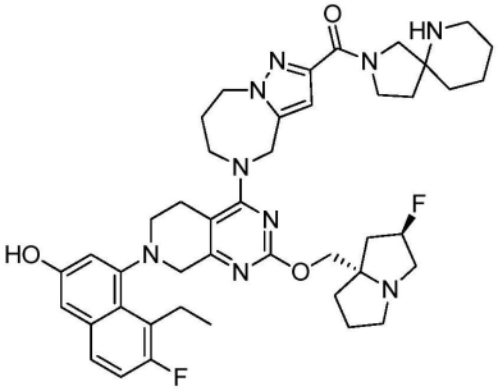
、



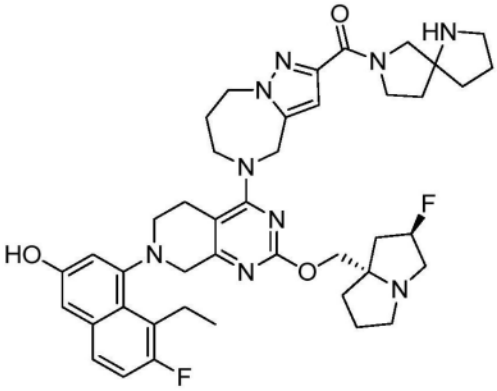
、



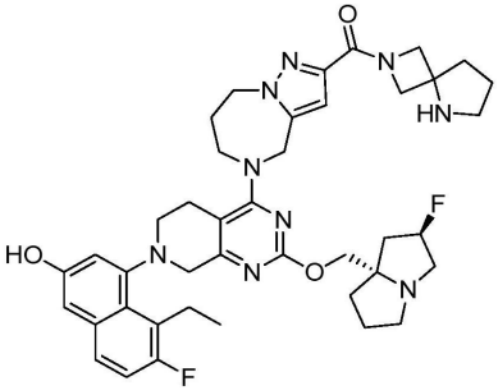
、



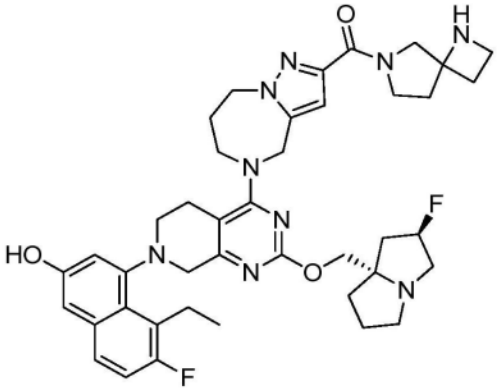
、



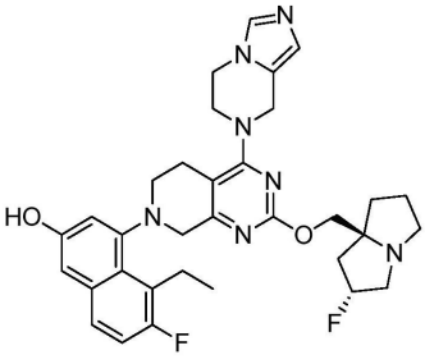
、



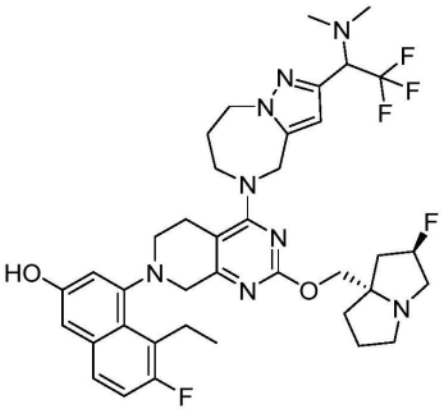
、



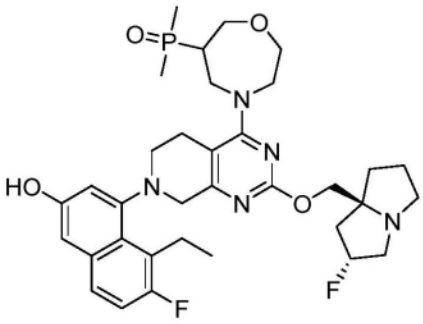
、



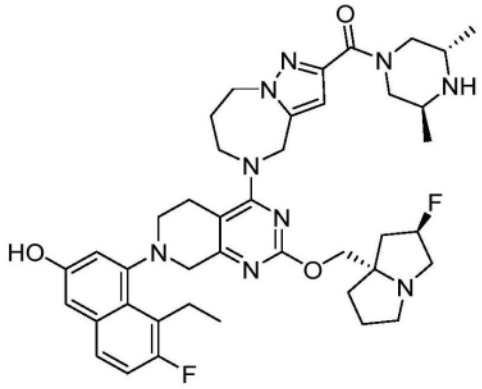
、



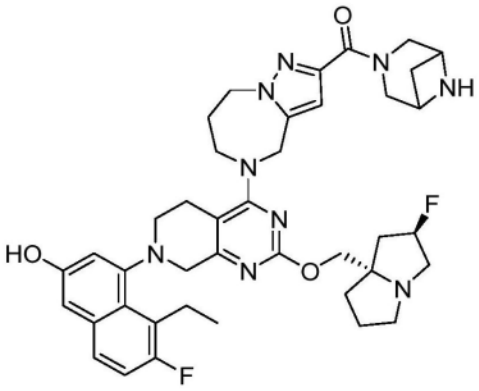
、



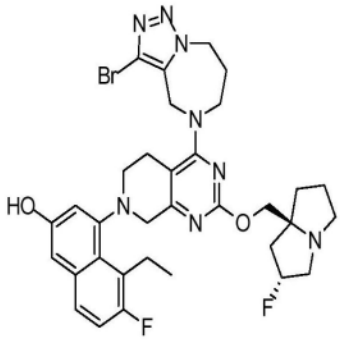
、



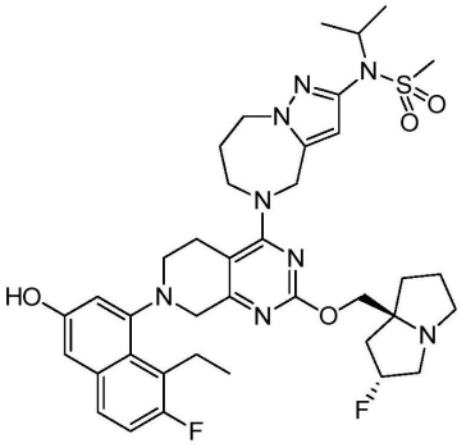
、



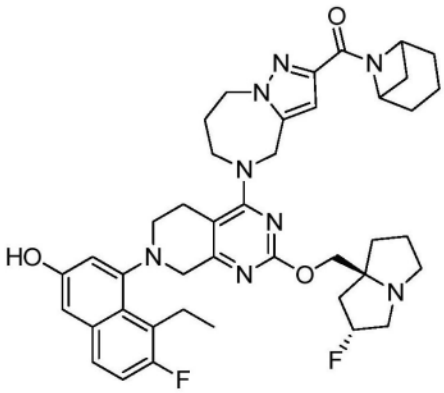
、



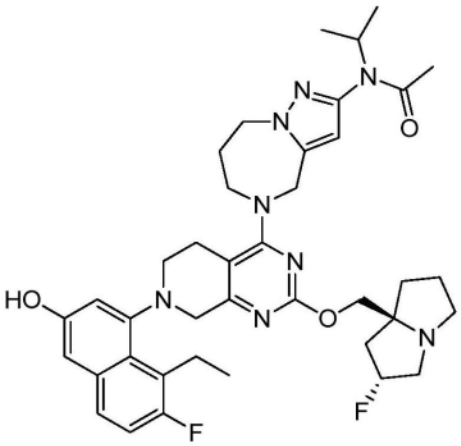
、



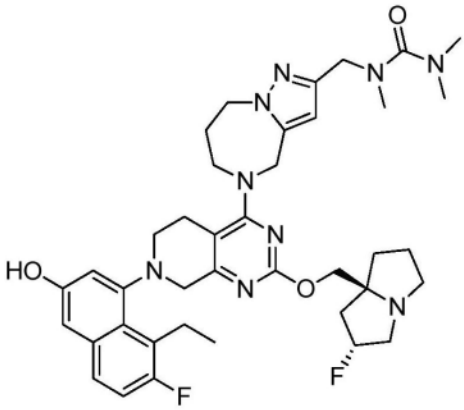
、



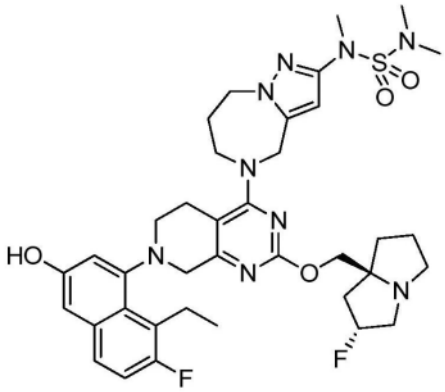
、



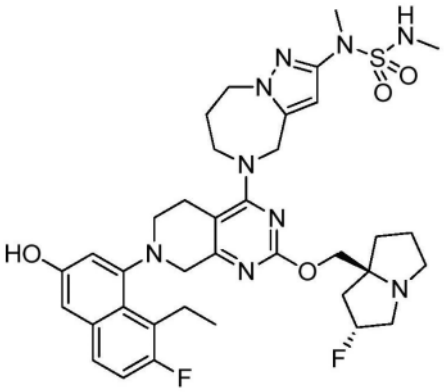
、



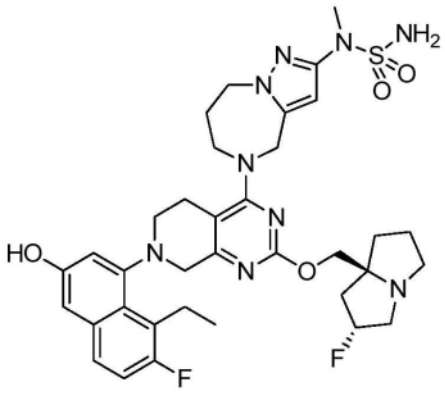
、



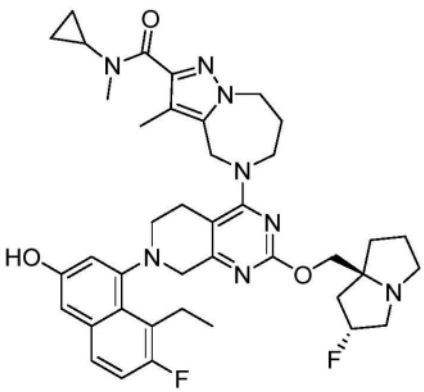
、



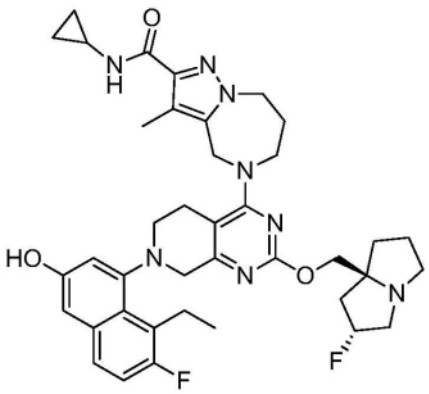
、



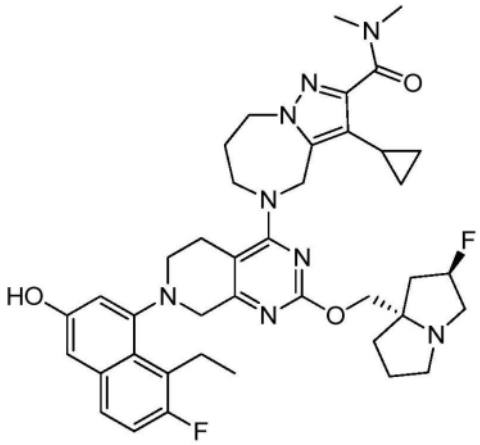
、



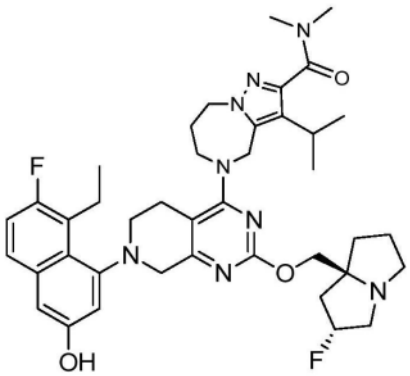
、



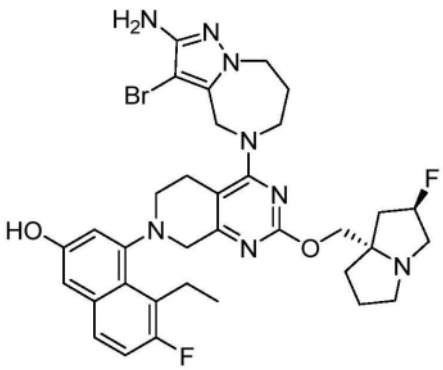
、



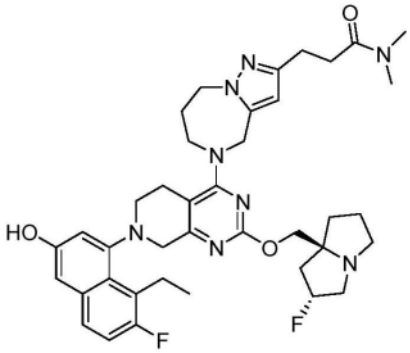
、

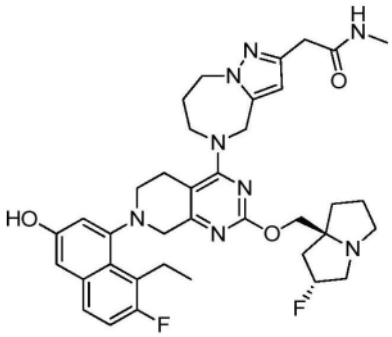


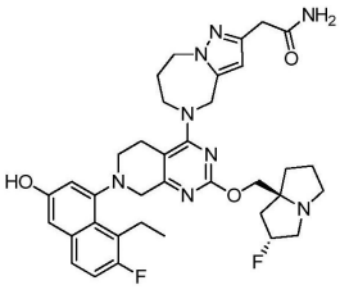
、

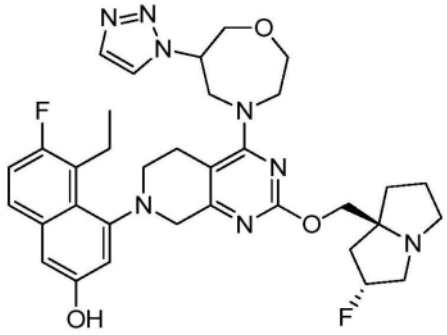


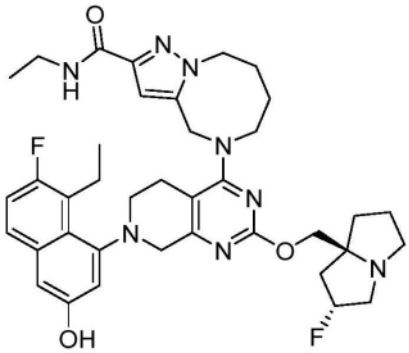
、

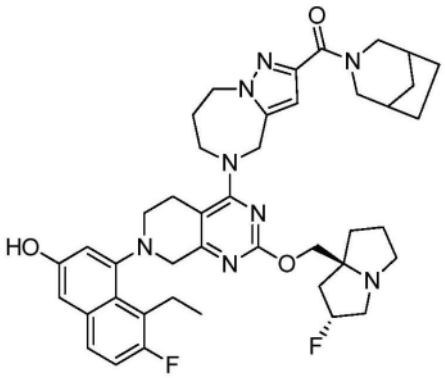


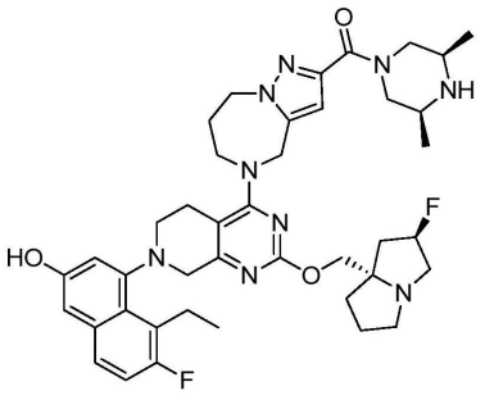


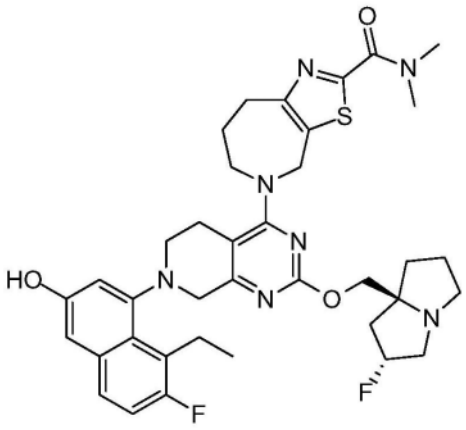


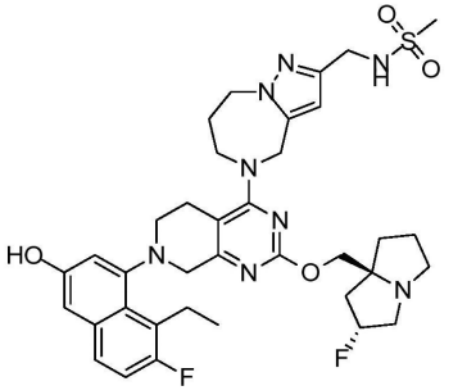




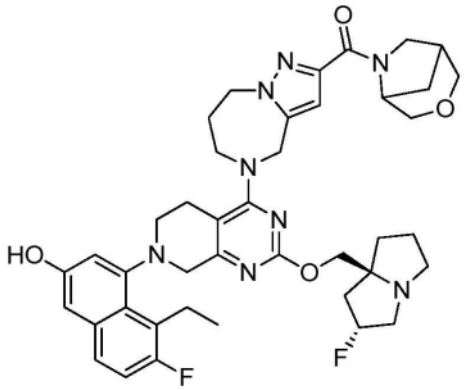




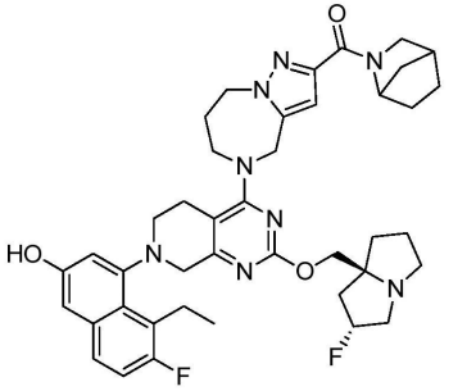




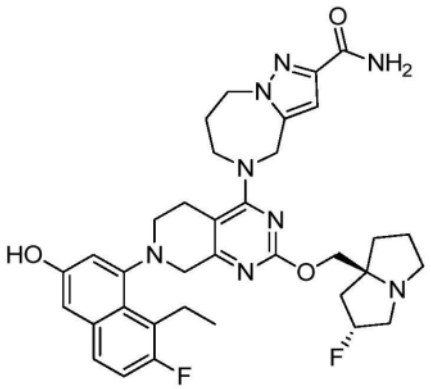
、



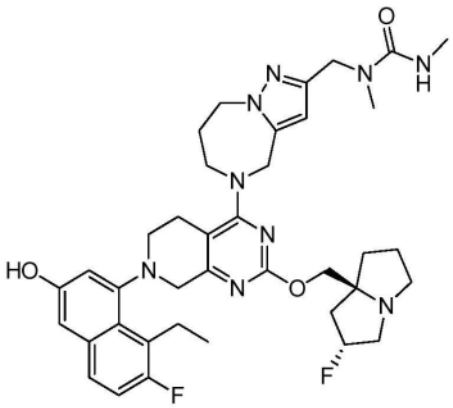
、



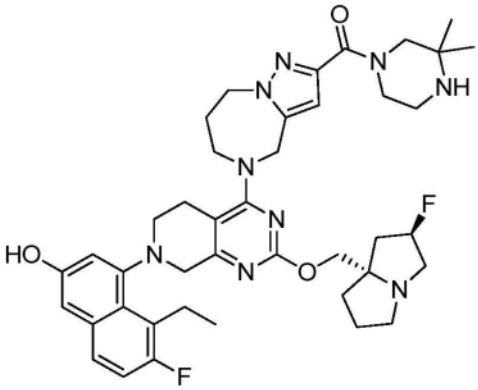
、



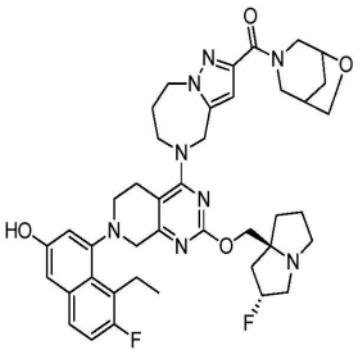
、



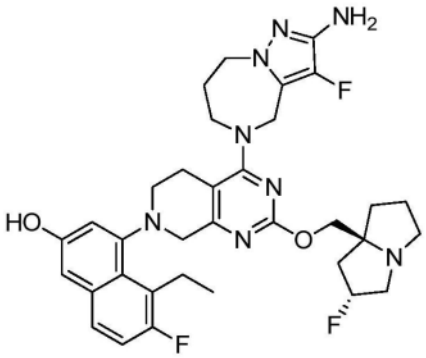
、



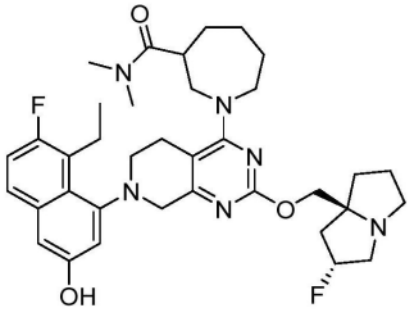
、

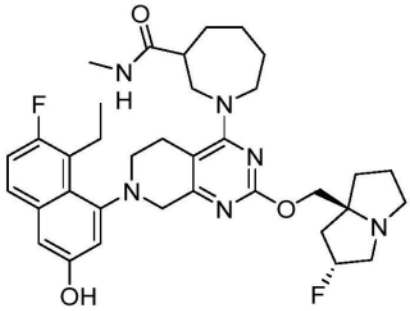


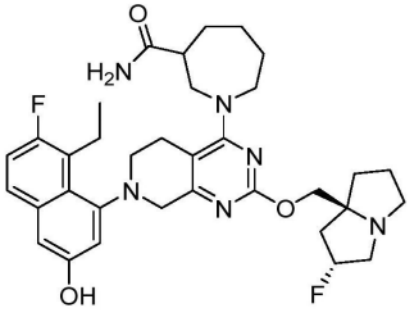
、

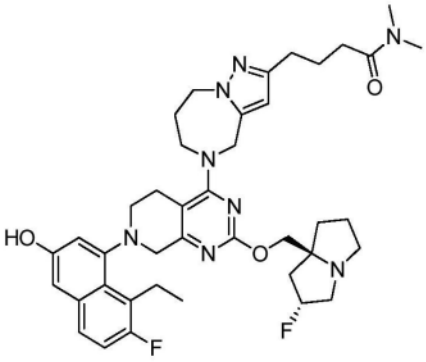


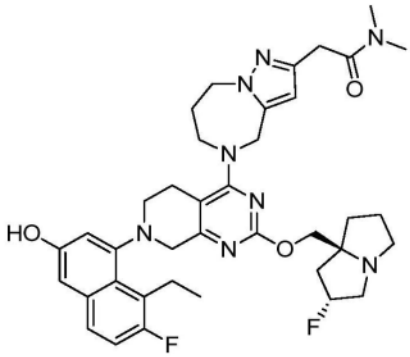
、

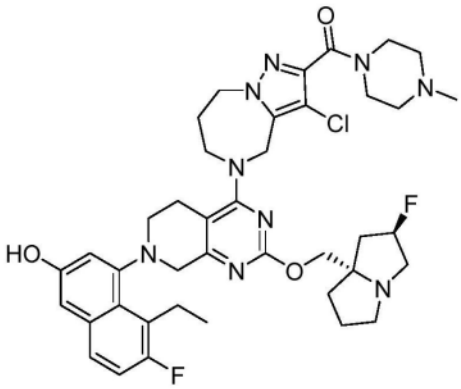


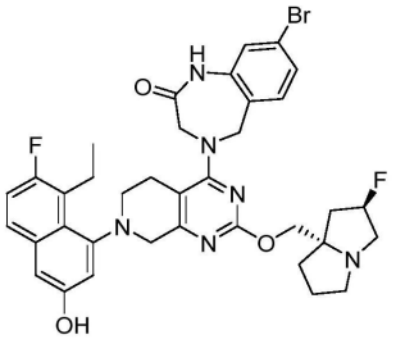


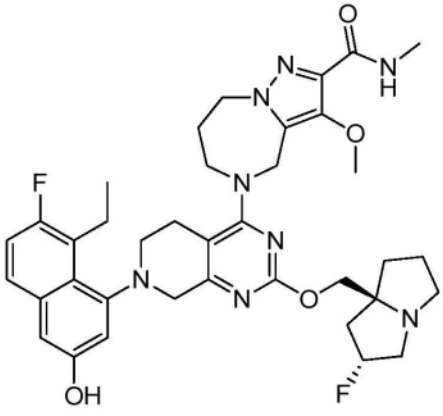


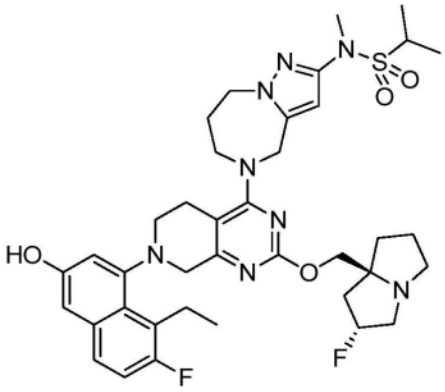




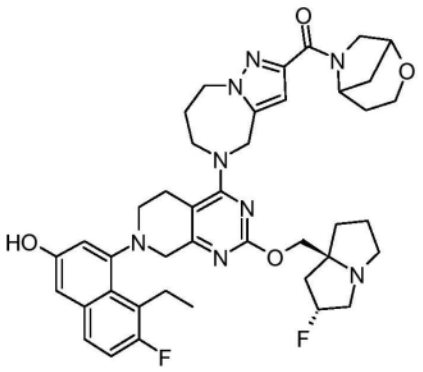




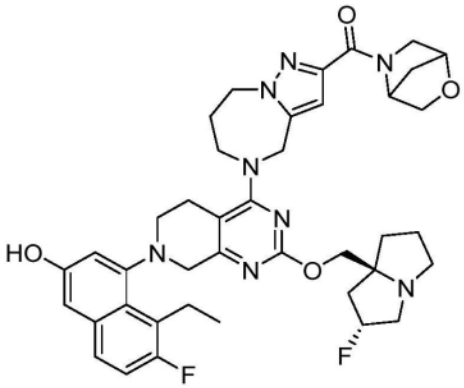




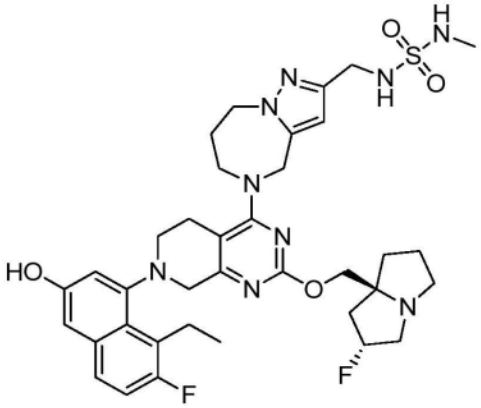
、



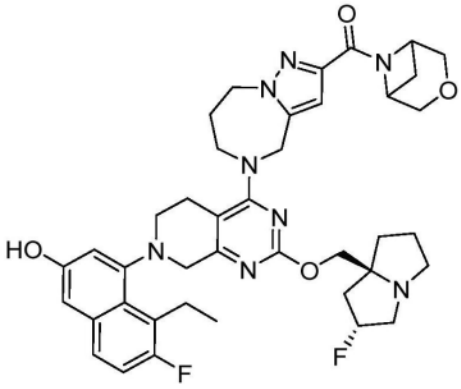
、



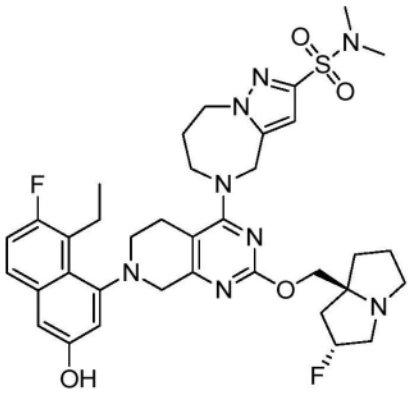
、



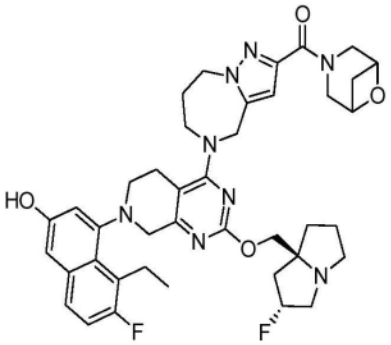
、



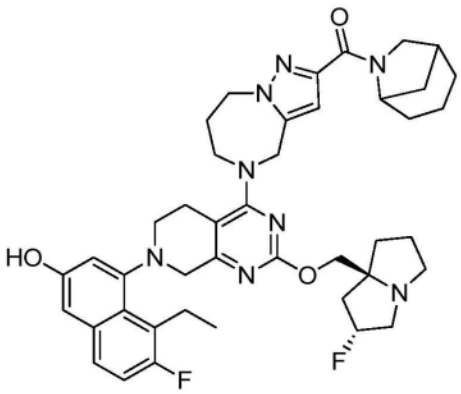
、



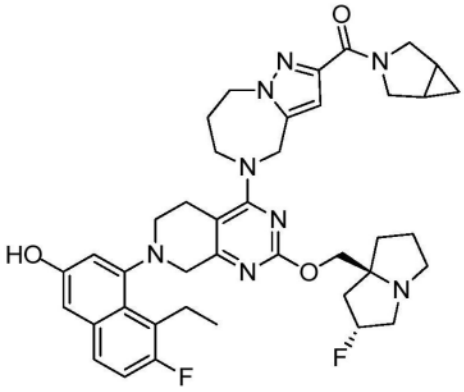
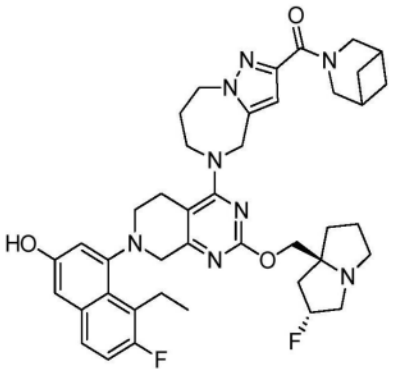
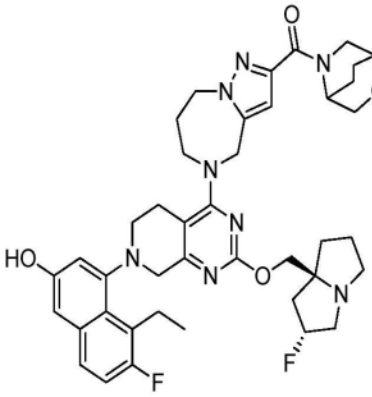
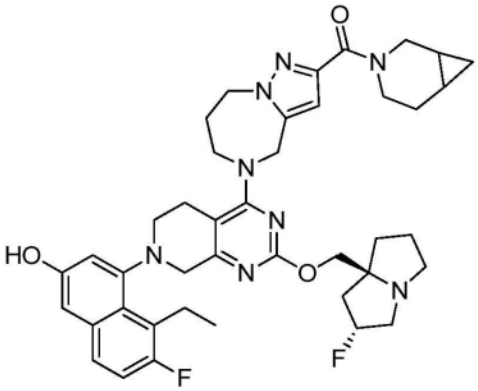
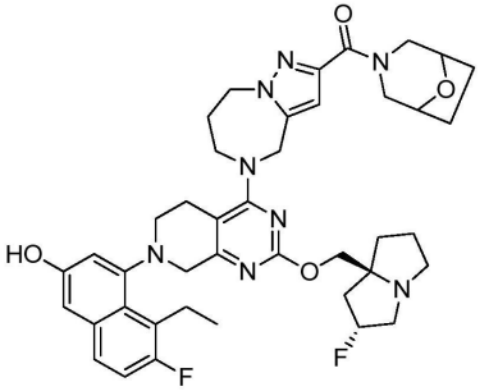
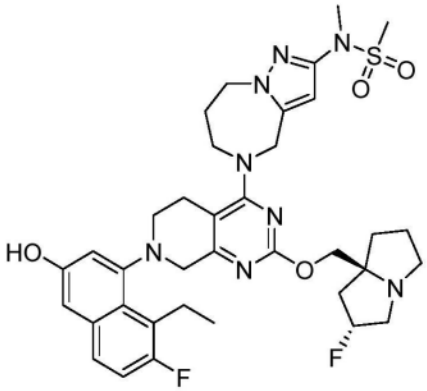
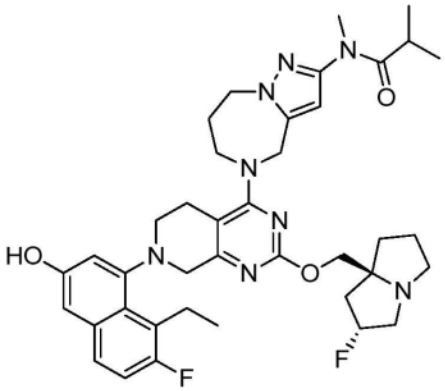
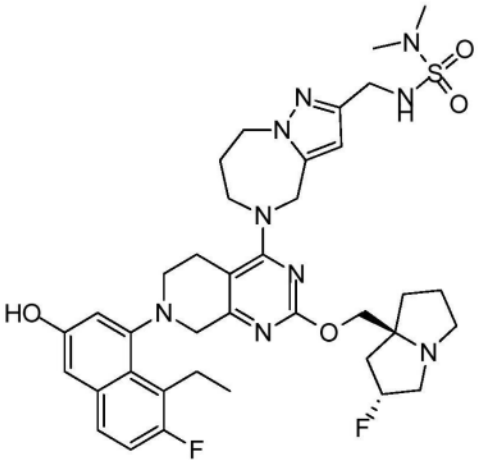
、

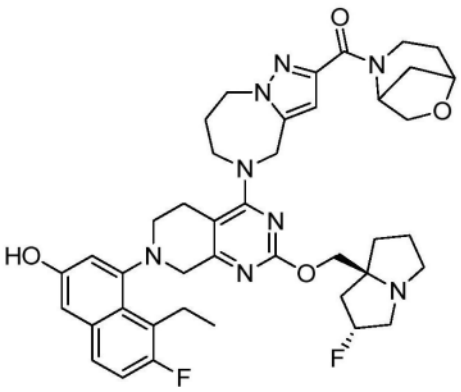
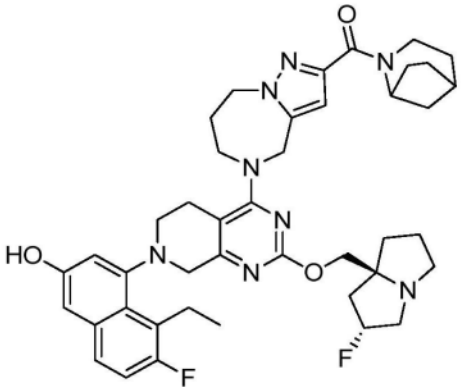
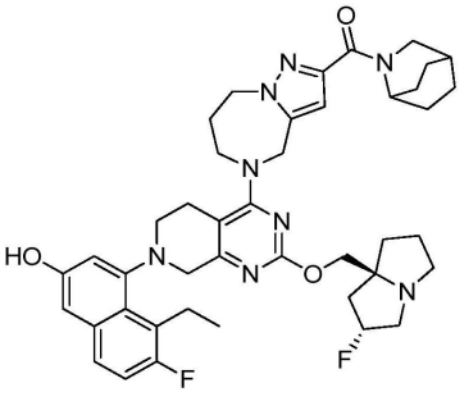
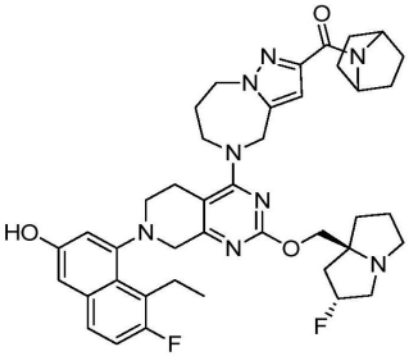
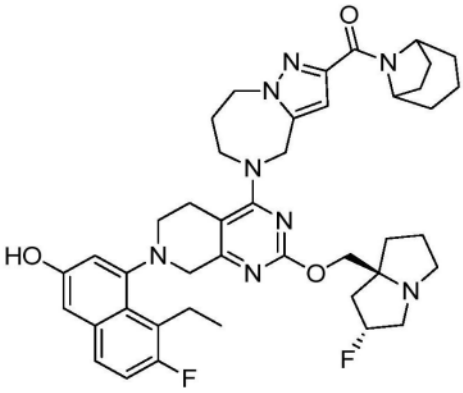
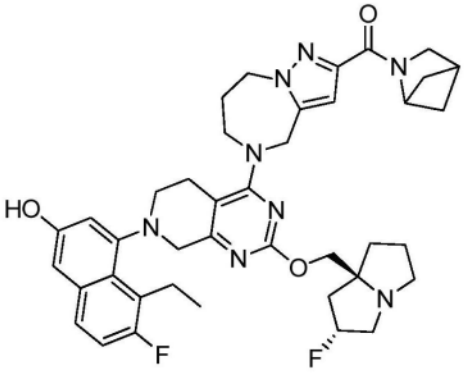
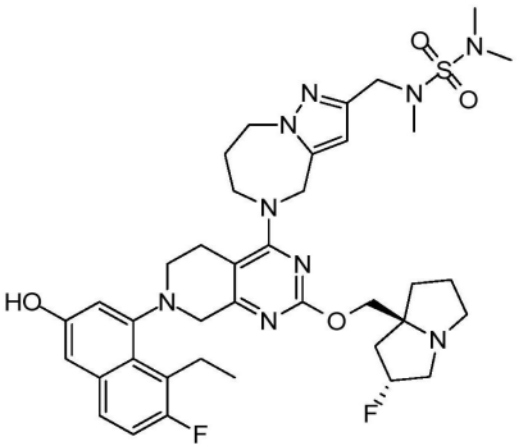
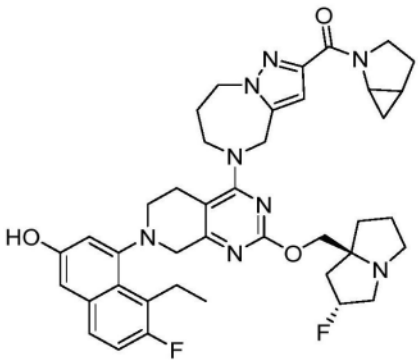


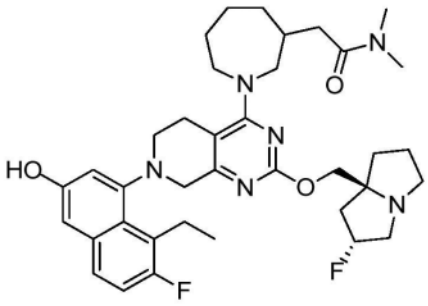
、

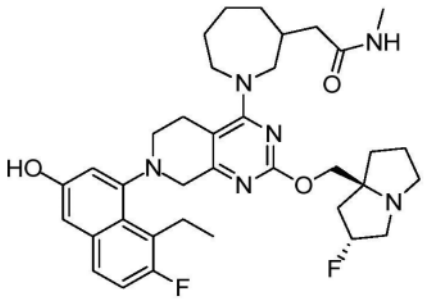


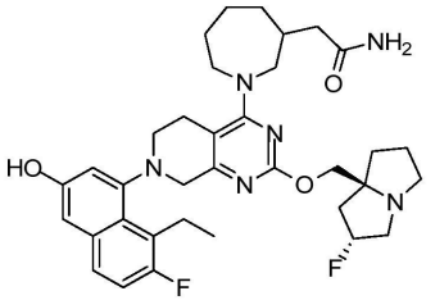
、

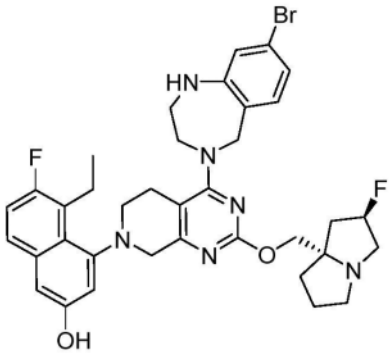

、

、

、

、

、

、

、

、

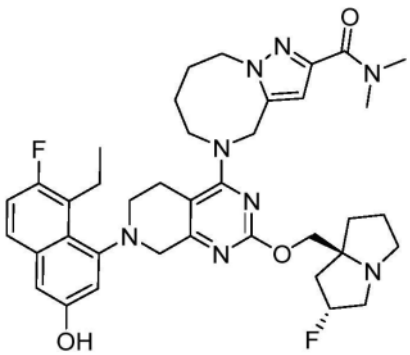

、

、

、

、

、

、

、

、

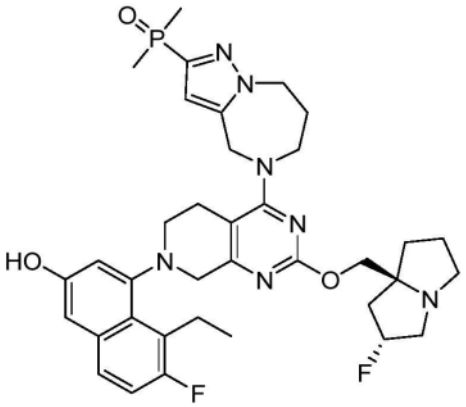


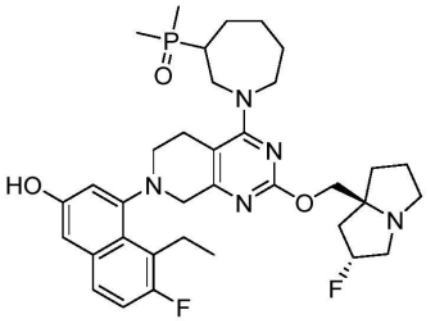


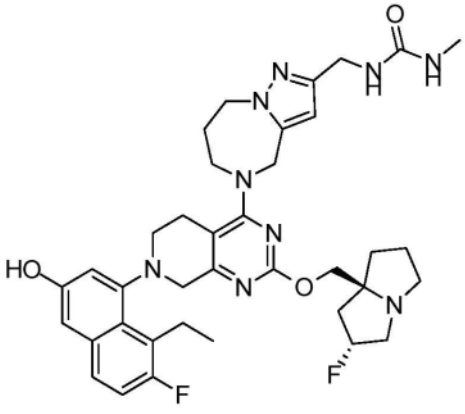


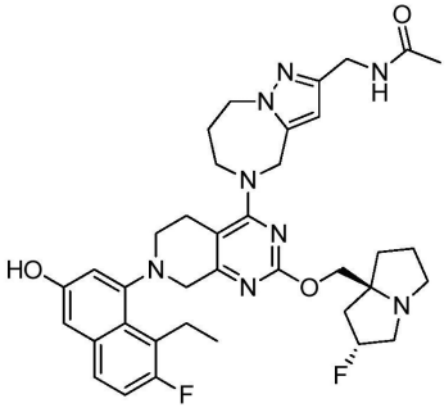
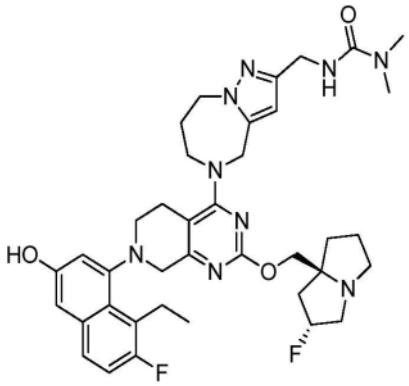
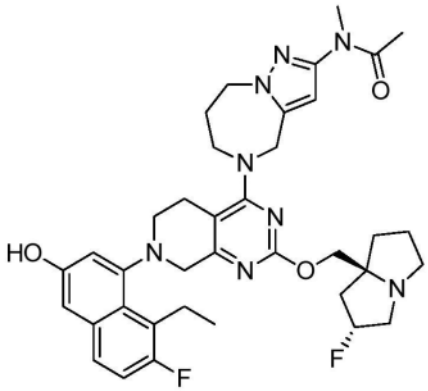
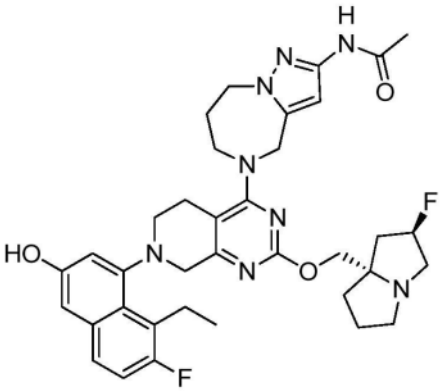
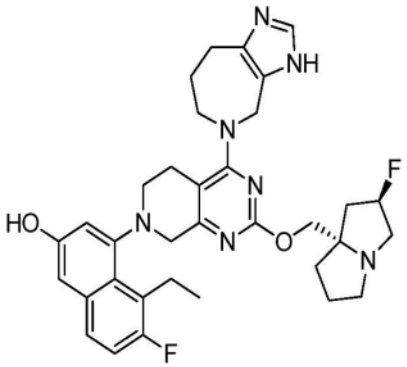
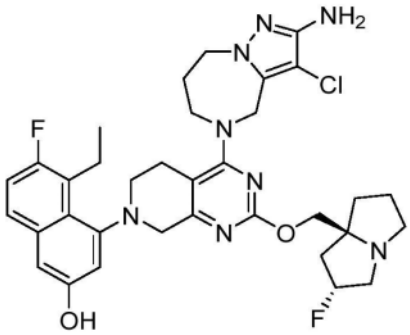
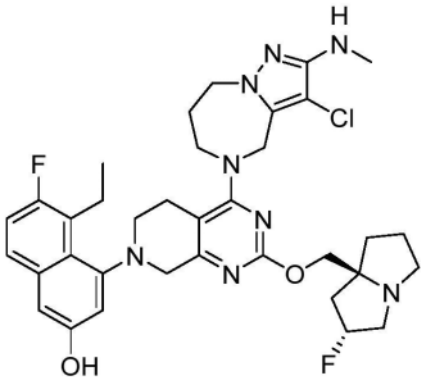
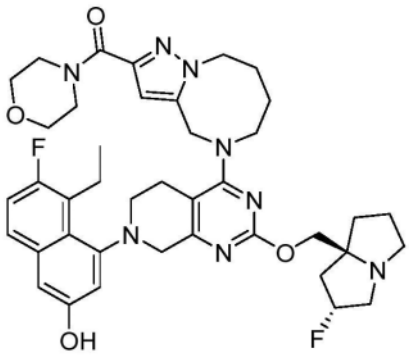


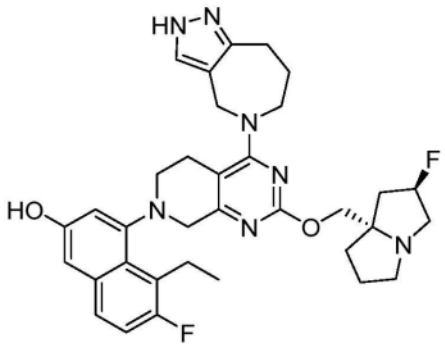




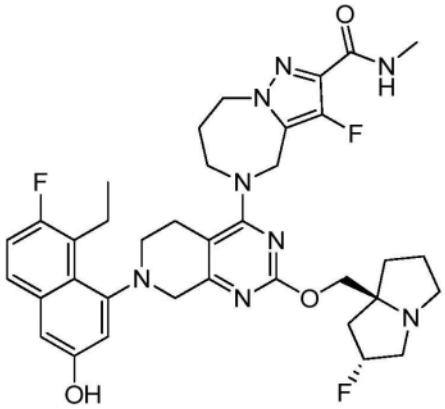




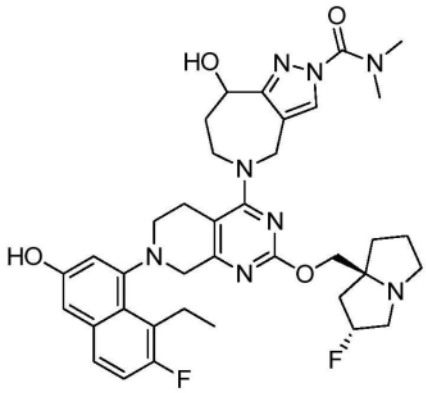

、

、

、

、

、

、

、

、



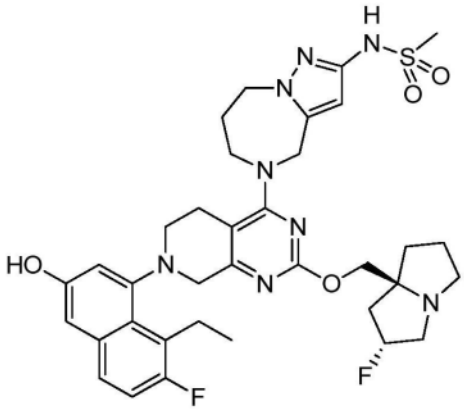
、



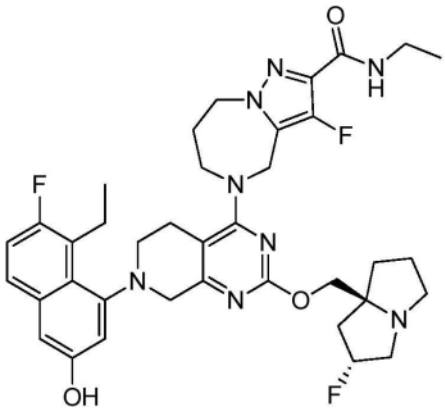
、



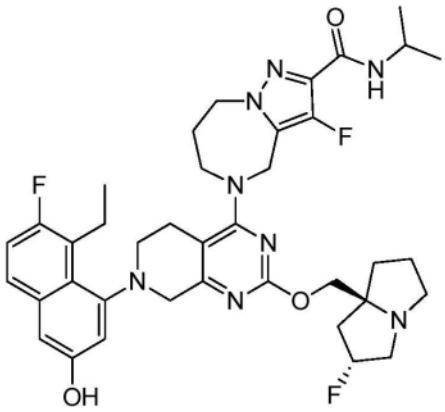
、



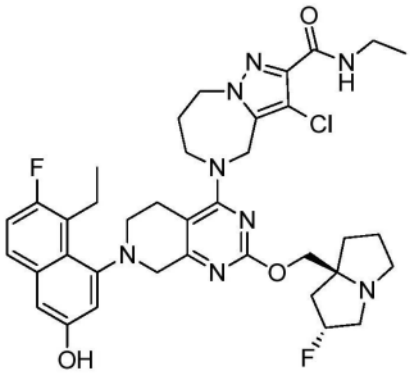
、



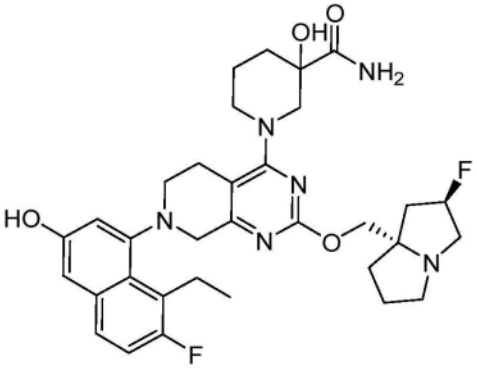
、



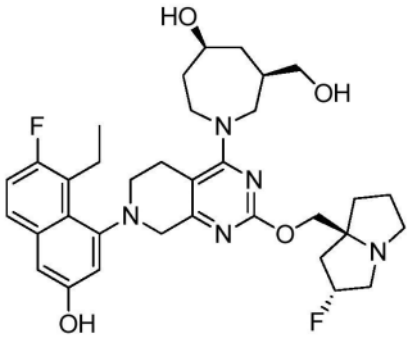
、



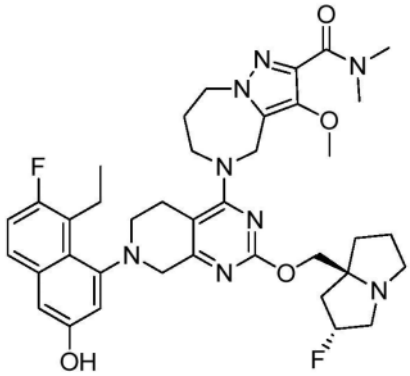
、



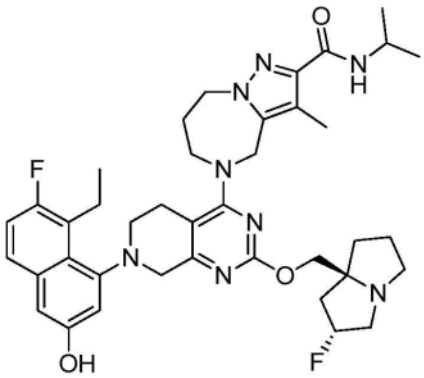
、



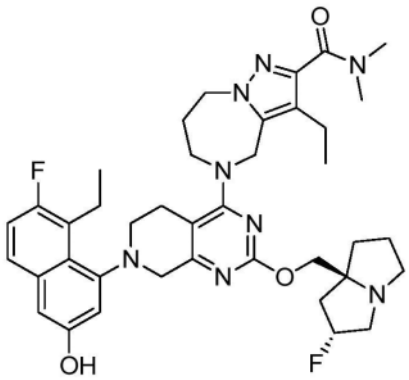
、



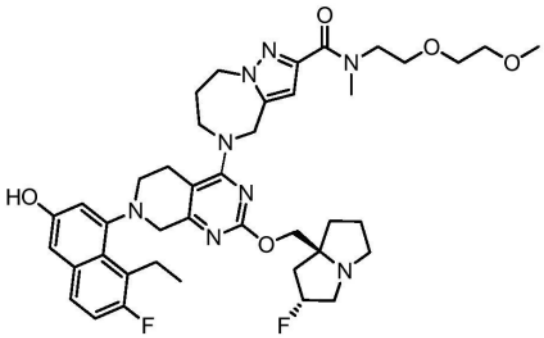
、



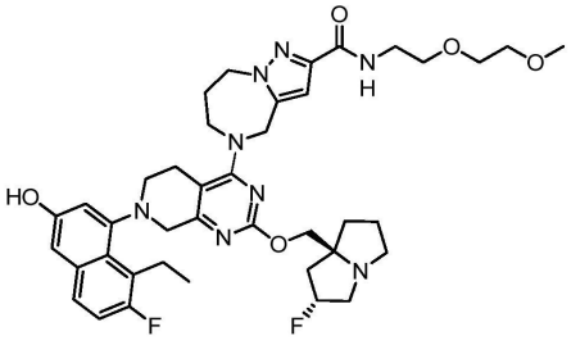
、



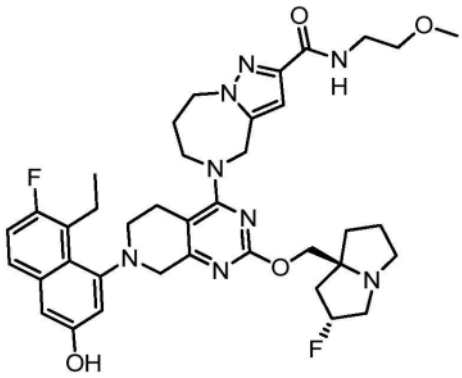
、



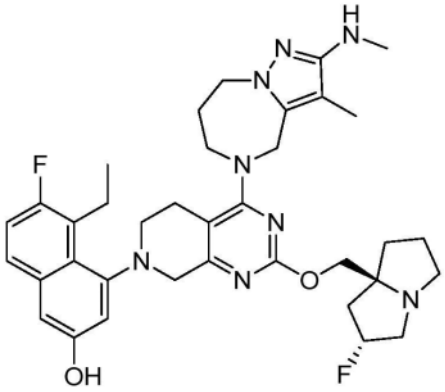
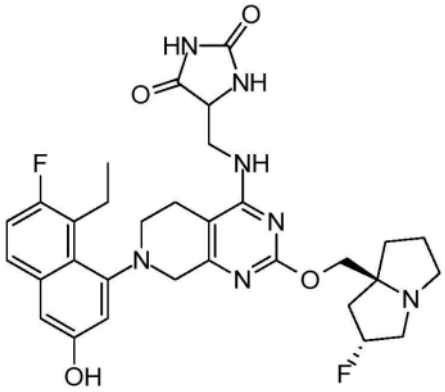
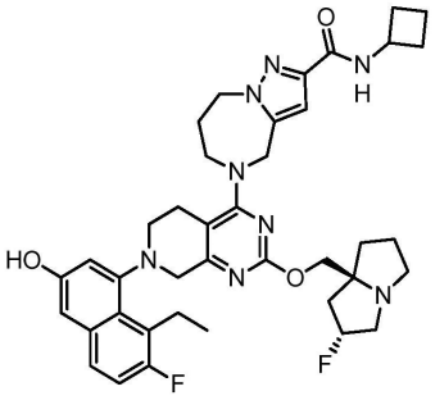
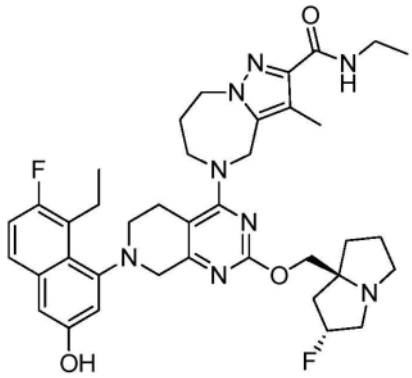
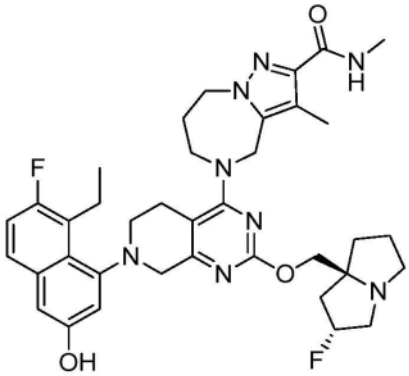
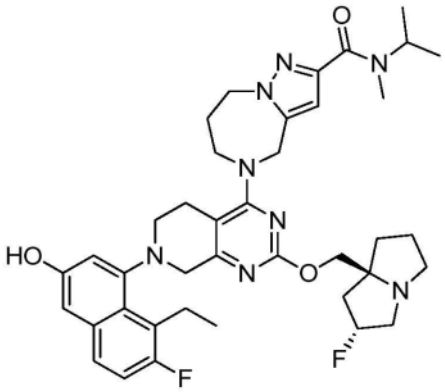
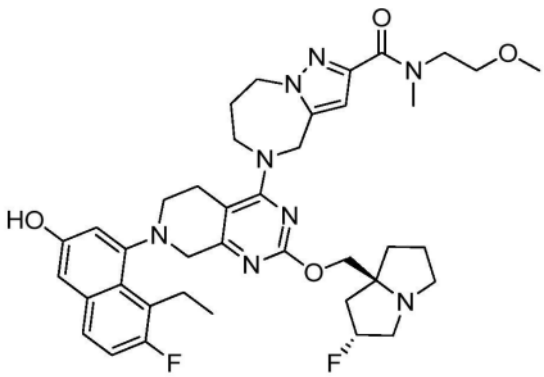
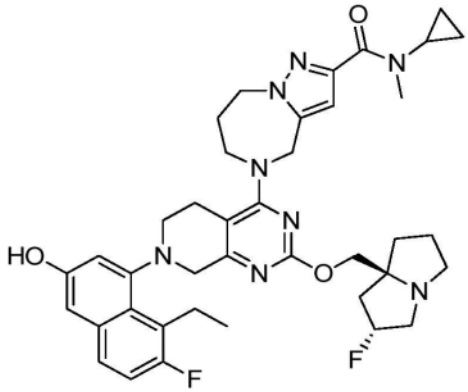
、

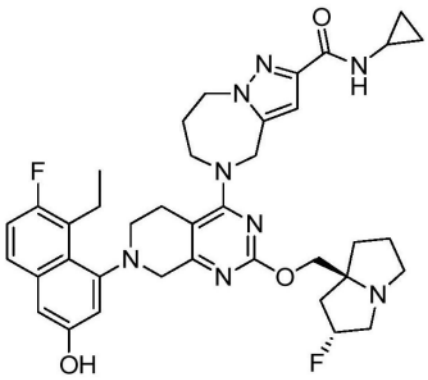


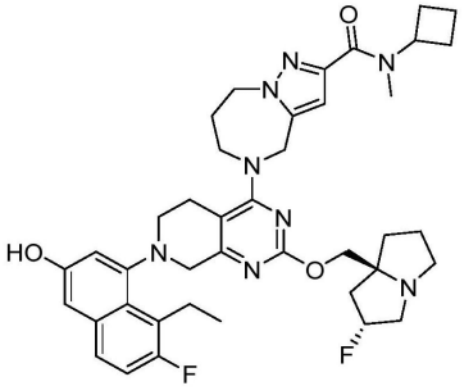
、

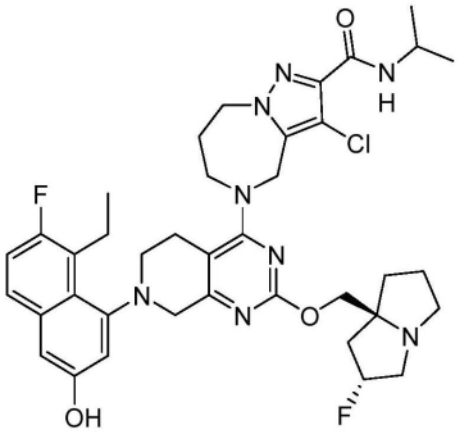


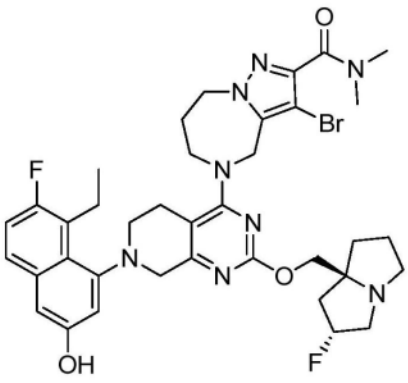
、

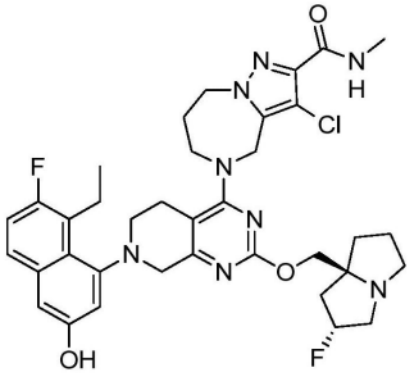

、

、

、

、

、

、

、

、

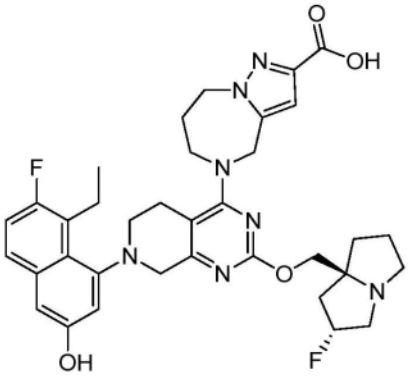


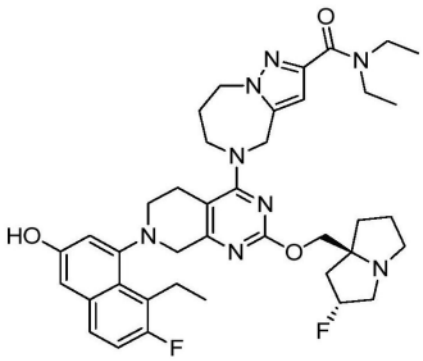


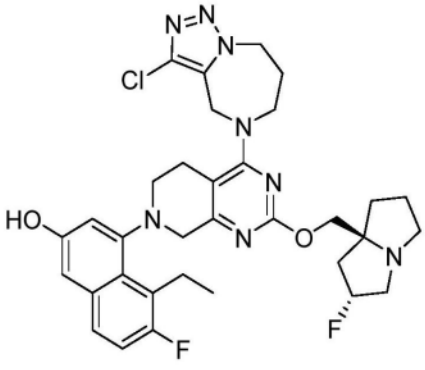


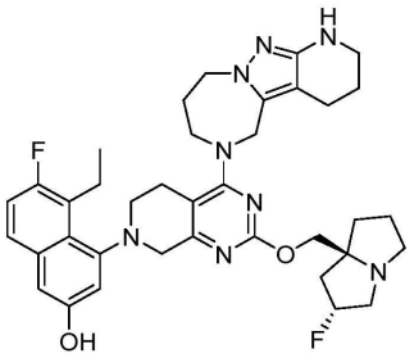
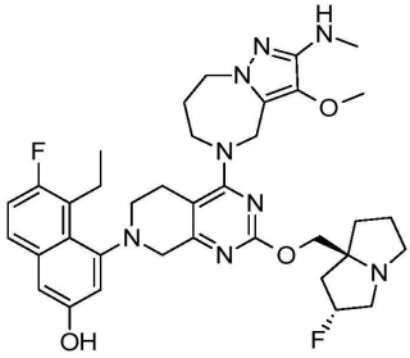
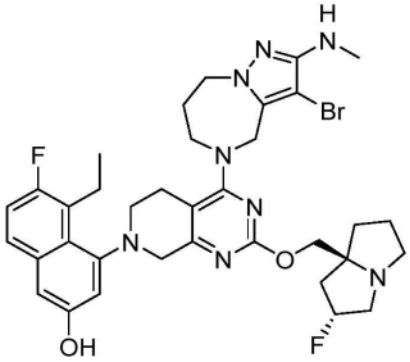
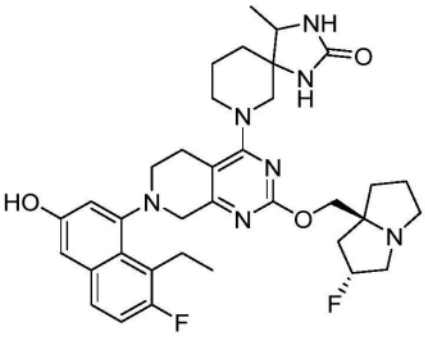
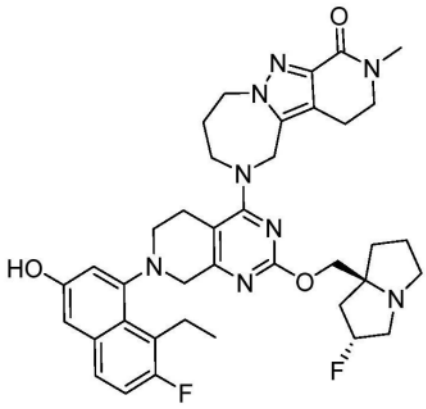
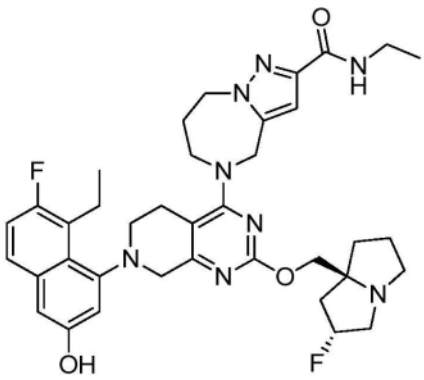
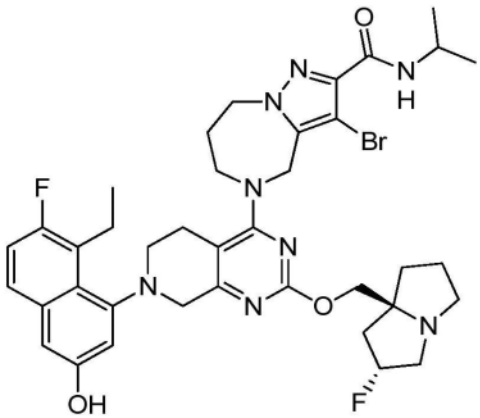
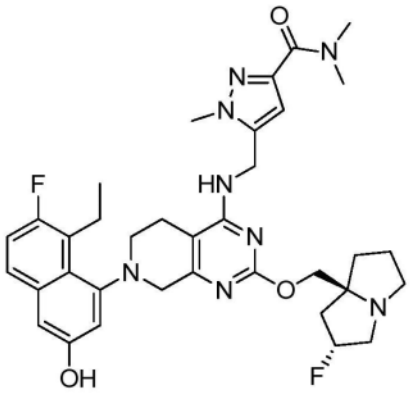


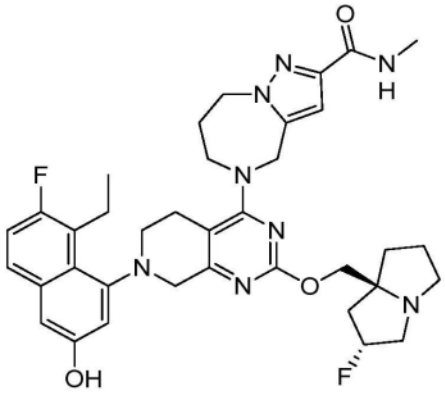




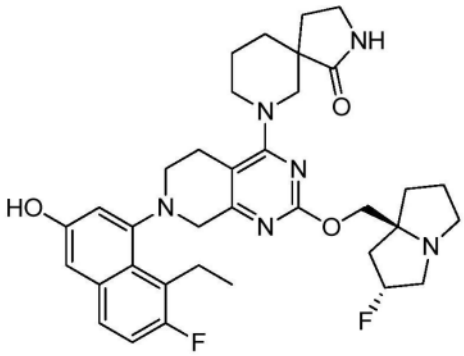




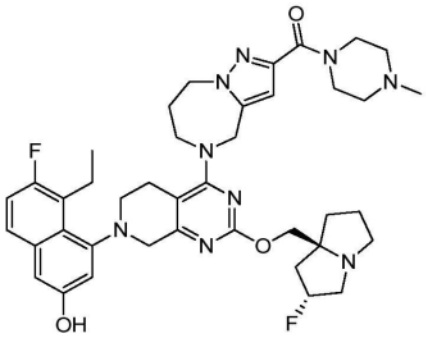

、

、

、

、

、

、

、

、



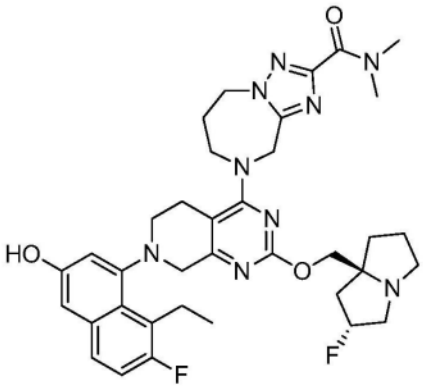
、



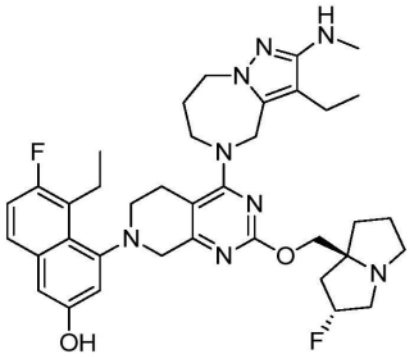
、



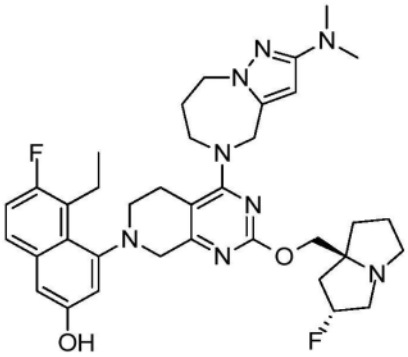
、



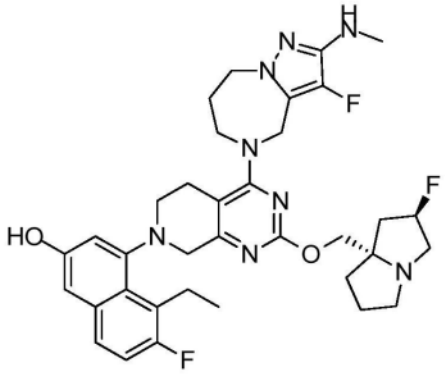
、



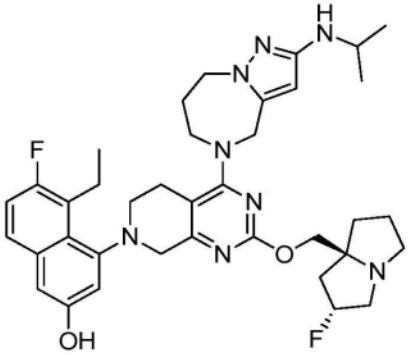
、



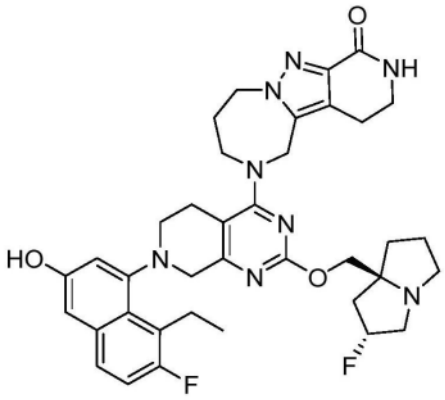
、



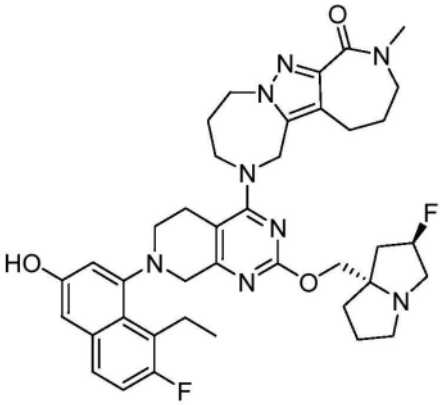
、



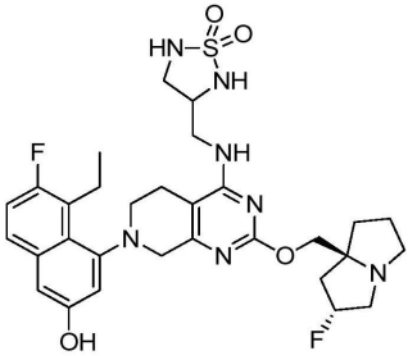
、



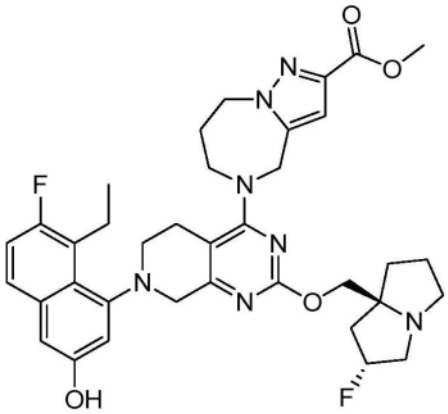
、



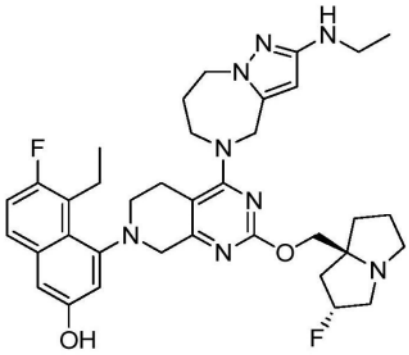
、



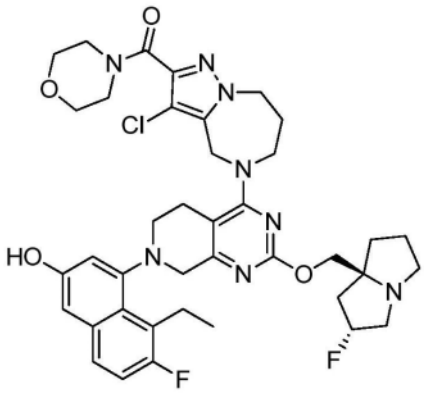
、



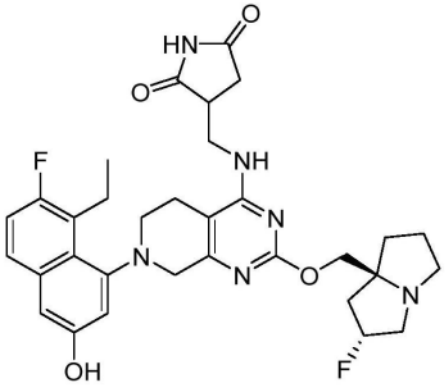
、



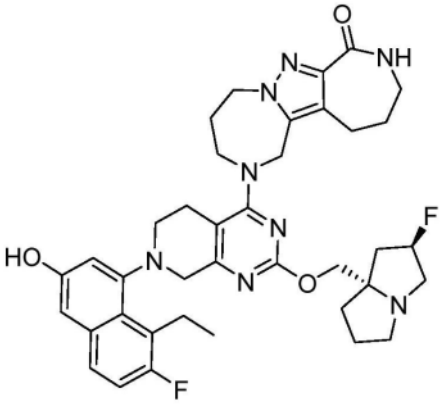
、



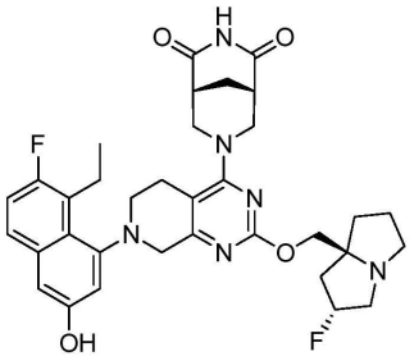
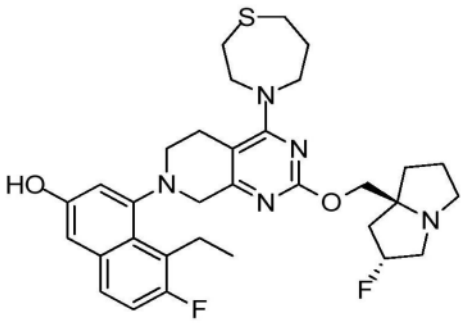
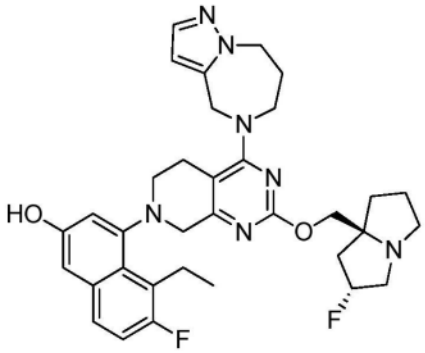
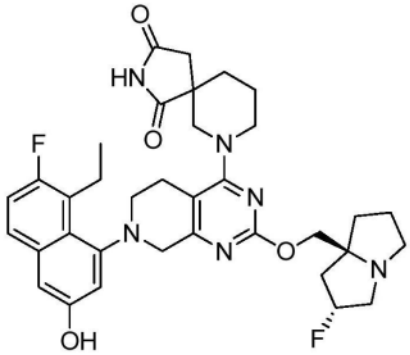
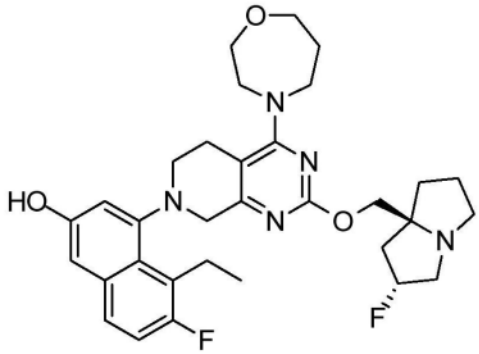
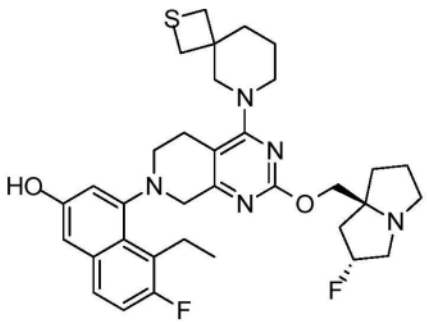
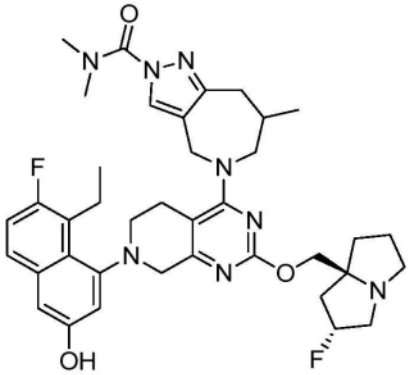
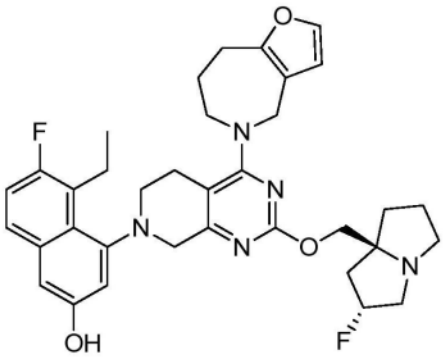
、

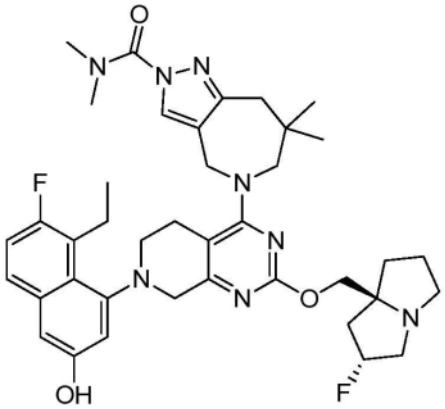


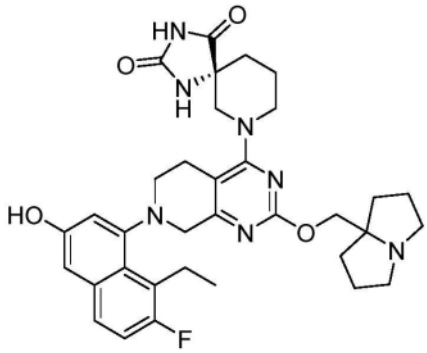
、

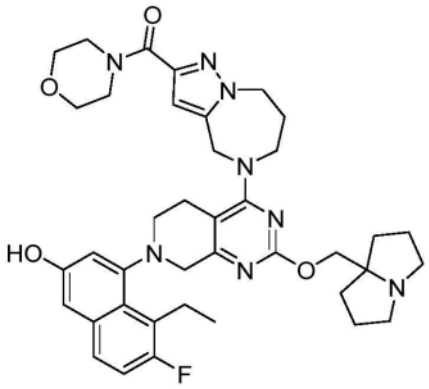


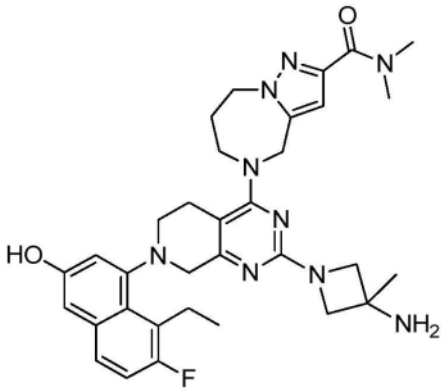
、

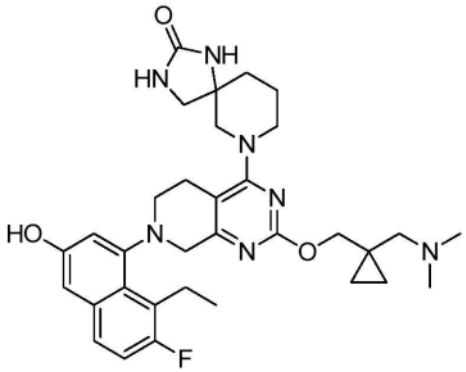

、

、

、

、

、

、

、

、

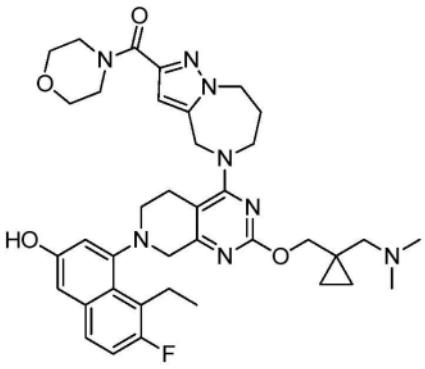


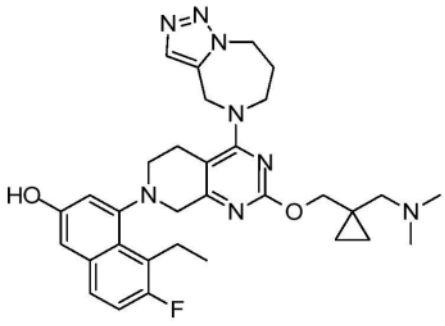


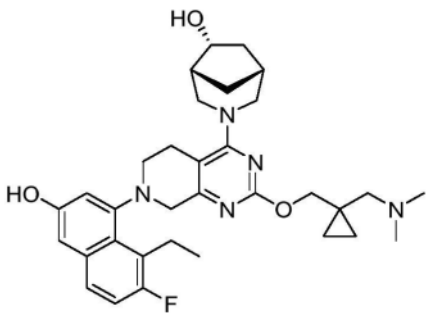


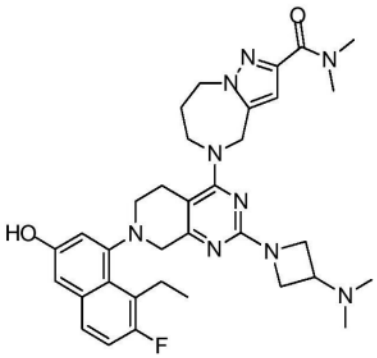




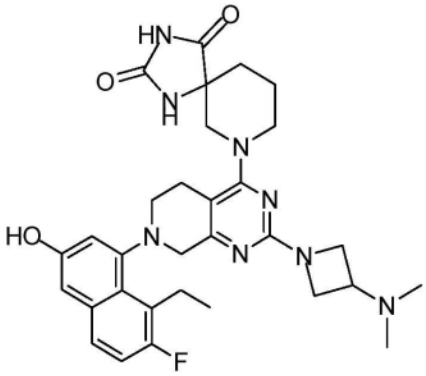




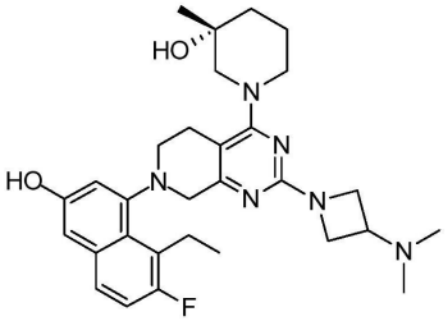




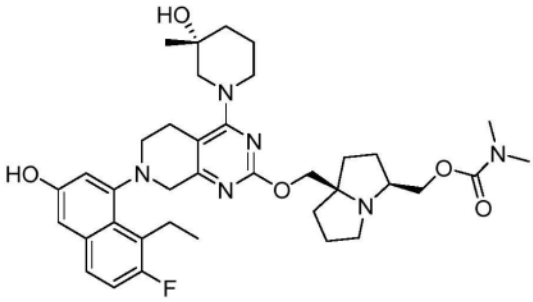
、



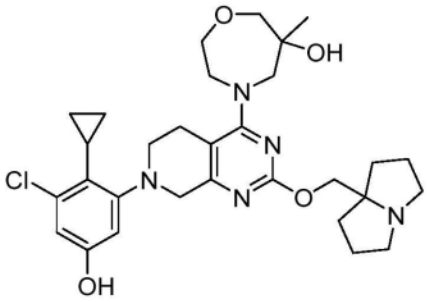
、



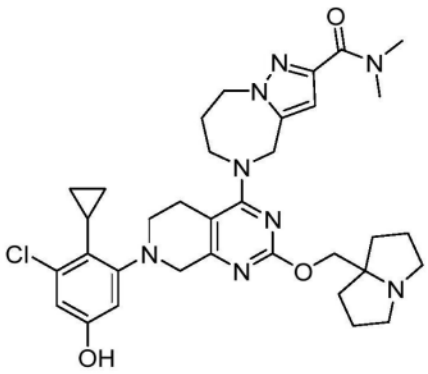
、



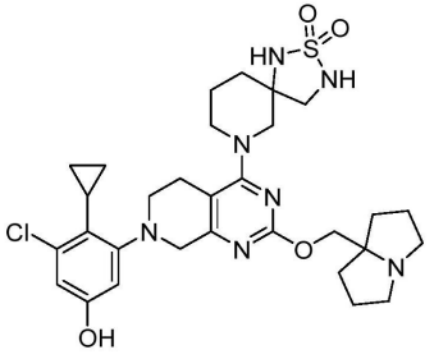
、



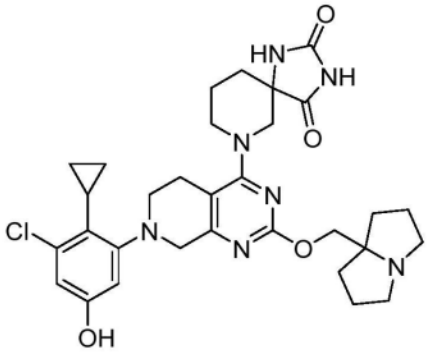
、



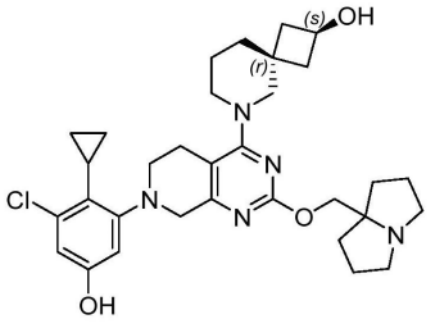
、



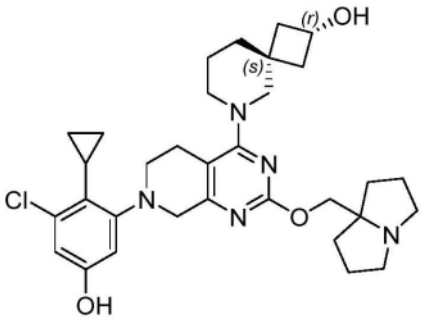
、



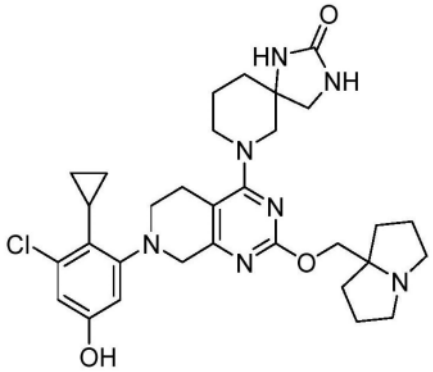
、



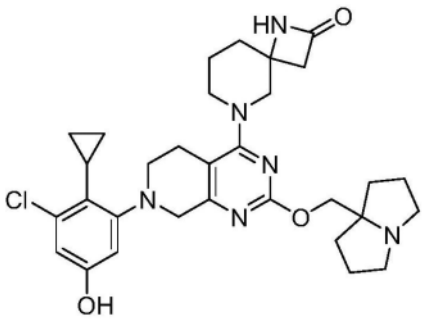
、



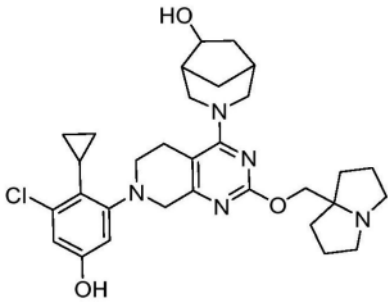
、



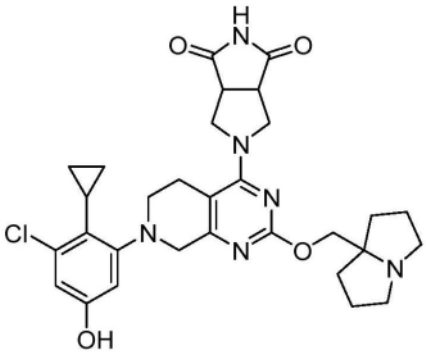
、



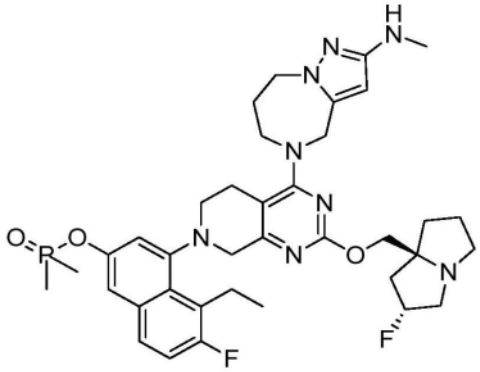
、



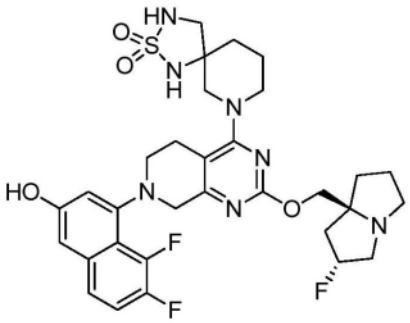
、



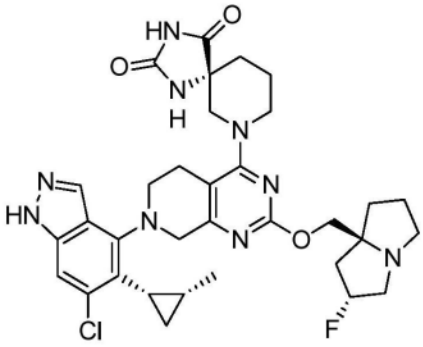
、

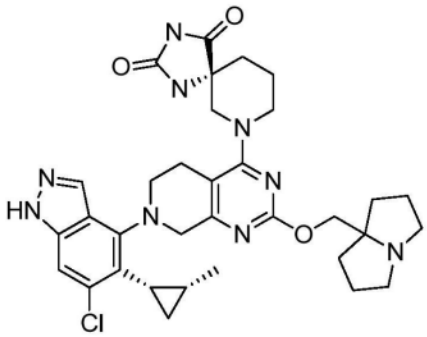


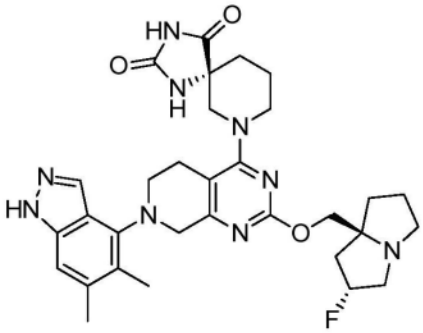
、

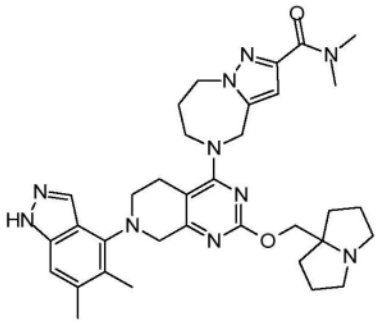


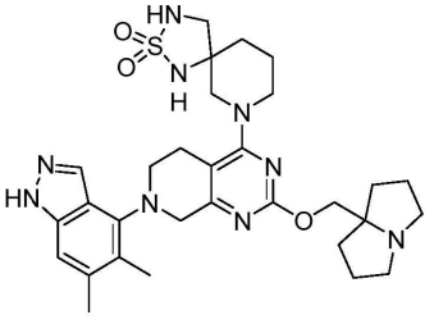
、

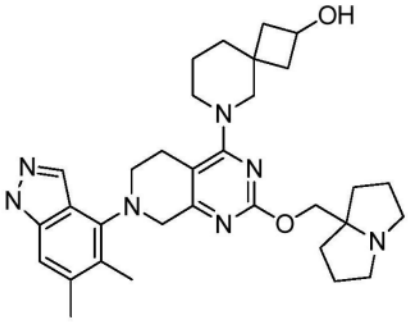


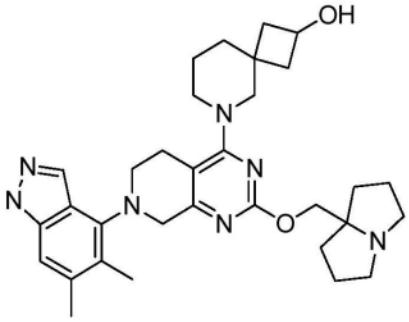


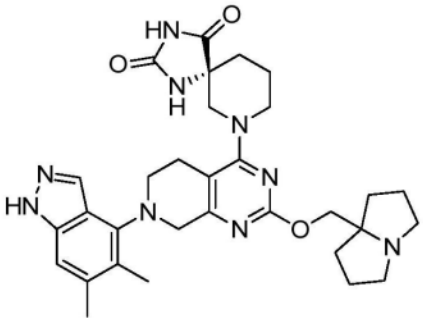


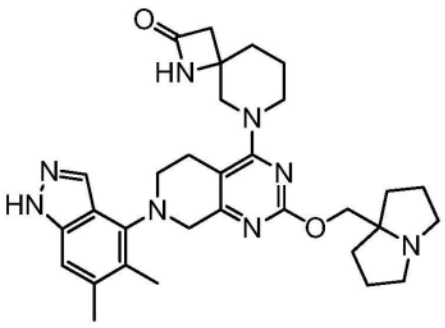


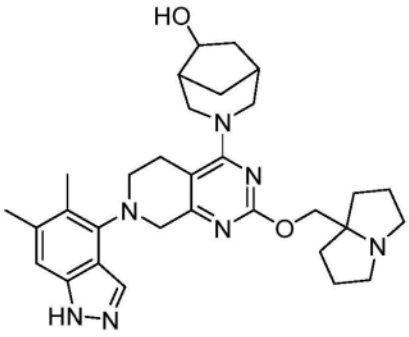


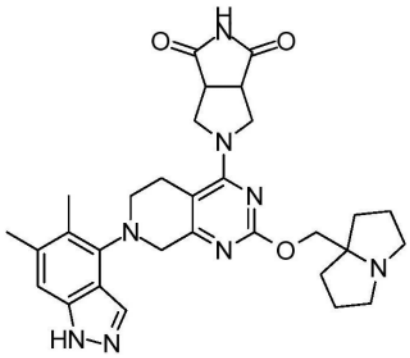




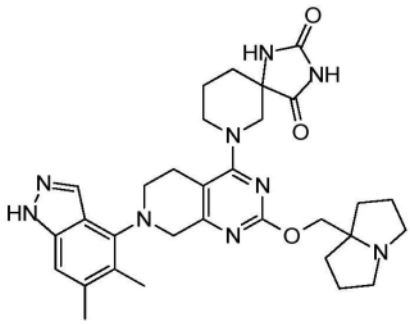




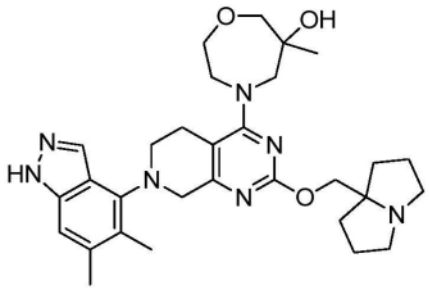




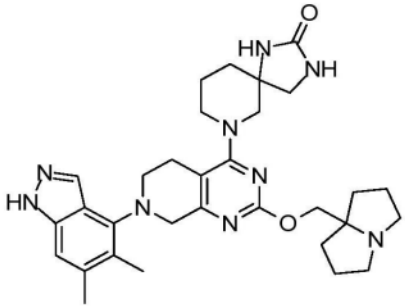
、



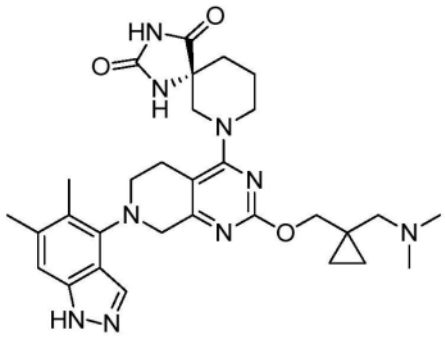
、



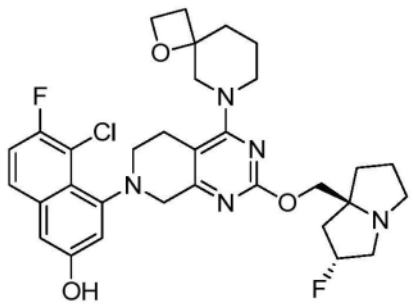
、



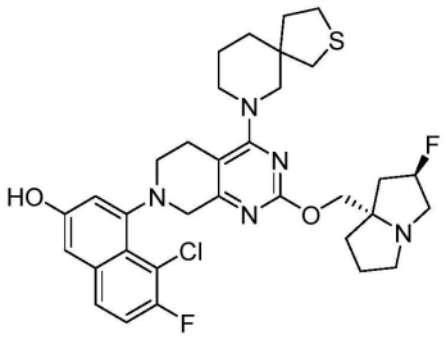
、



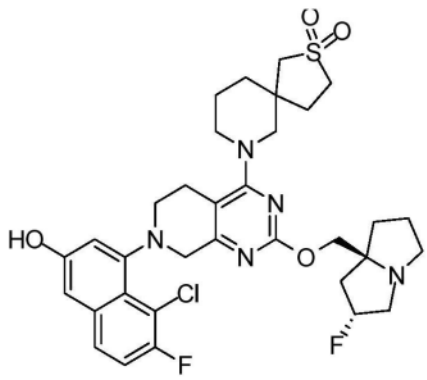
、



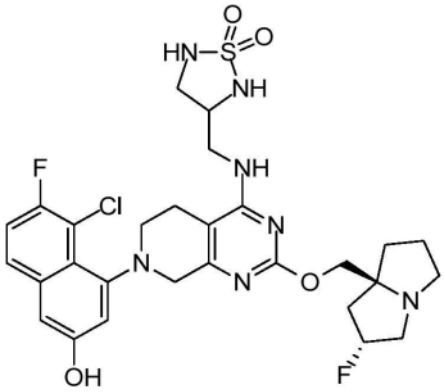
、



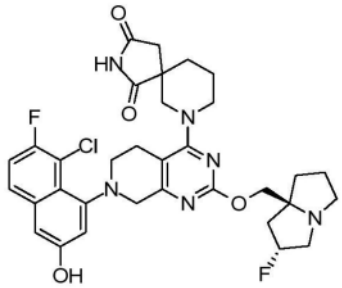
、



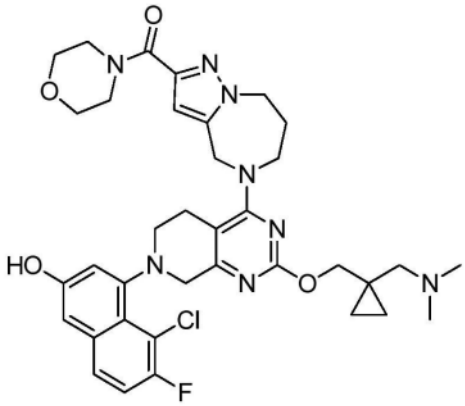
、



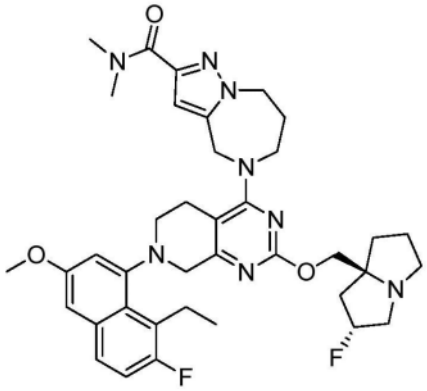
、



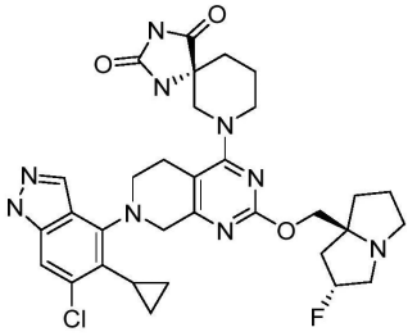
、



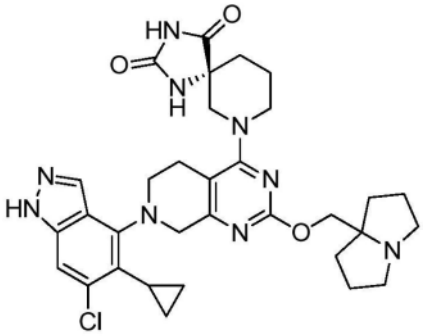
、



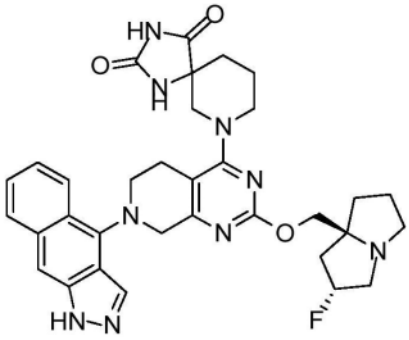
、



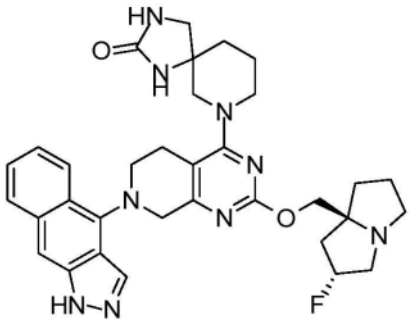
、



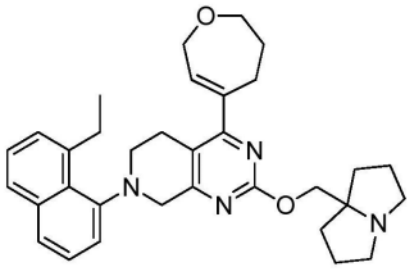
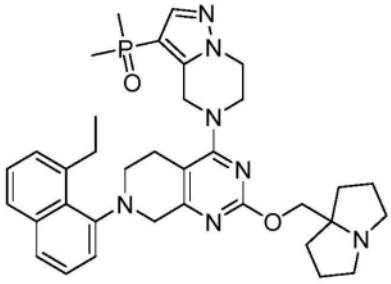
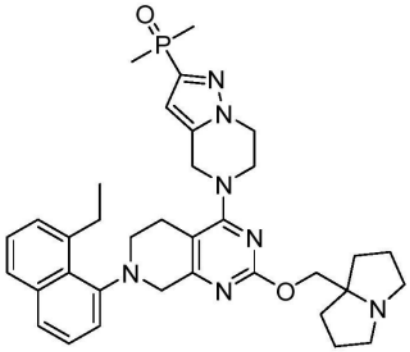
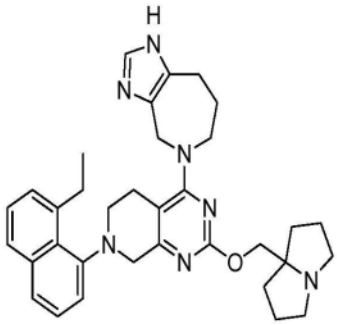
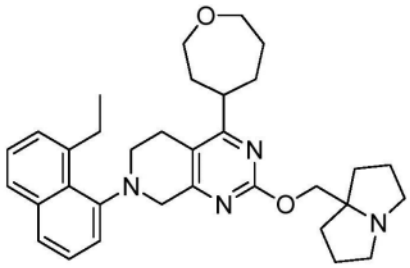
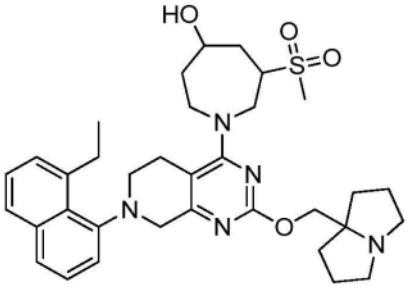
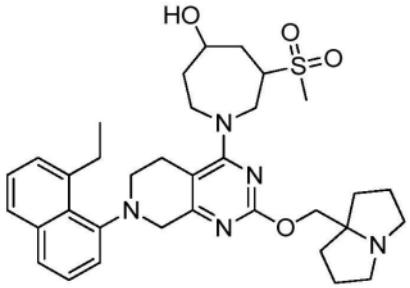
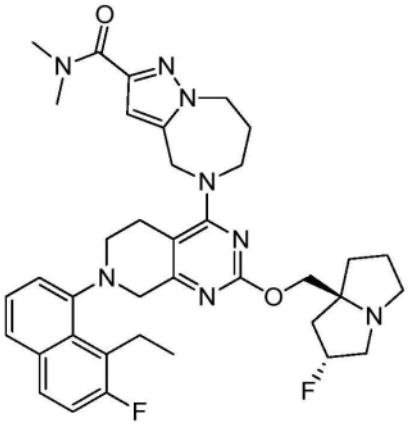
、

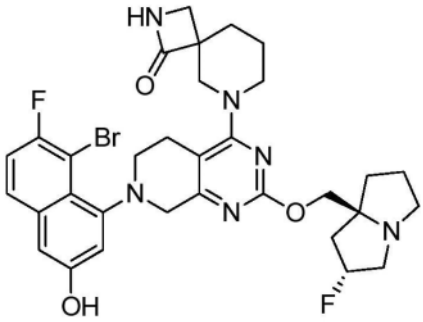


、

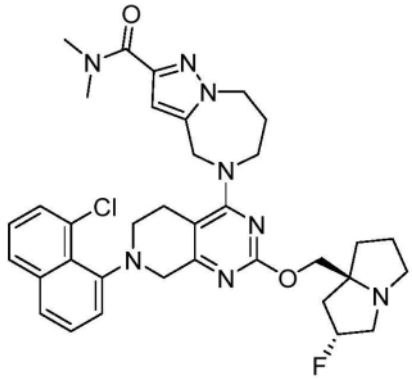


、

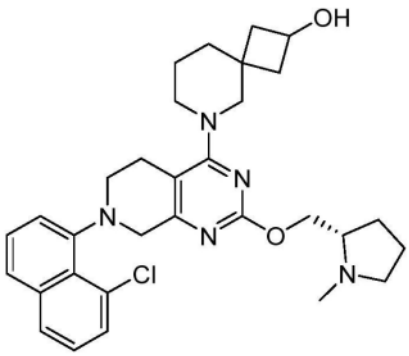

、

、

、

、

、

、

、

、



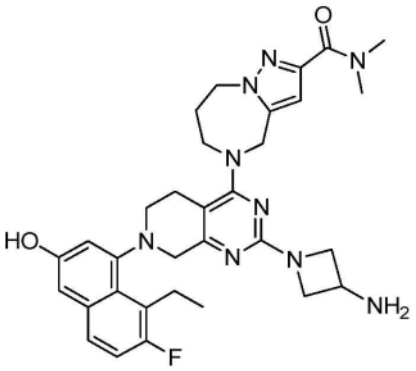
、



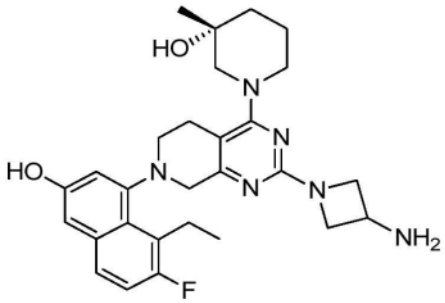
、



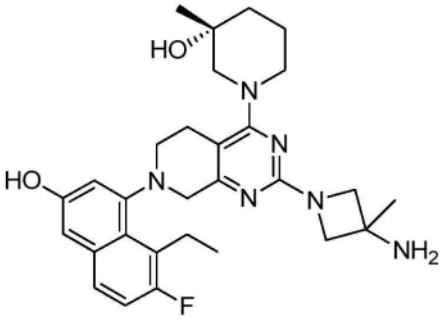
、



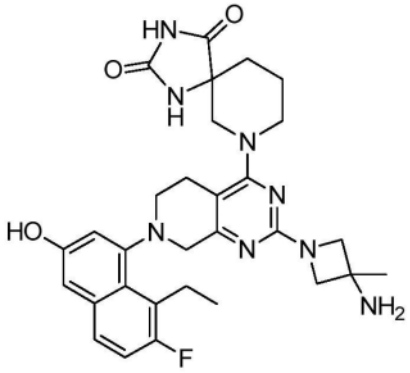
、



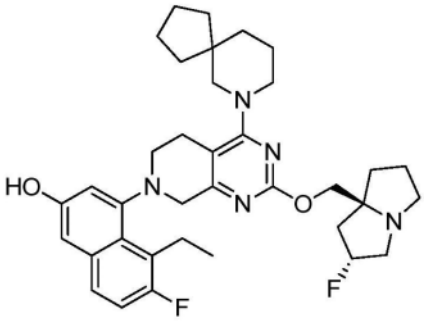
、



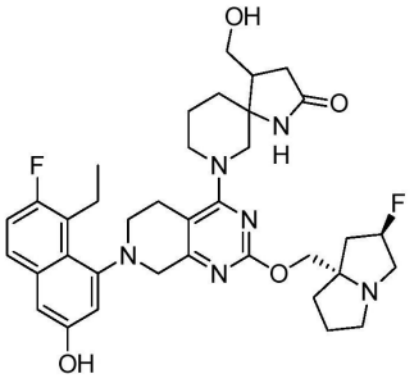
、



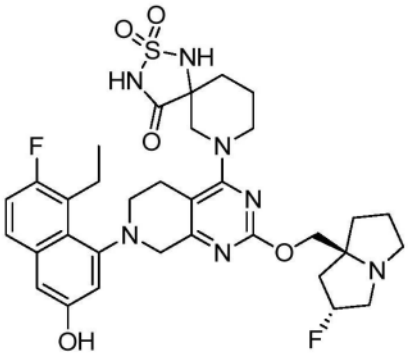
、



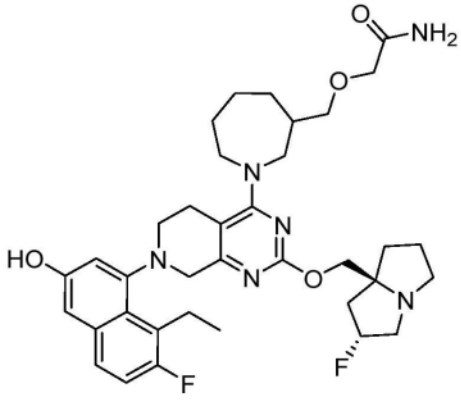
、



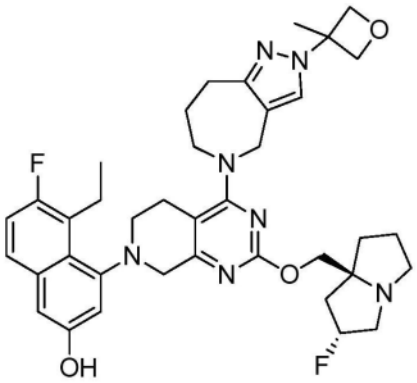
、



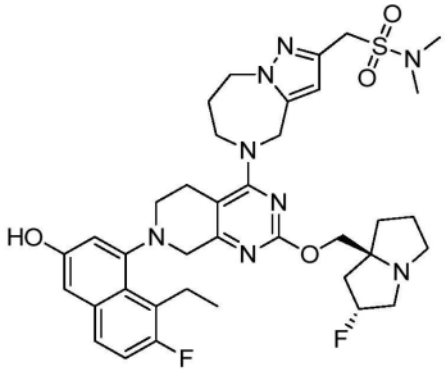
、



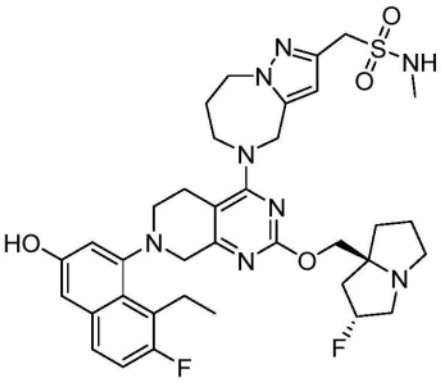
、



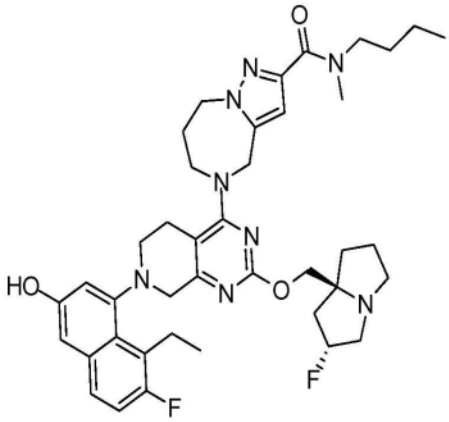
、



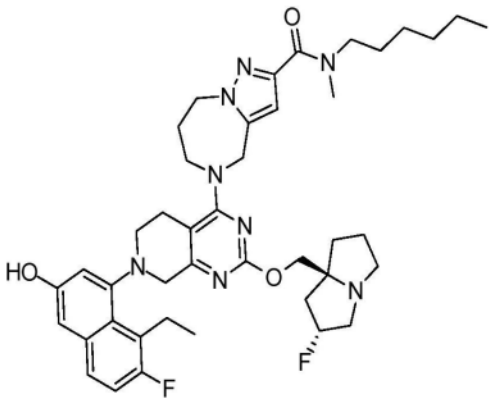
、



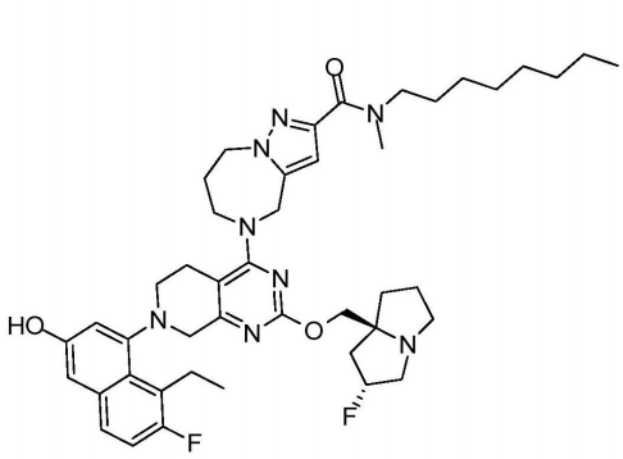
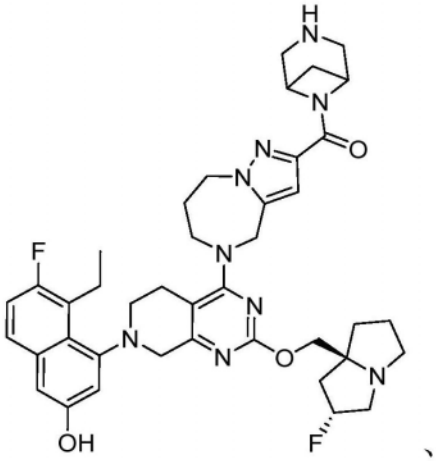
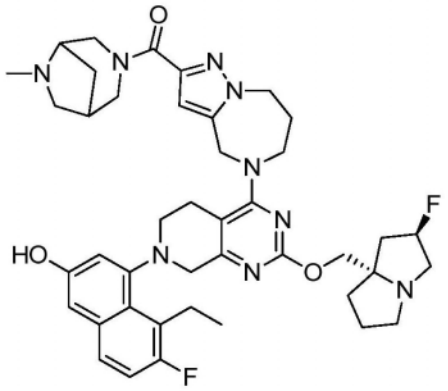
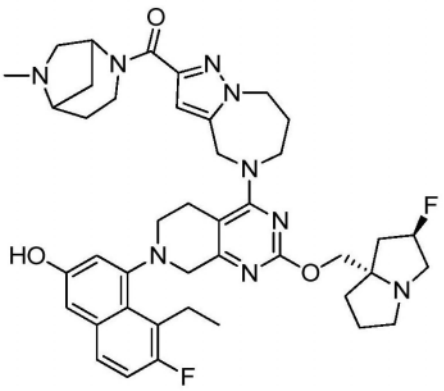
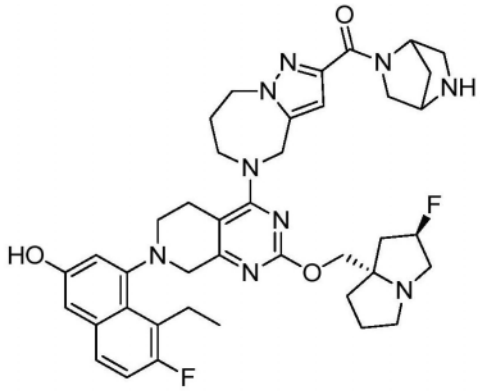
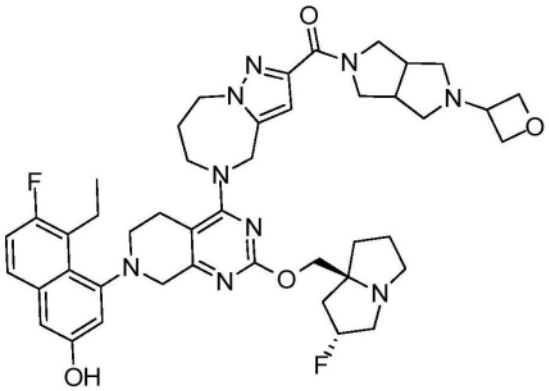
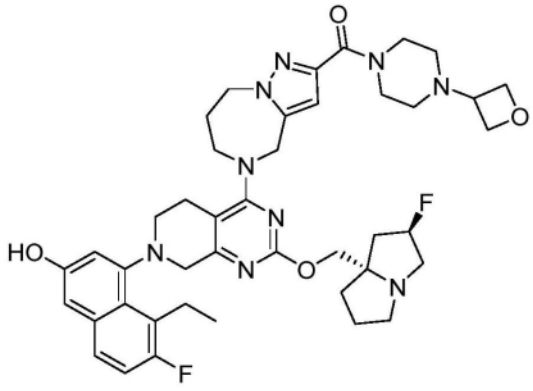
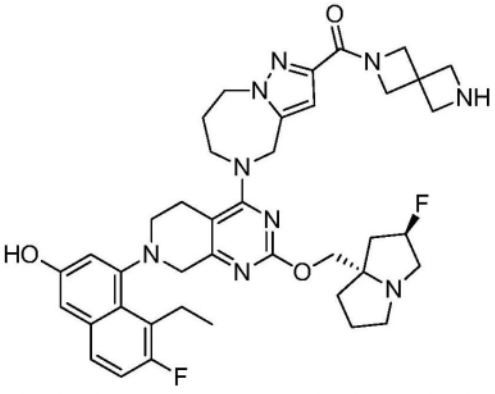
、

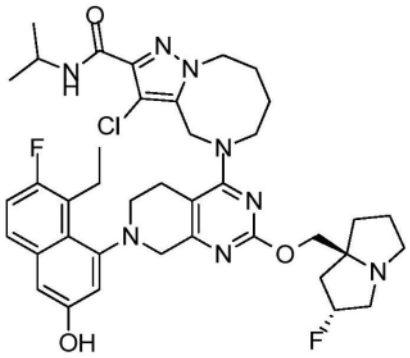


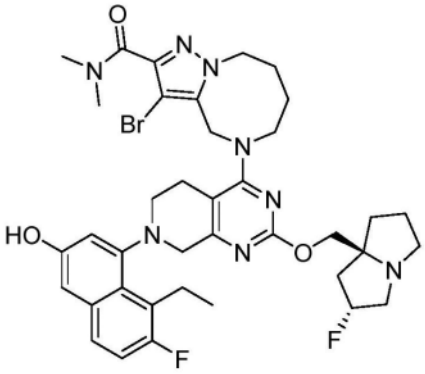
、

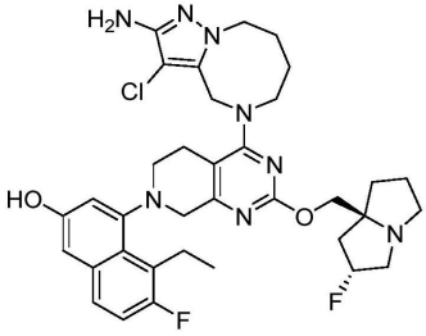


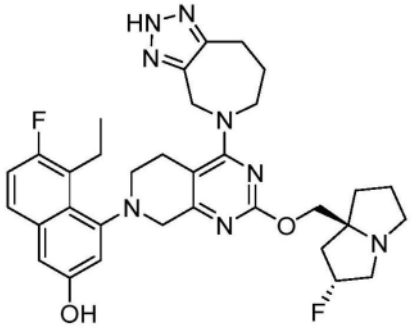
、

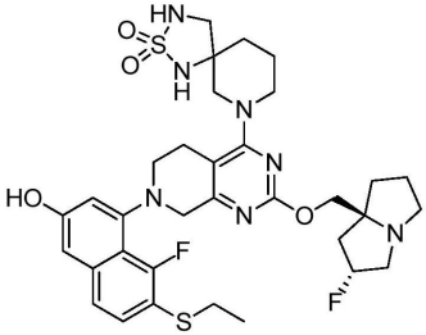

、

、

、

、

、

、

、

、

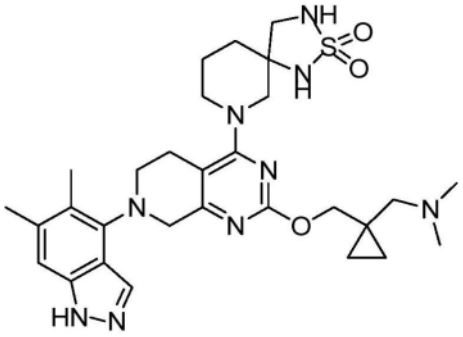


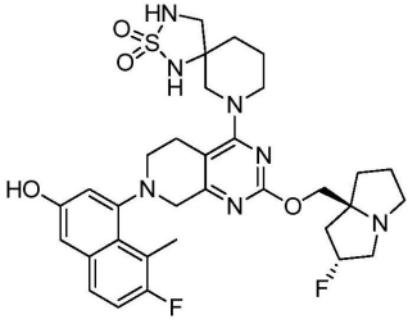


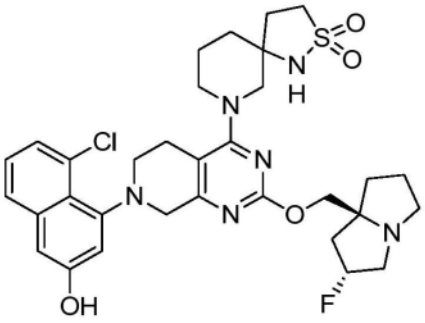


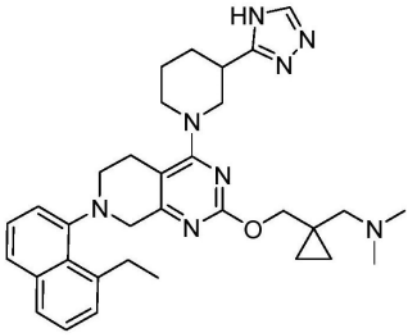


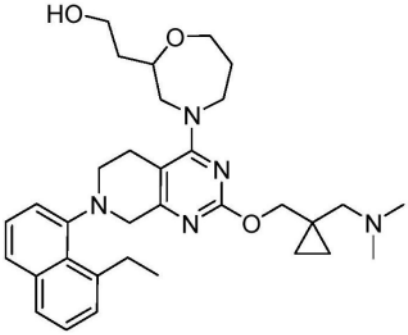


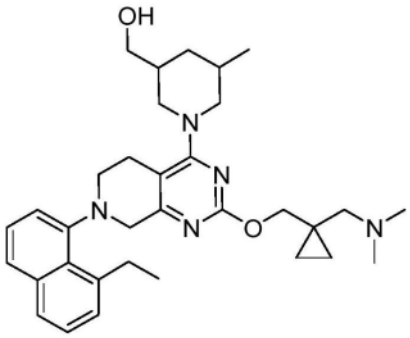




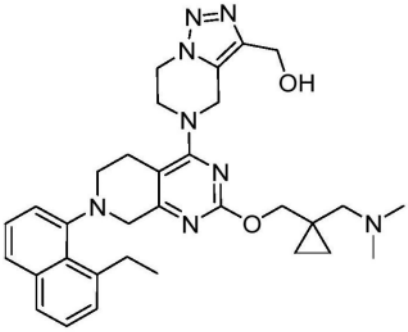




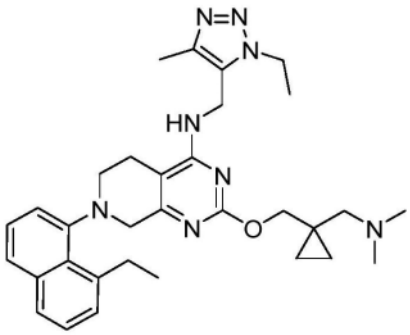




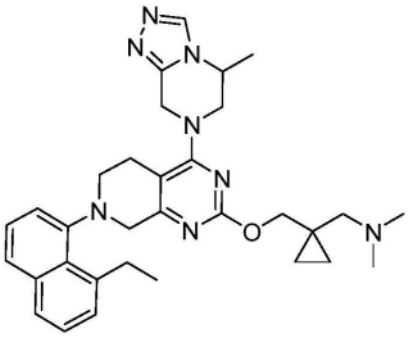
、



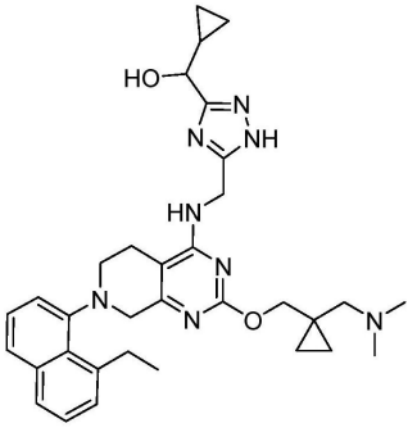
、



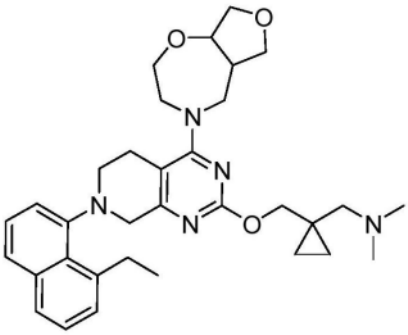
、



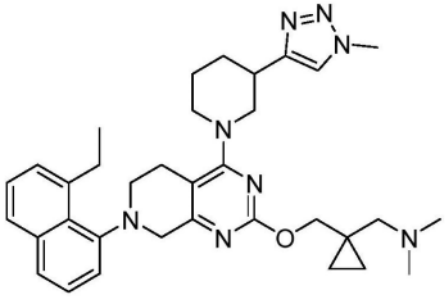
、



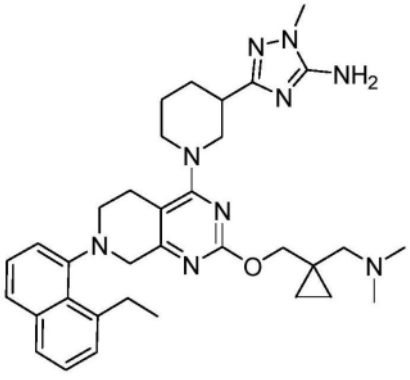
、



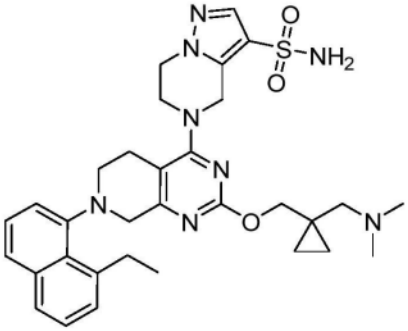
、

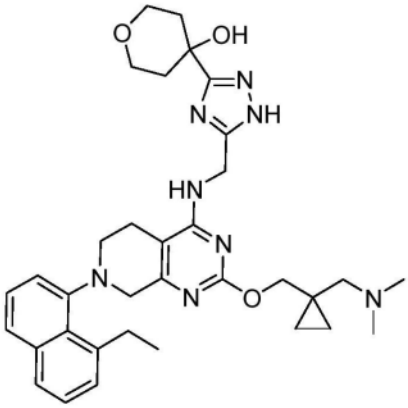


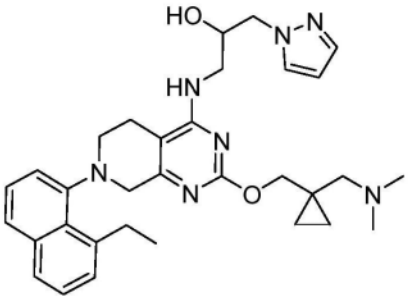
、

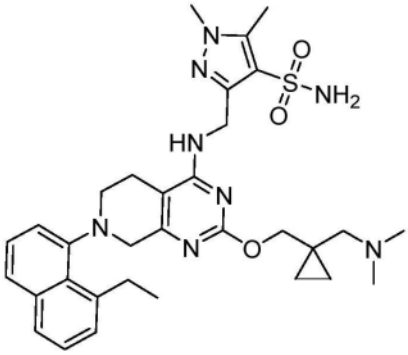


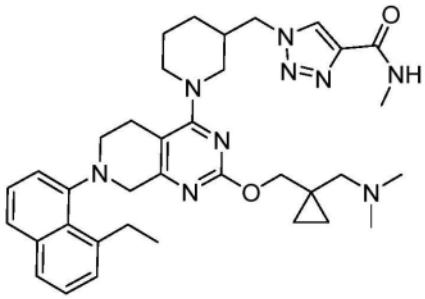
、

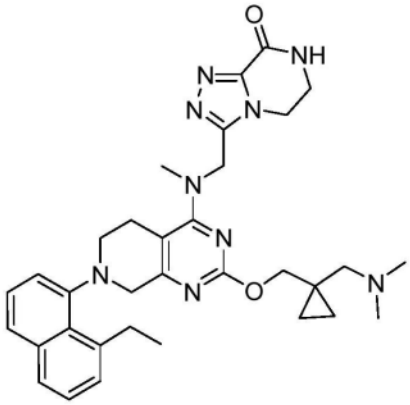


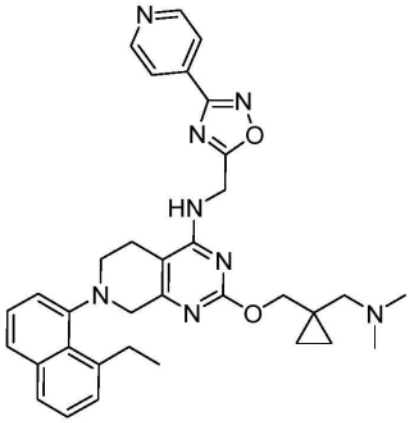


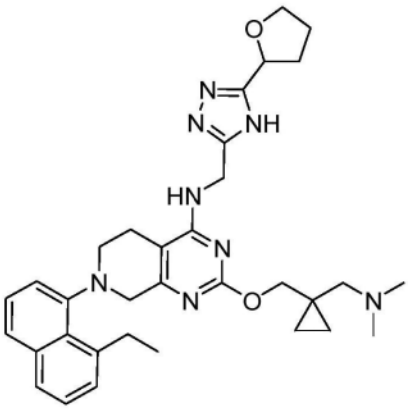


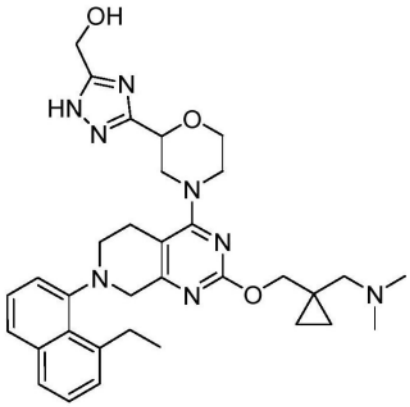


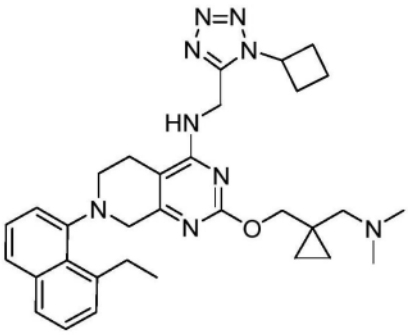


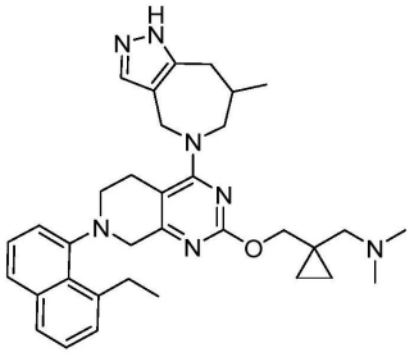


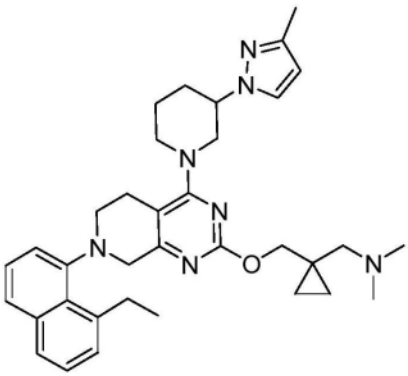


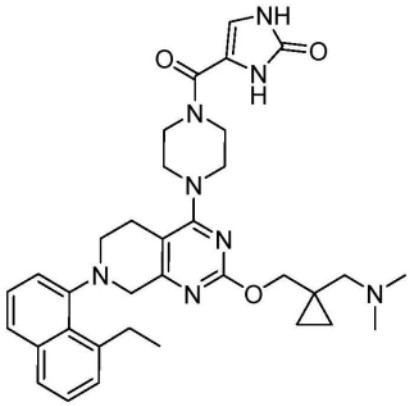


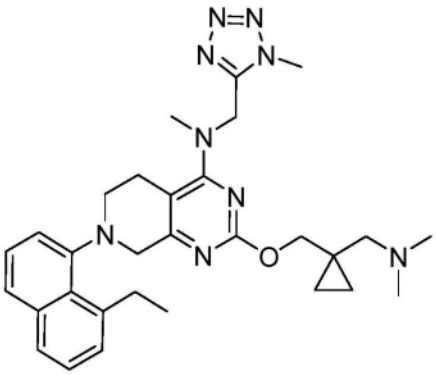


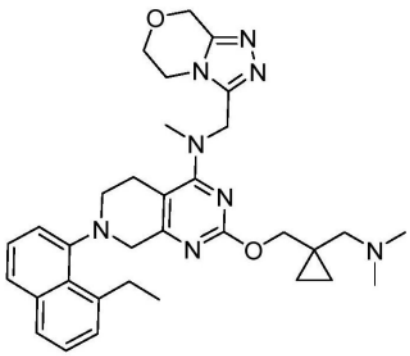


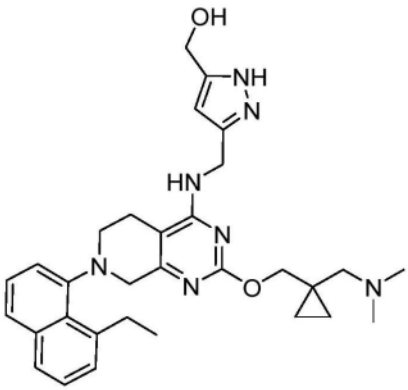


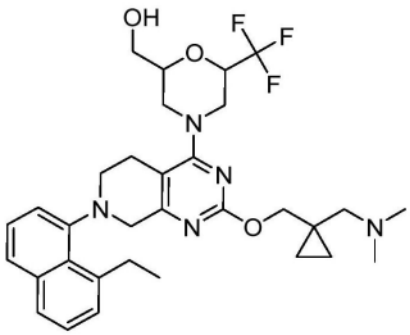


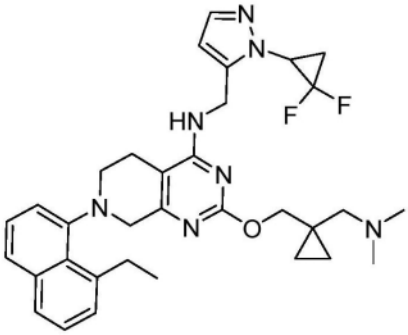


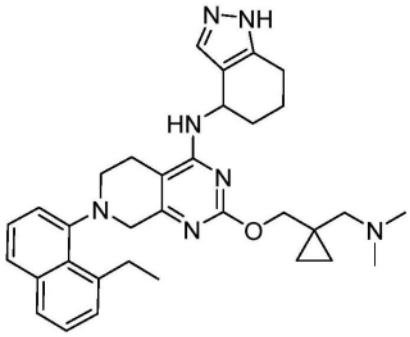


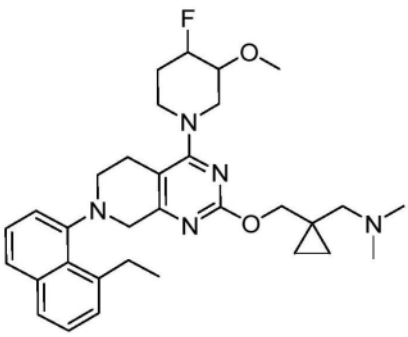


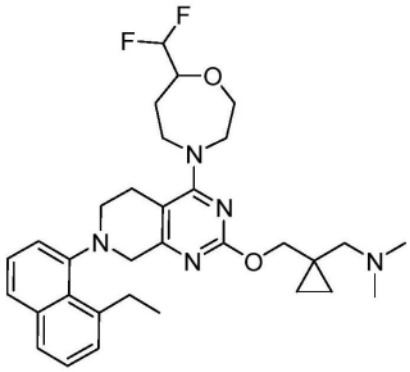


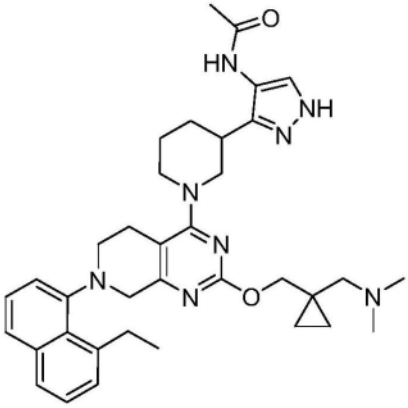


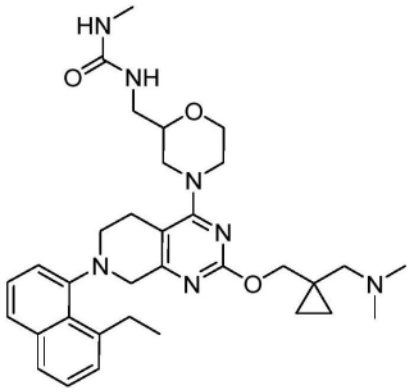


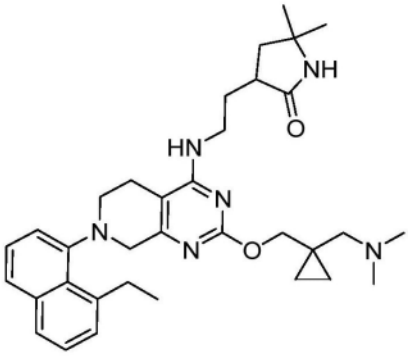


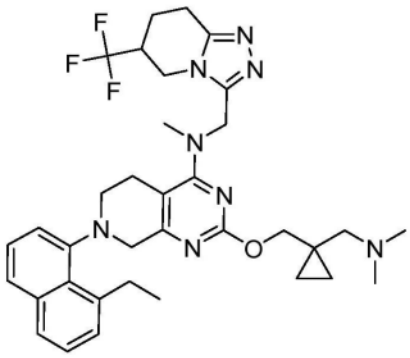




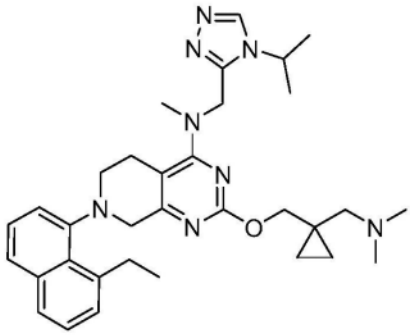




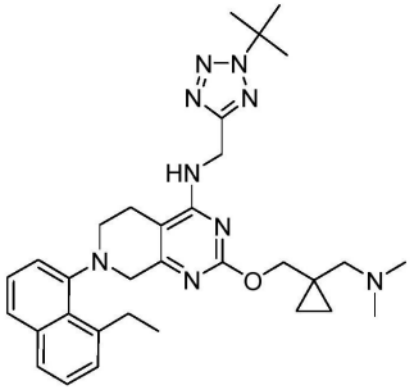




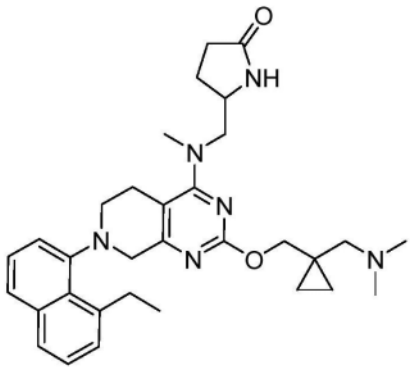
、



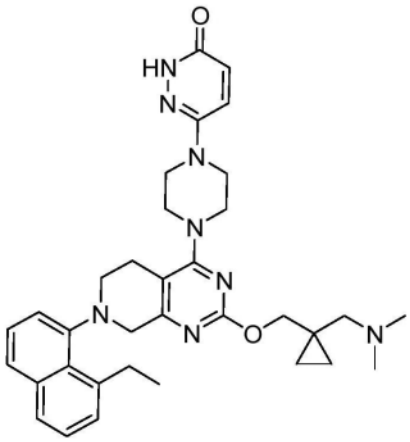
、



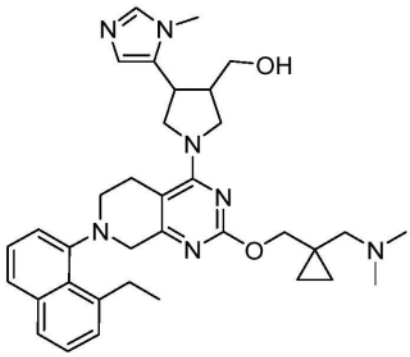
、



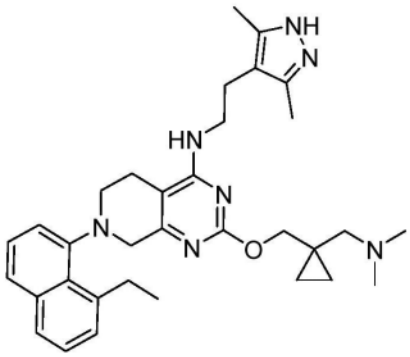
、



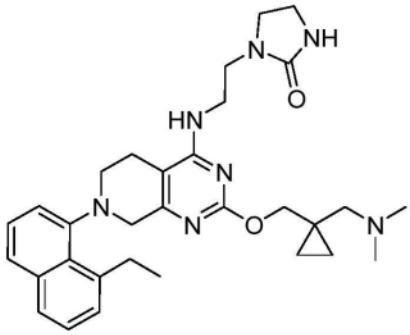
、



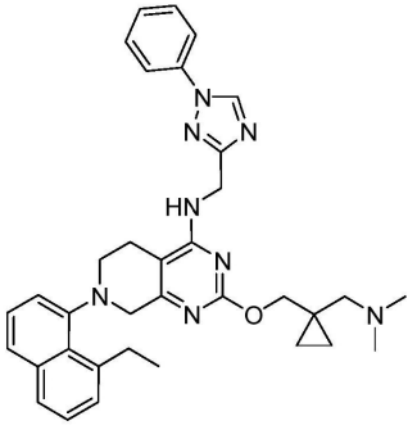
、

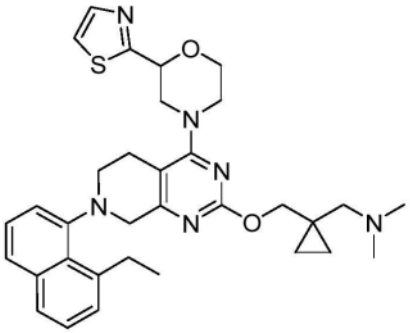


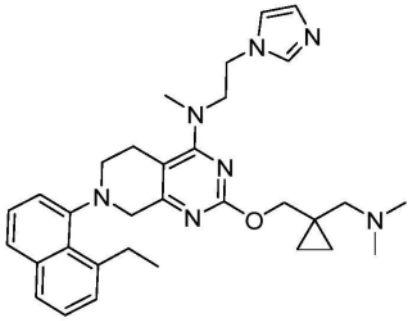
、

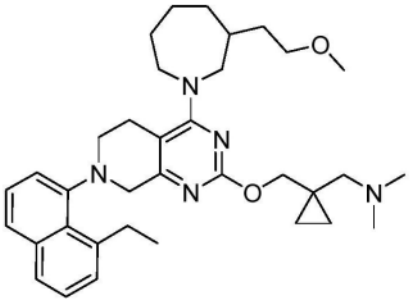


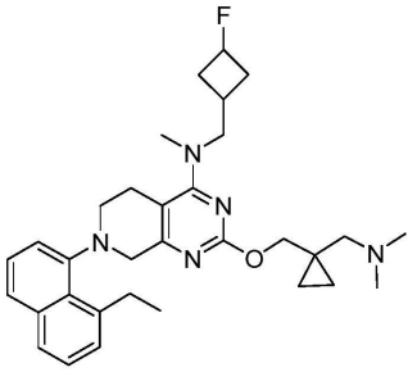
、

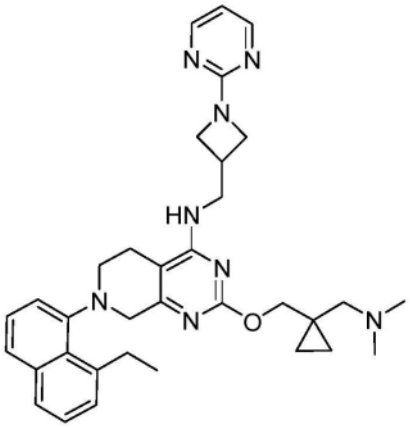


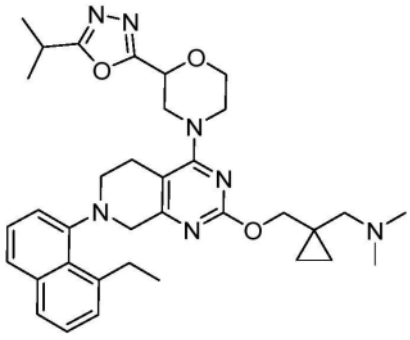


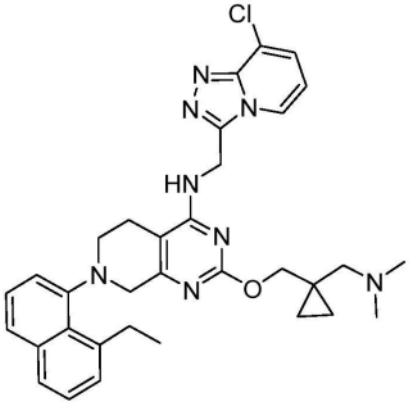


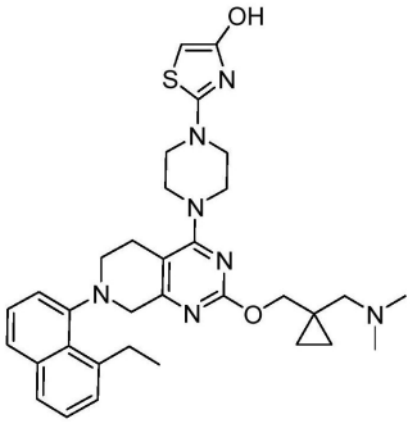


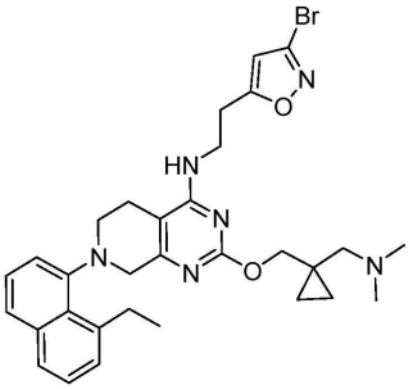


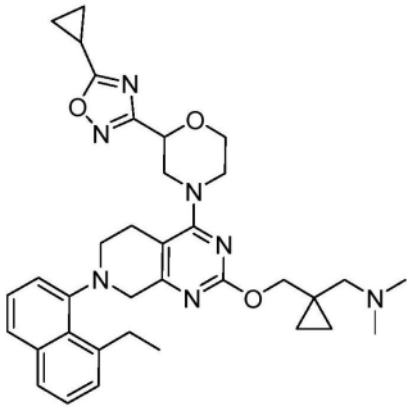


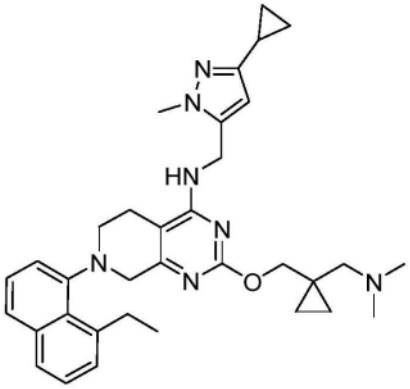


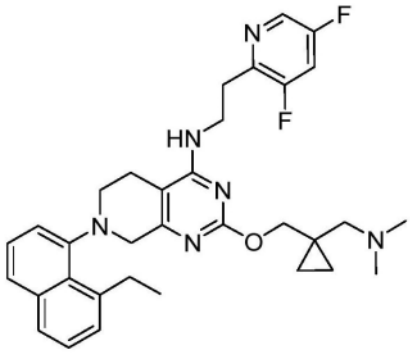


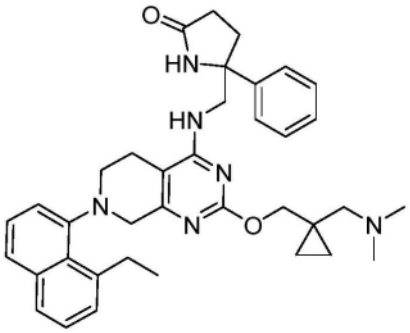


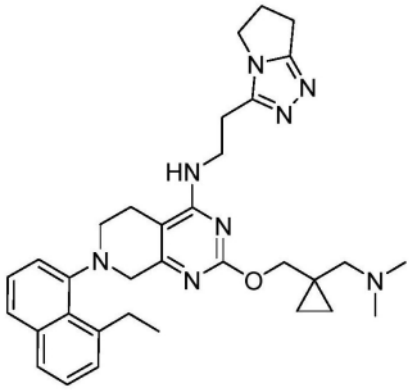


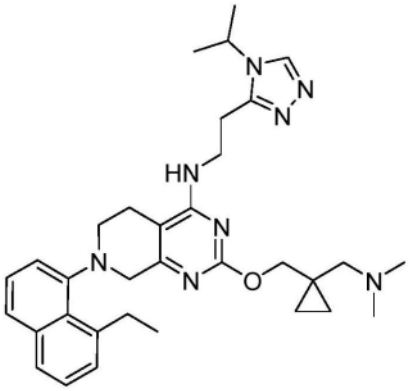


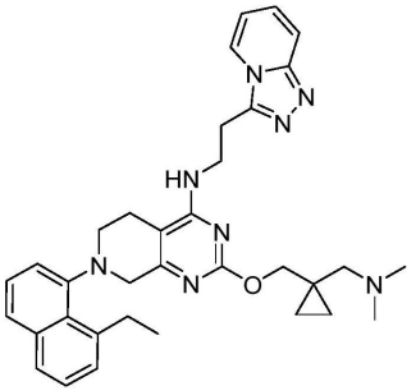




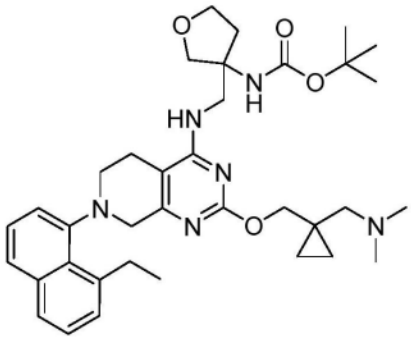




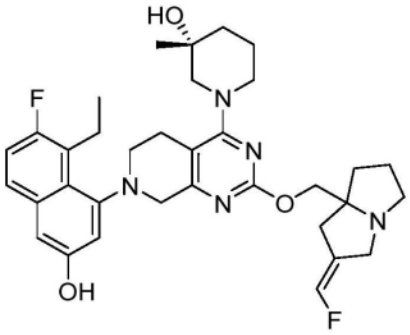




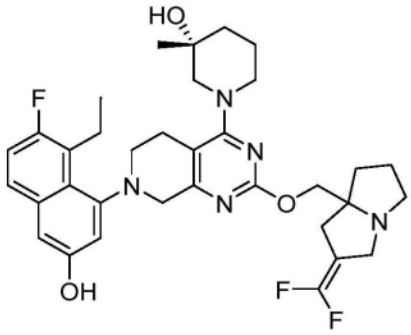
、



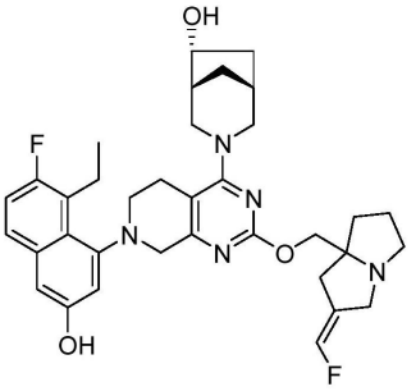
、



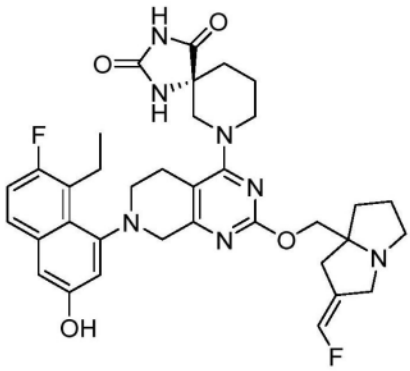
、



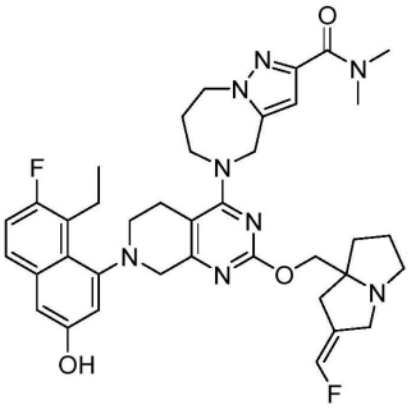
、



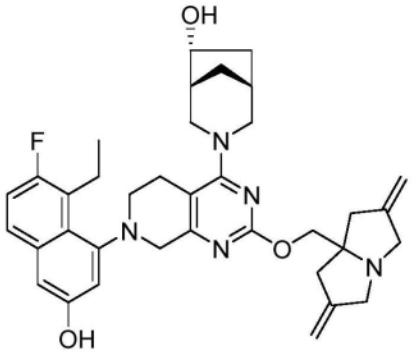
、



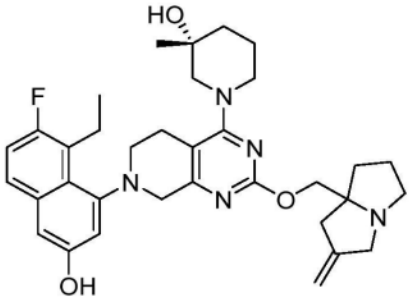
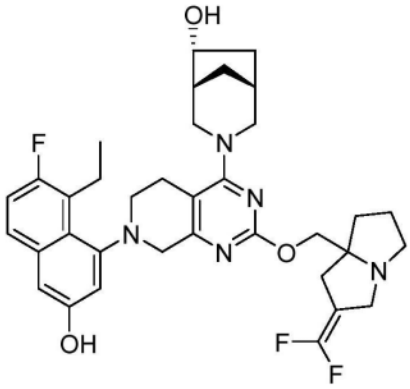
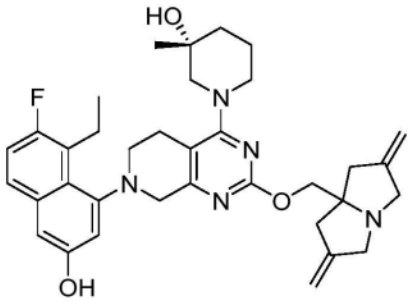
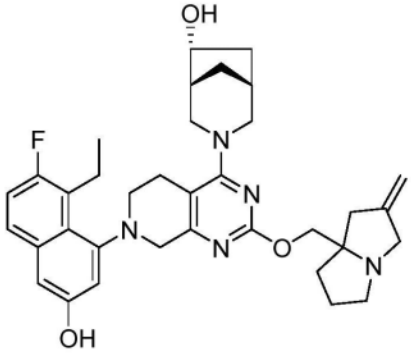
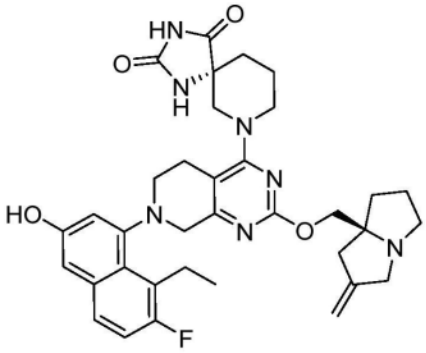
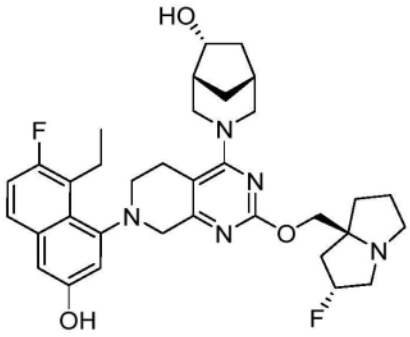
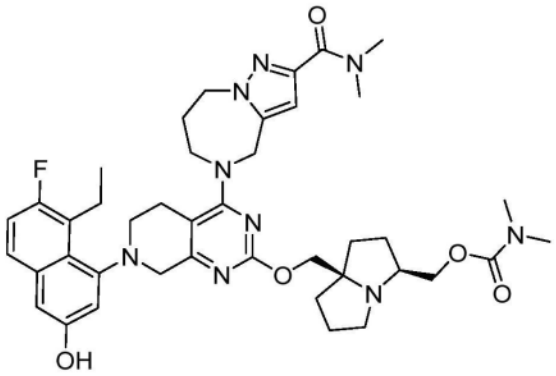
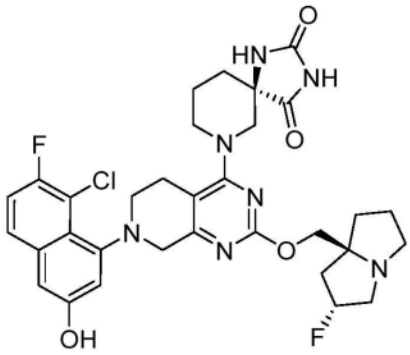
、

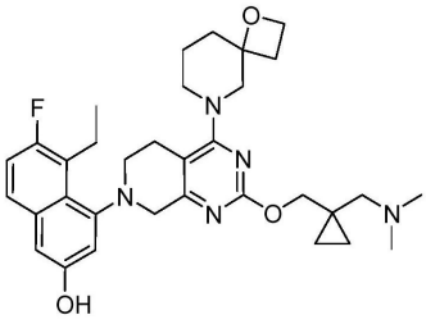


、

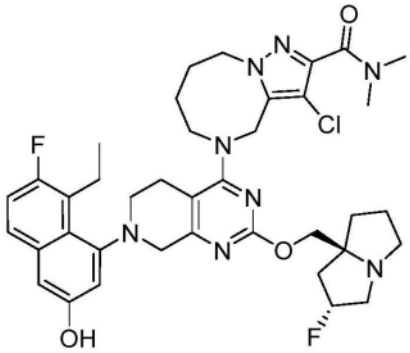


、

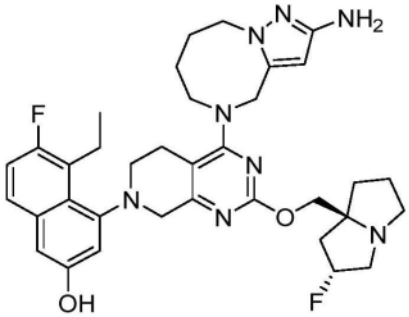

、

、

、

、

、

、

、

、



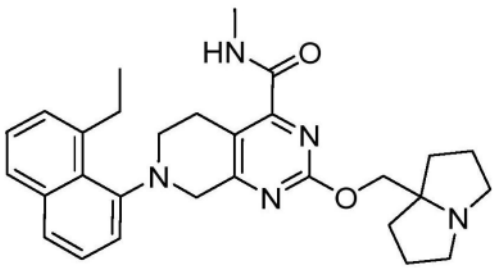
、



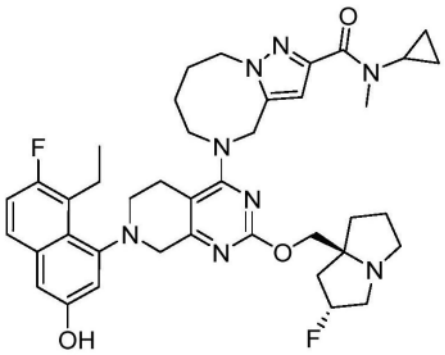
、



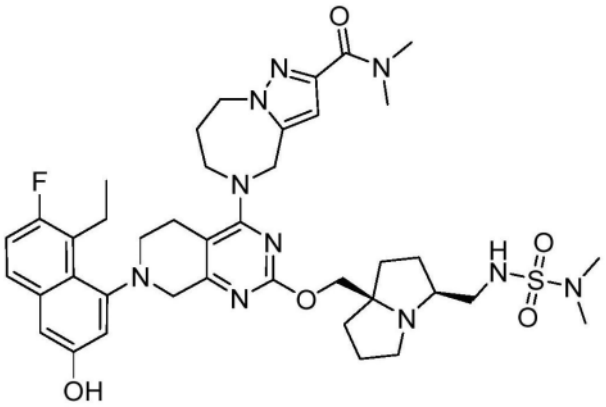
、



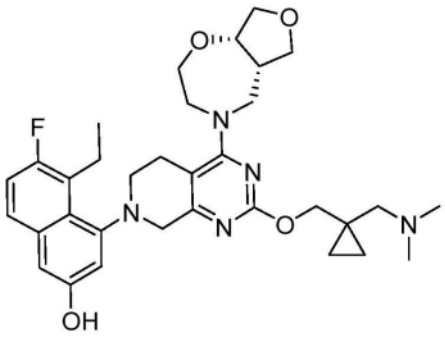
、



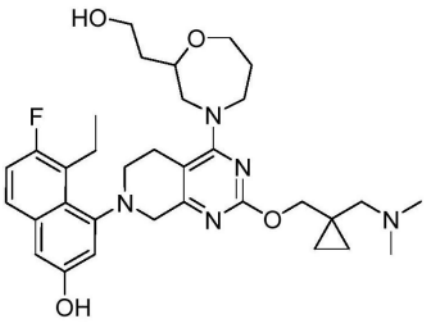
、



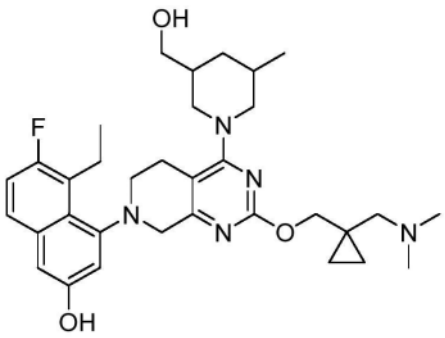
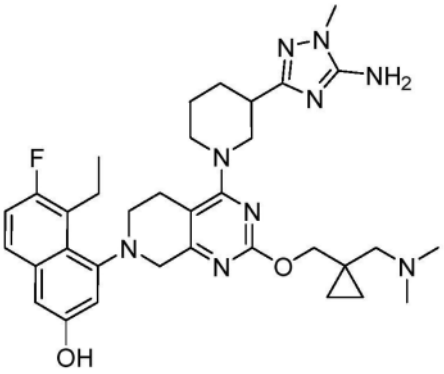
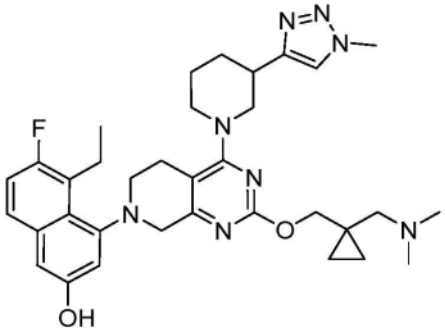
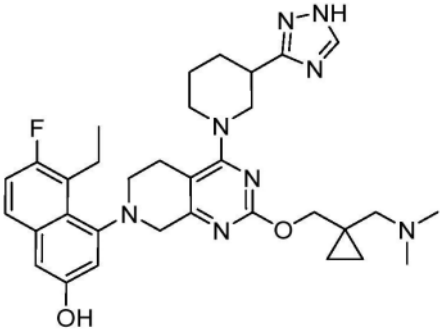
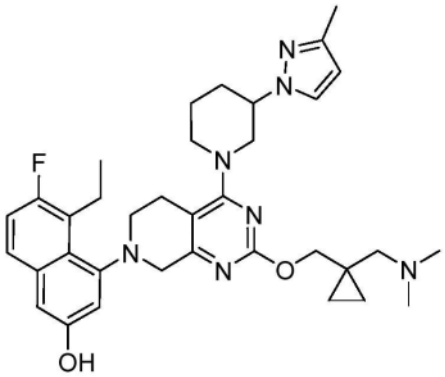
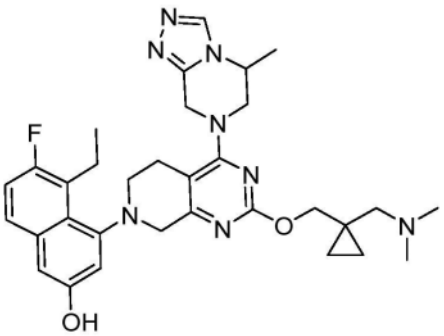
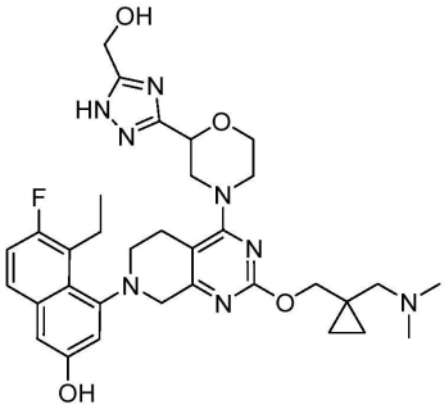
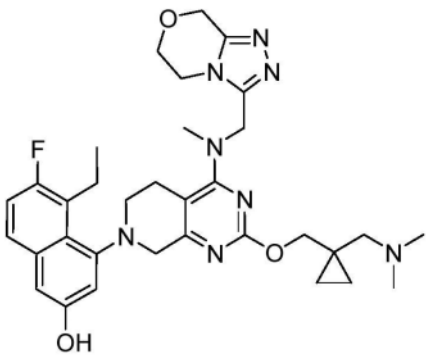
、

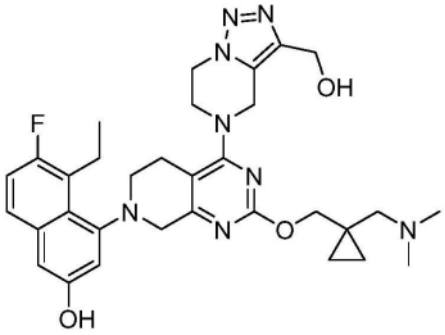


、

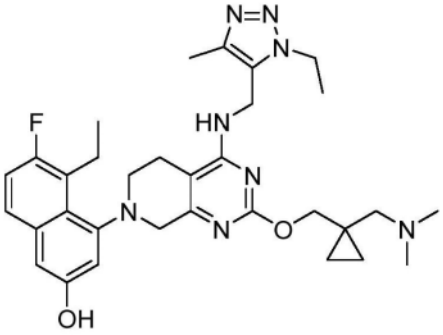


、

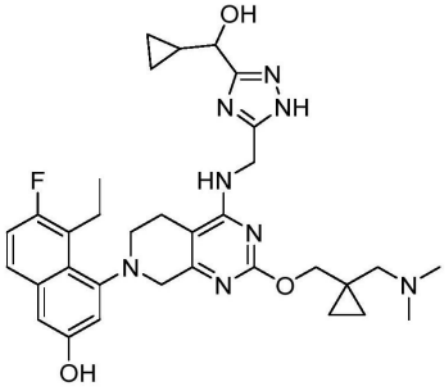

、

、

、

、

、

、

、

、



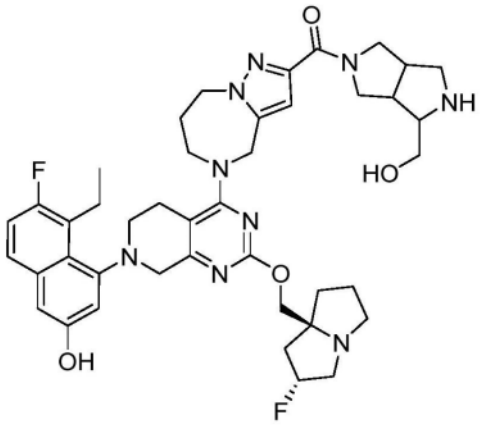
、



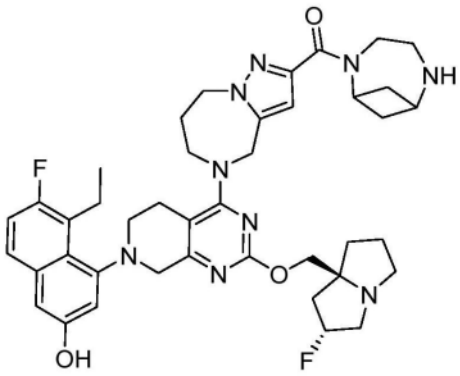
、



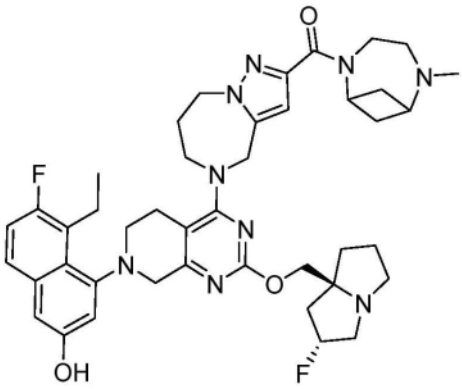
、



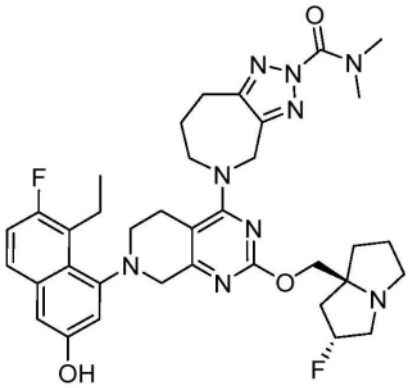
、



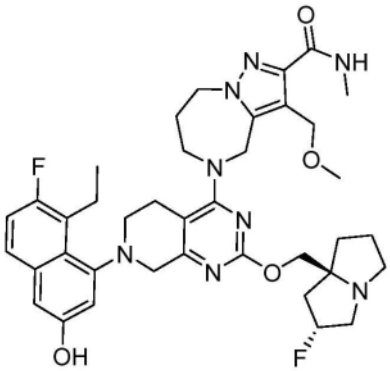
、



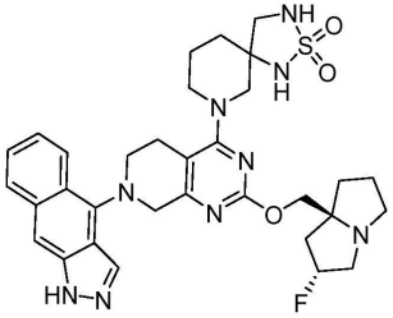
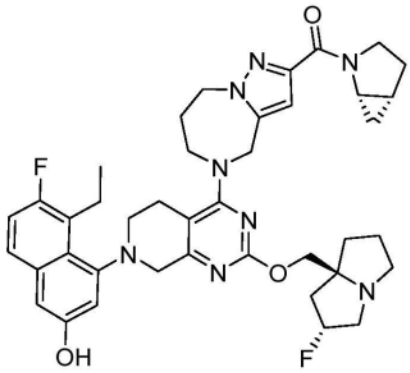
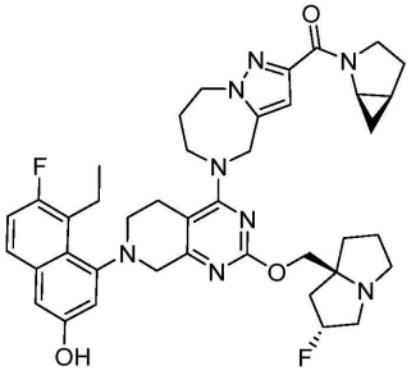
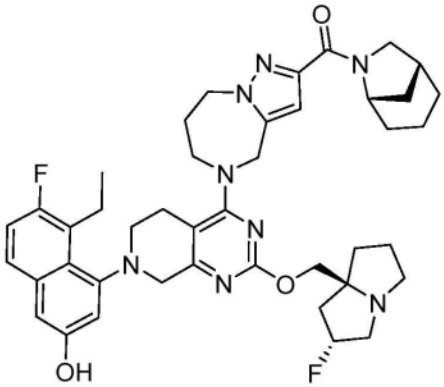
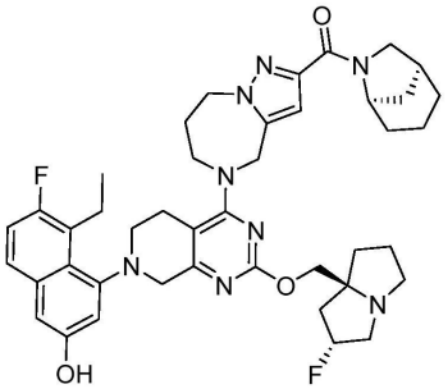
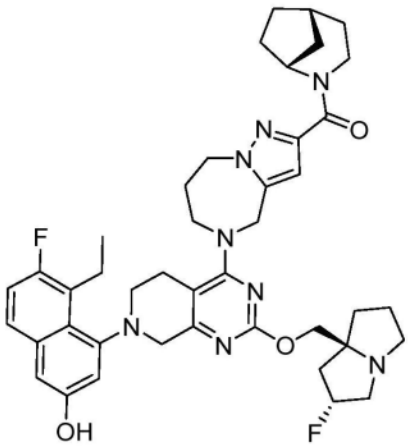
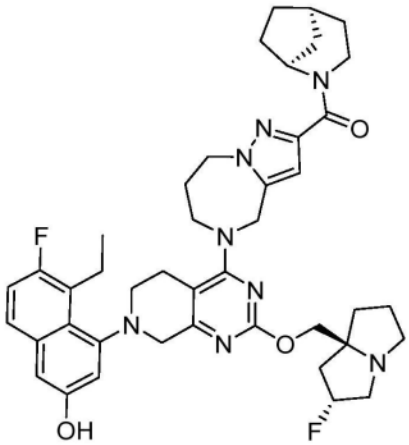
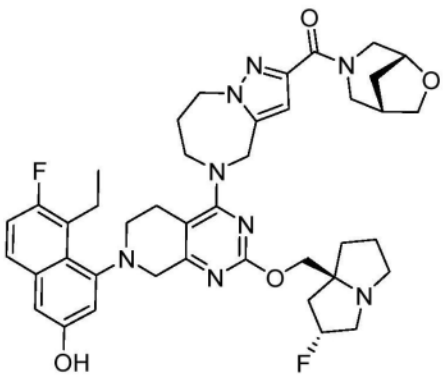
、

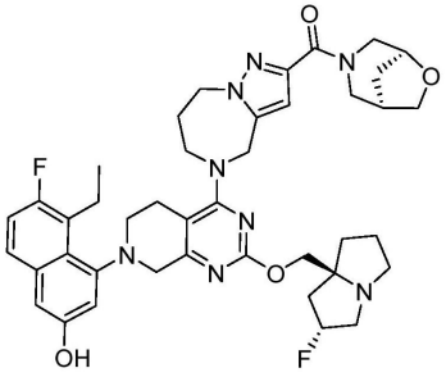
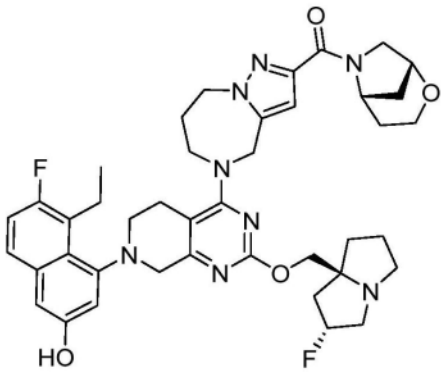
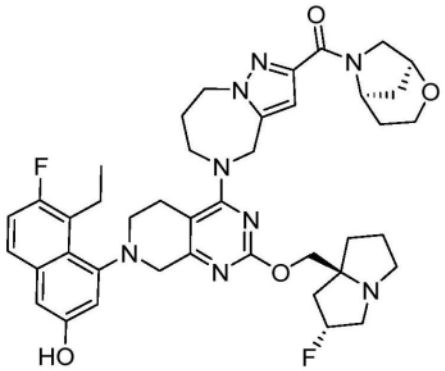
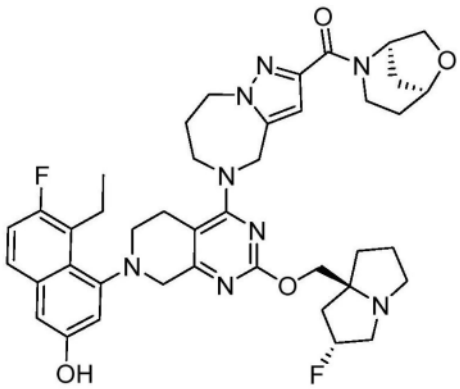
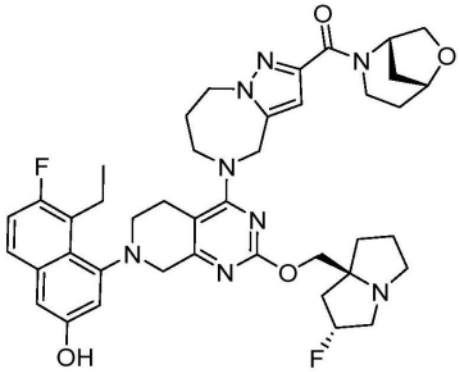
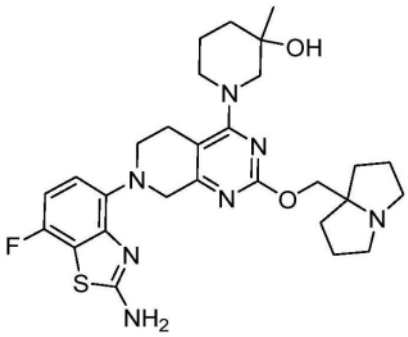
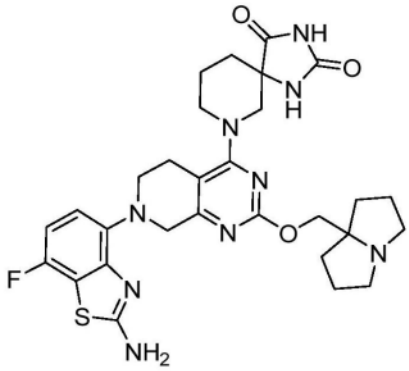
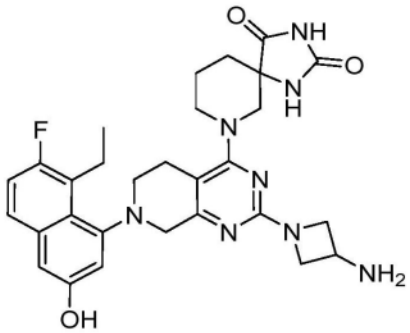


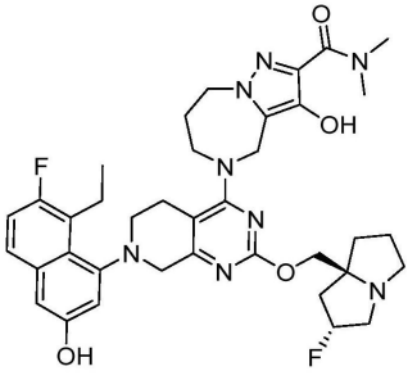
、



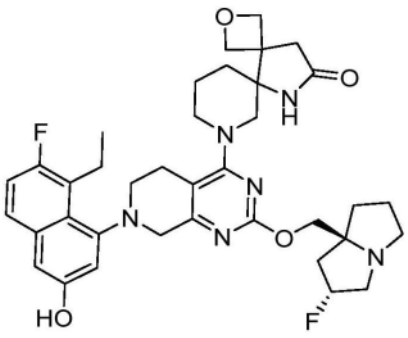
、


、

、

、

、

、

、

、

、

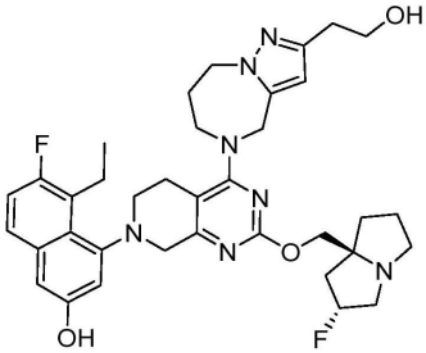

、

、

、

、

、

、

、

、



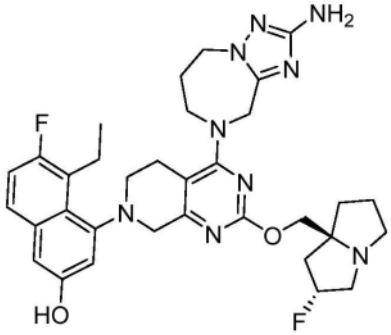
、



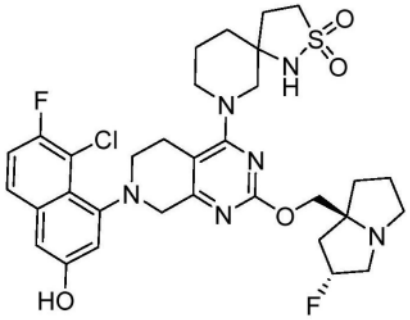
、



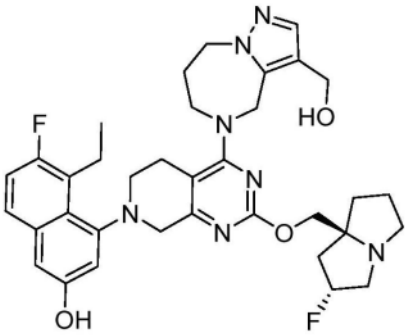
、



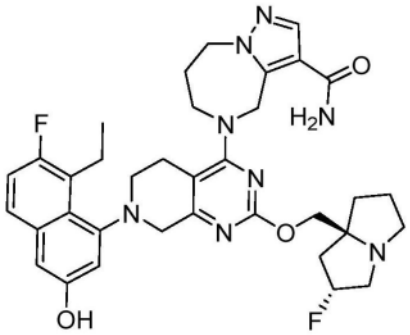
、



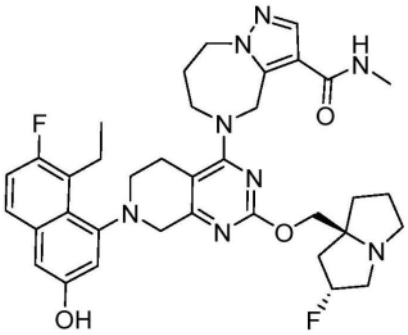
、



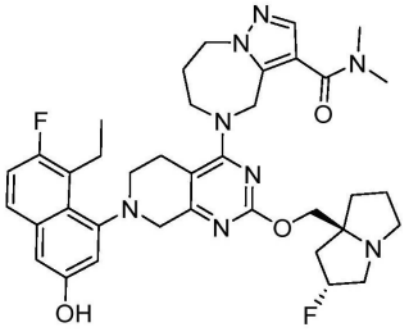
、



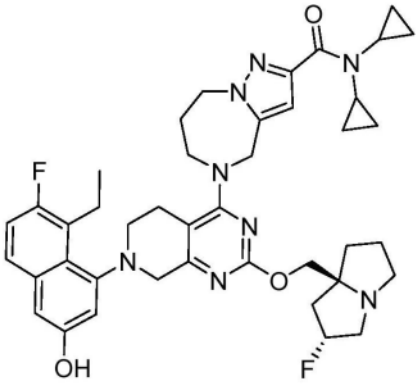
、



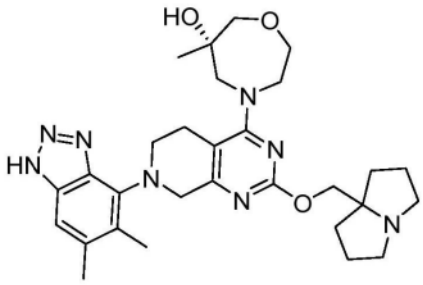
、



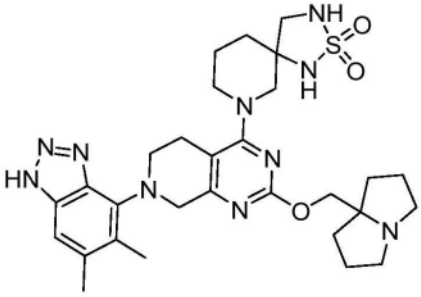
、



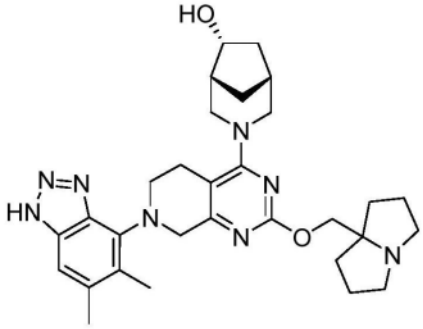
、



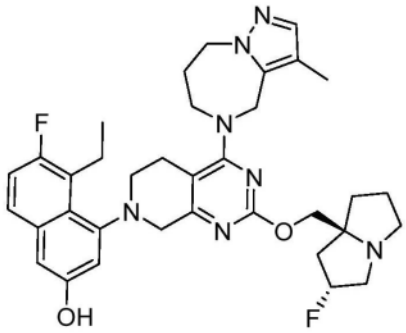
、



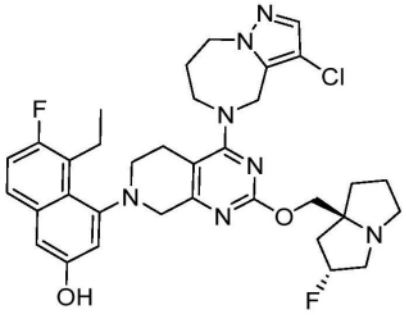
、



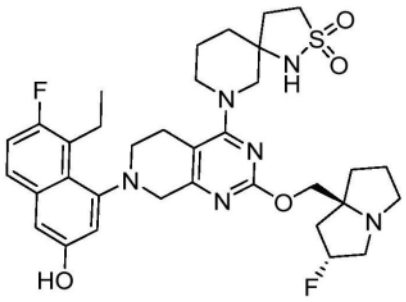
、



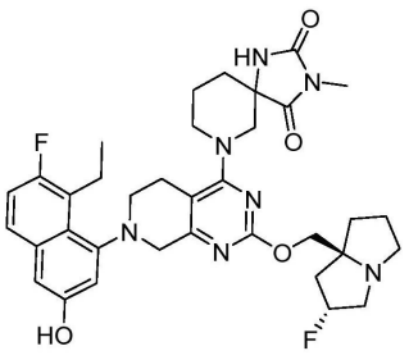
、



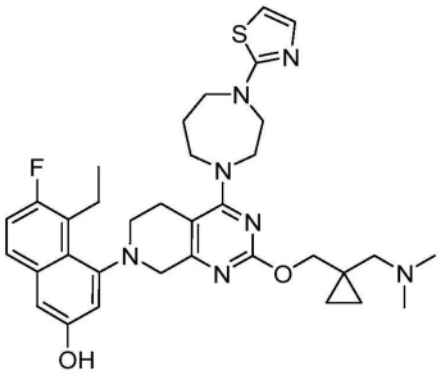
、



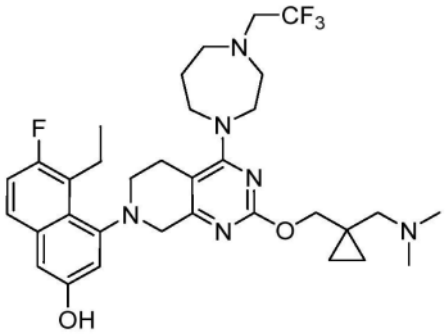
、



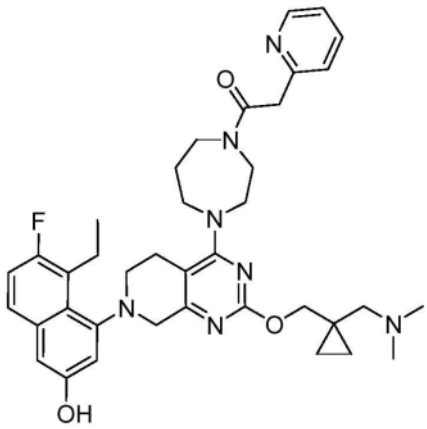
、



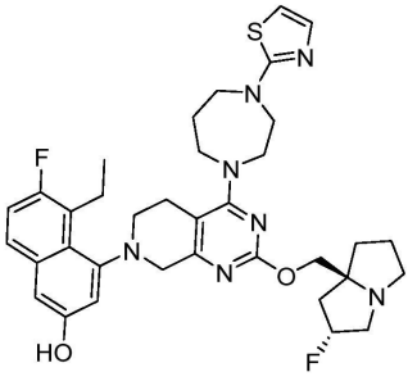
、



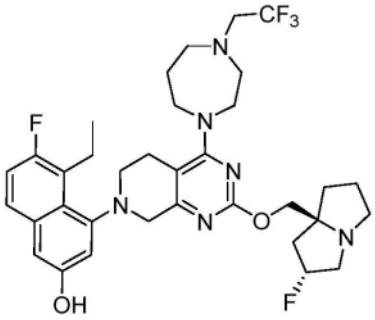
、



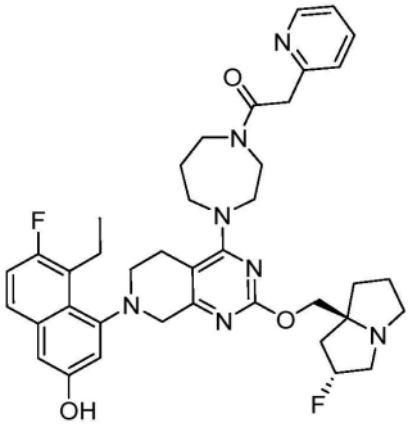
、



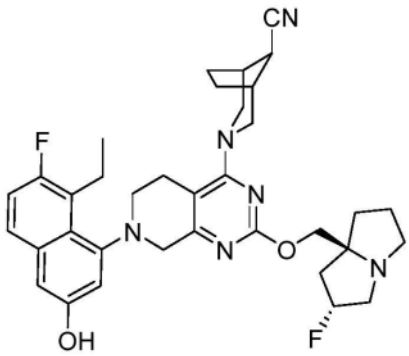
、



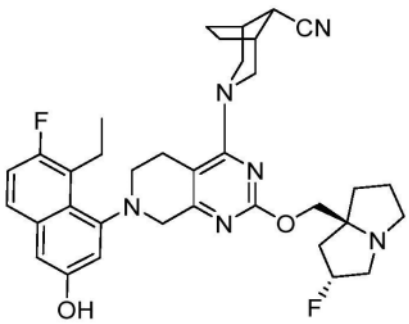
、



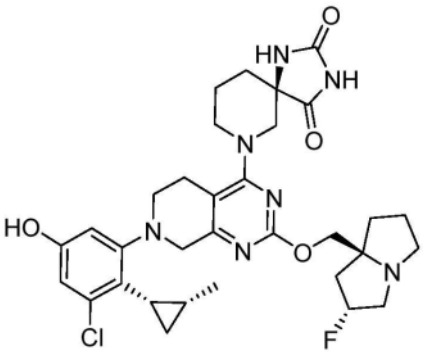
、



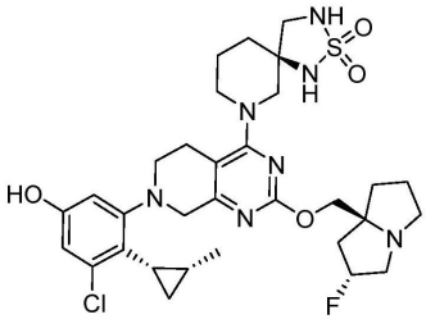
、



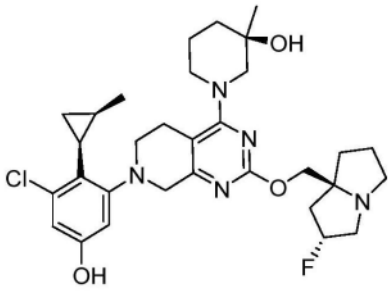
、



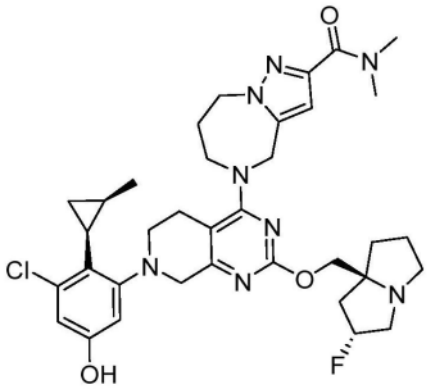
、



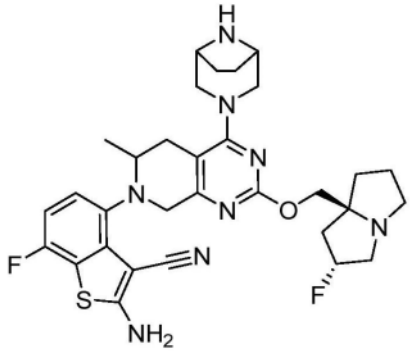
、



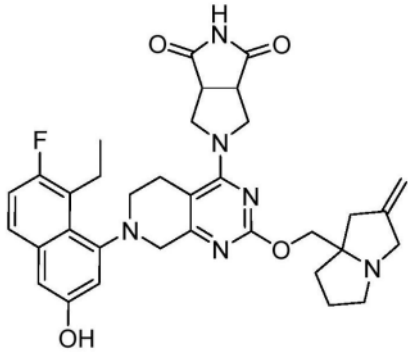
、



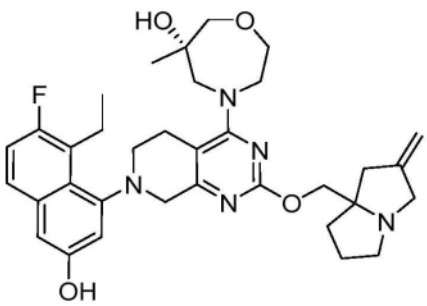
、



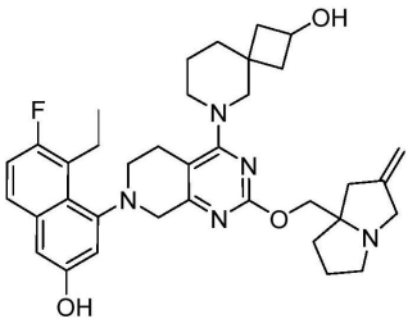
、



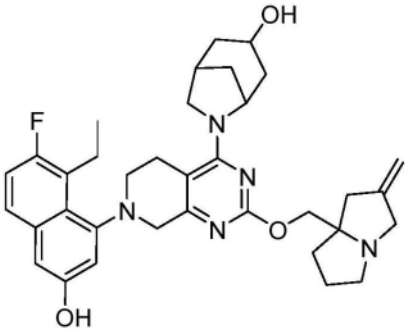
、



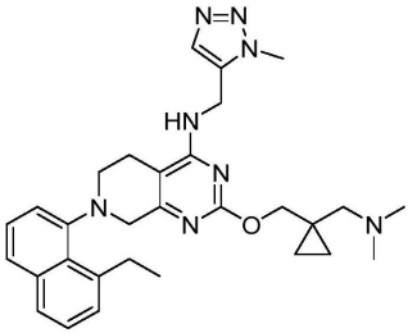
、



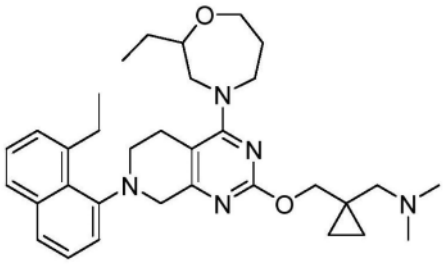
、



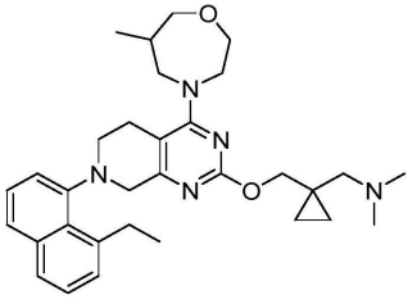
、



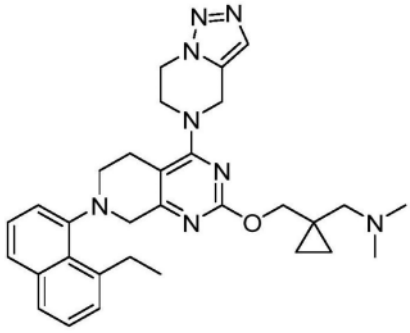
、



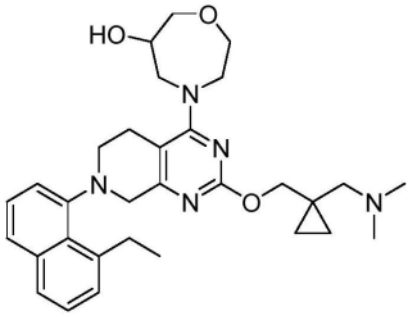
、



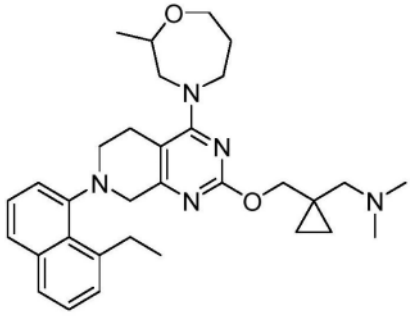
、



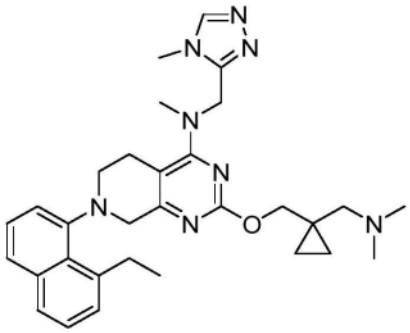
、



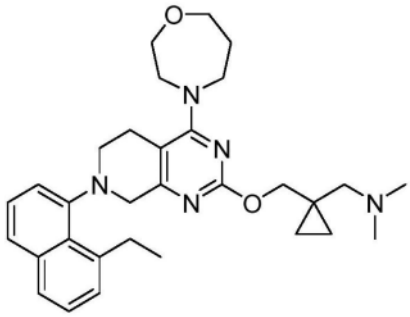
、



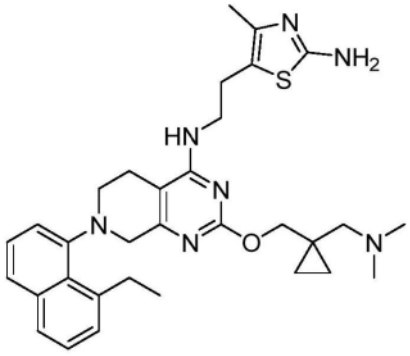
、



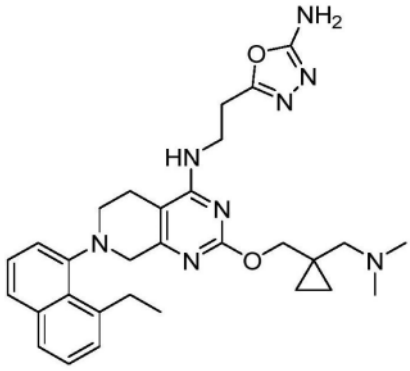
、



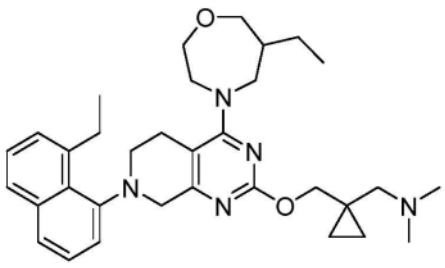
、



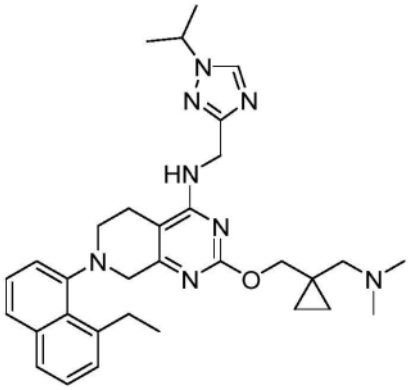
、



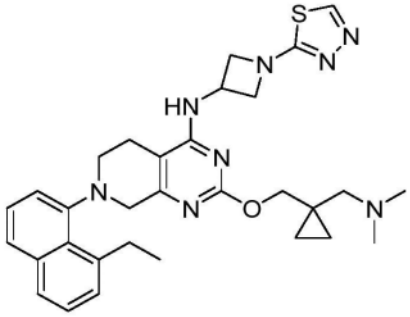
、



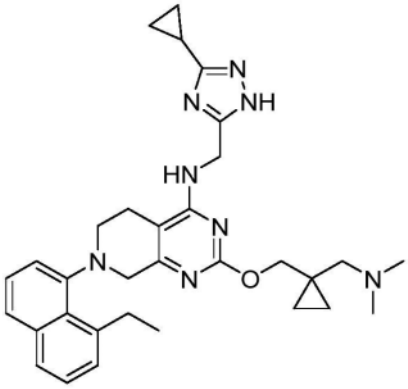
、



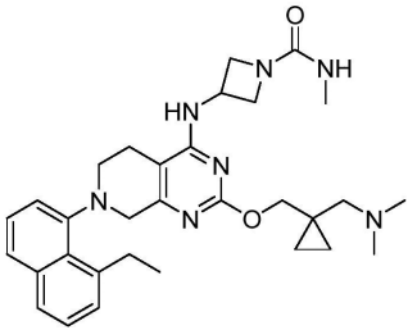
、



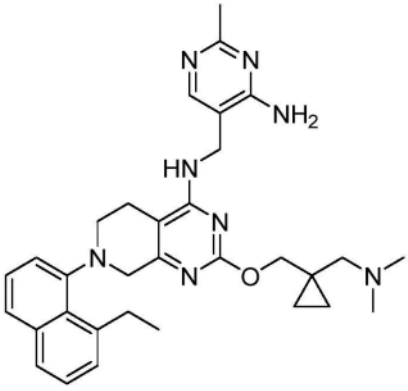
、



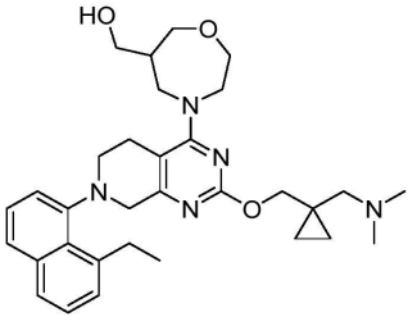
、



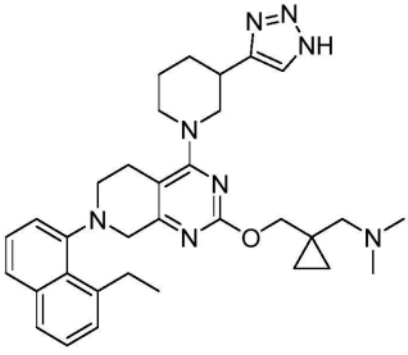
、



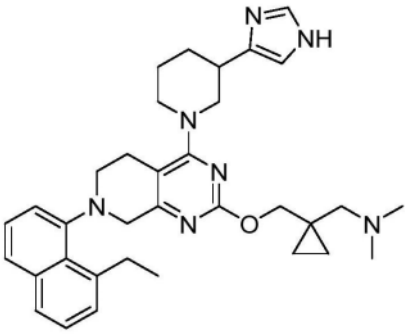
、



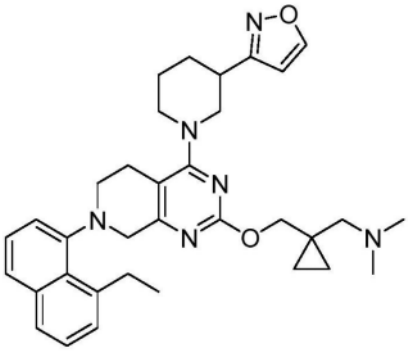
、



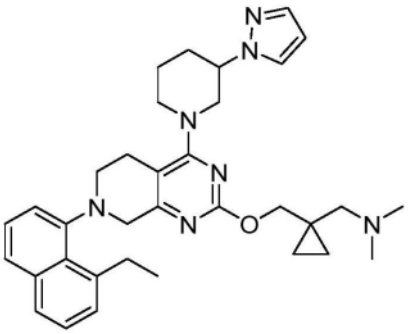
、



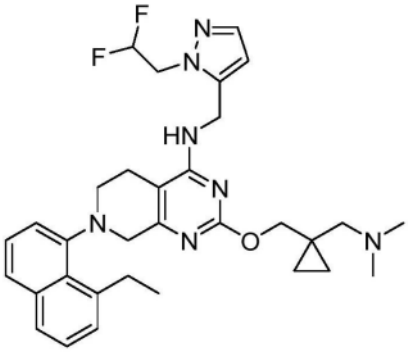
、



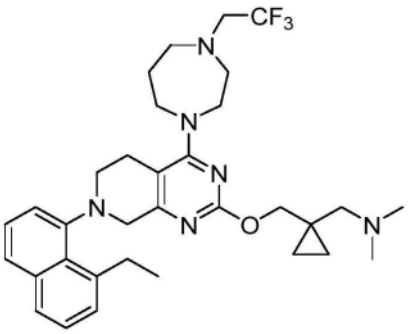
、



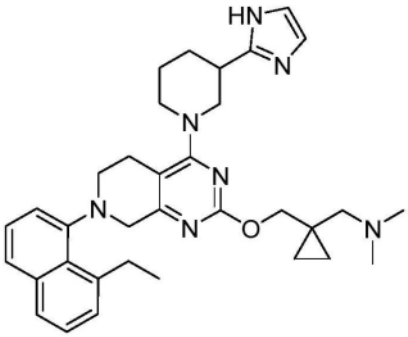
、



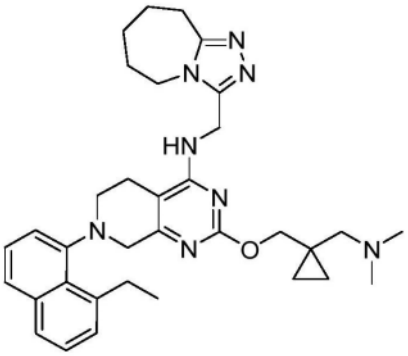
、



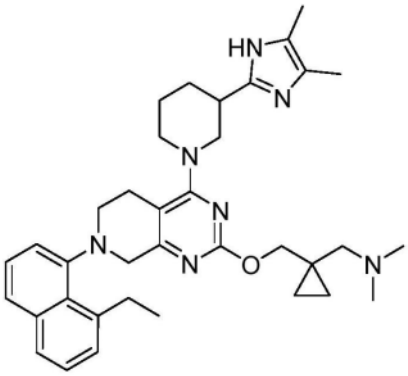
、



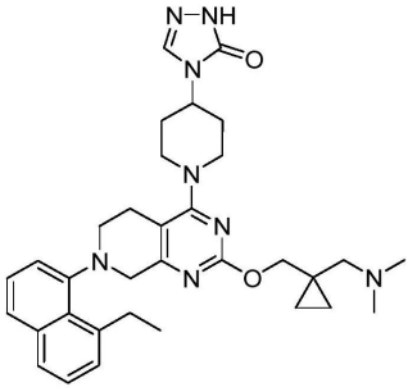
、



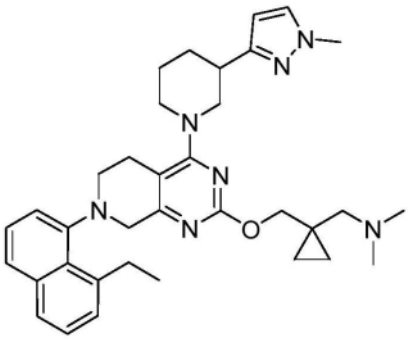
、



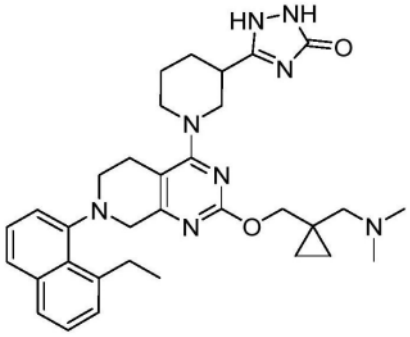
、



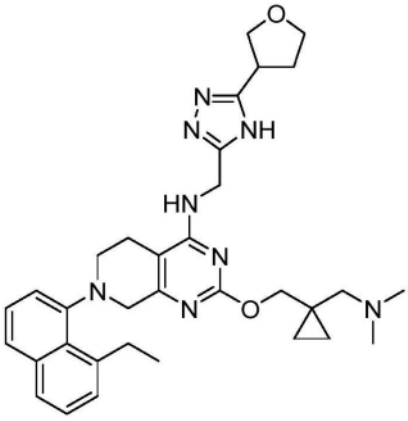
、



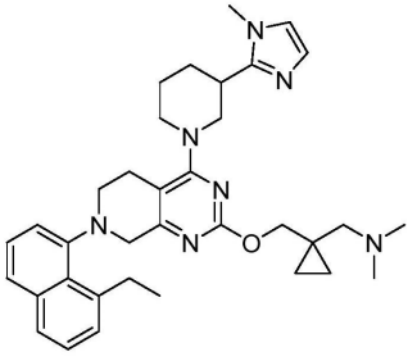
、



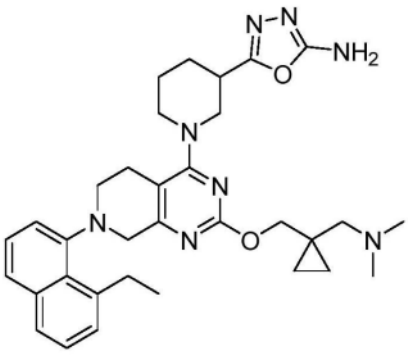
、



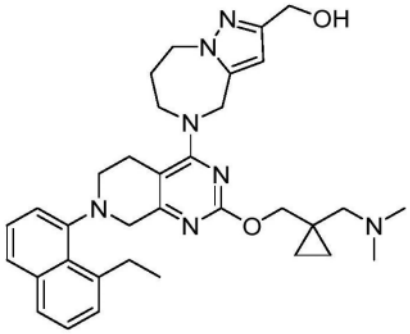
、



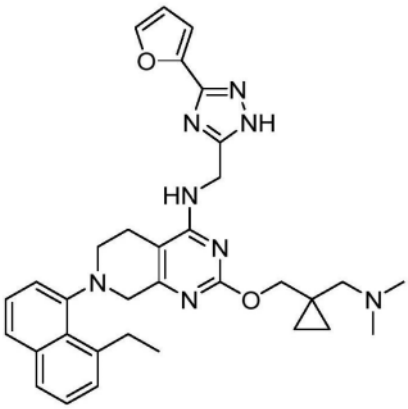
、



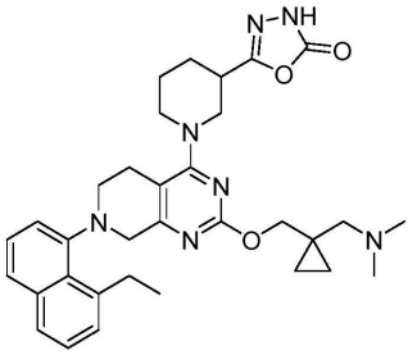
、

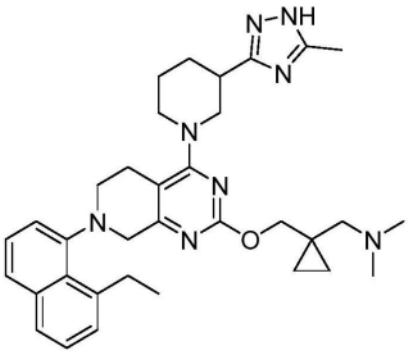


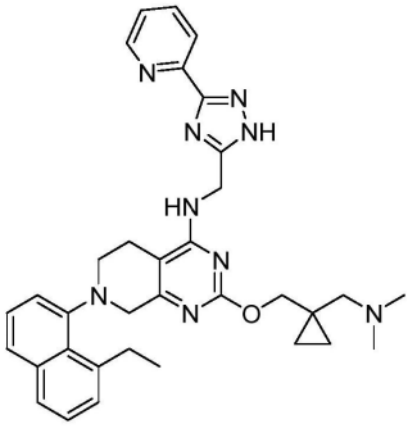
、

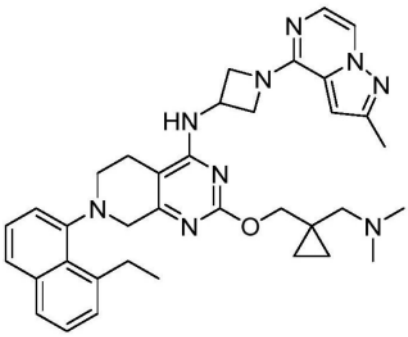


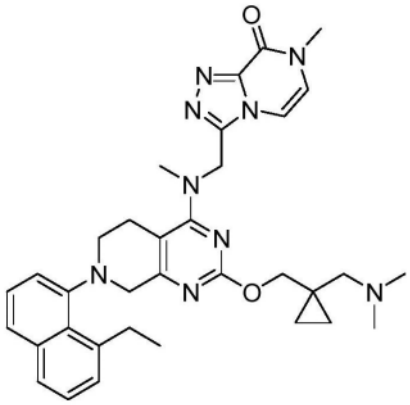
、

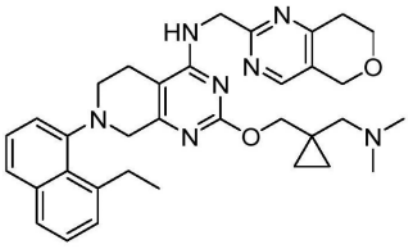


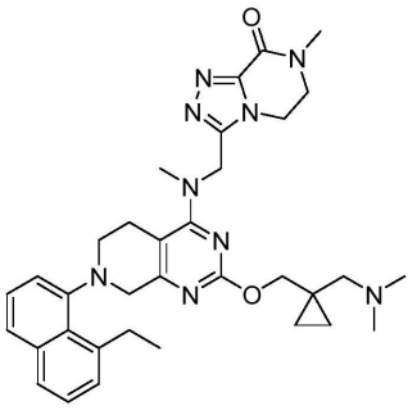


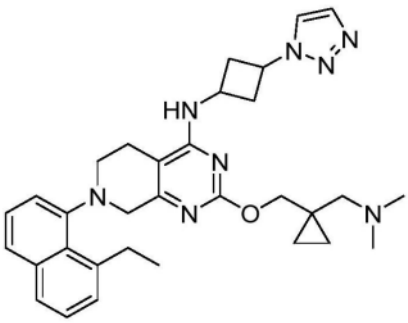


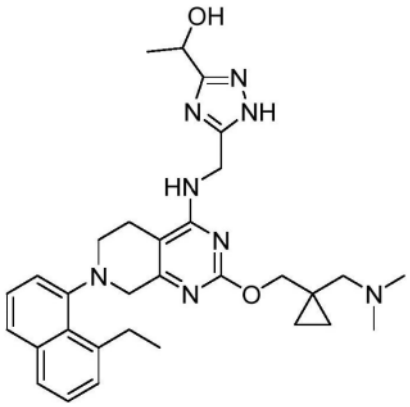


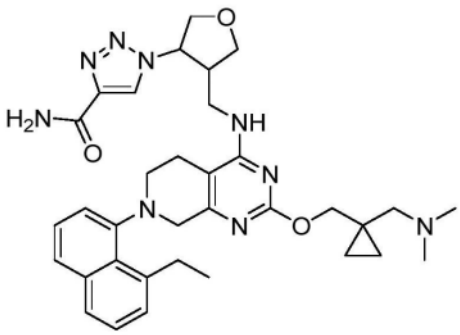


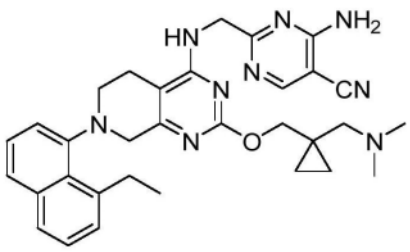


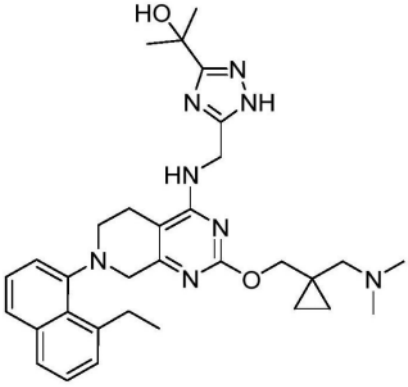


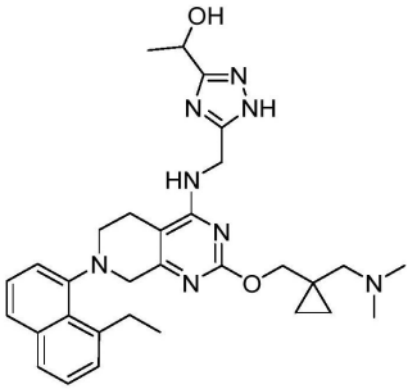


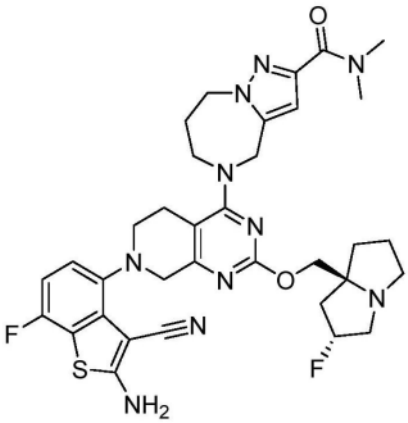


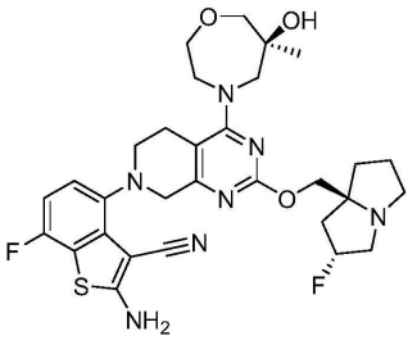


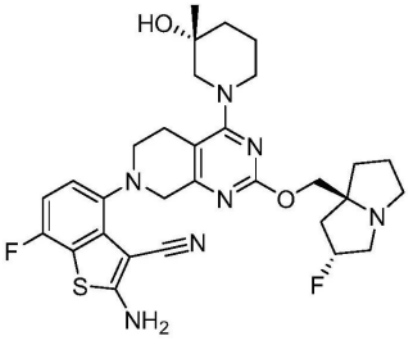


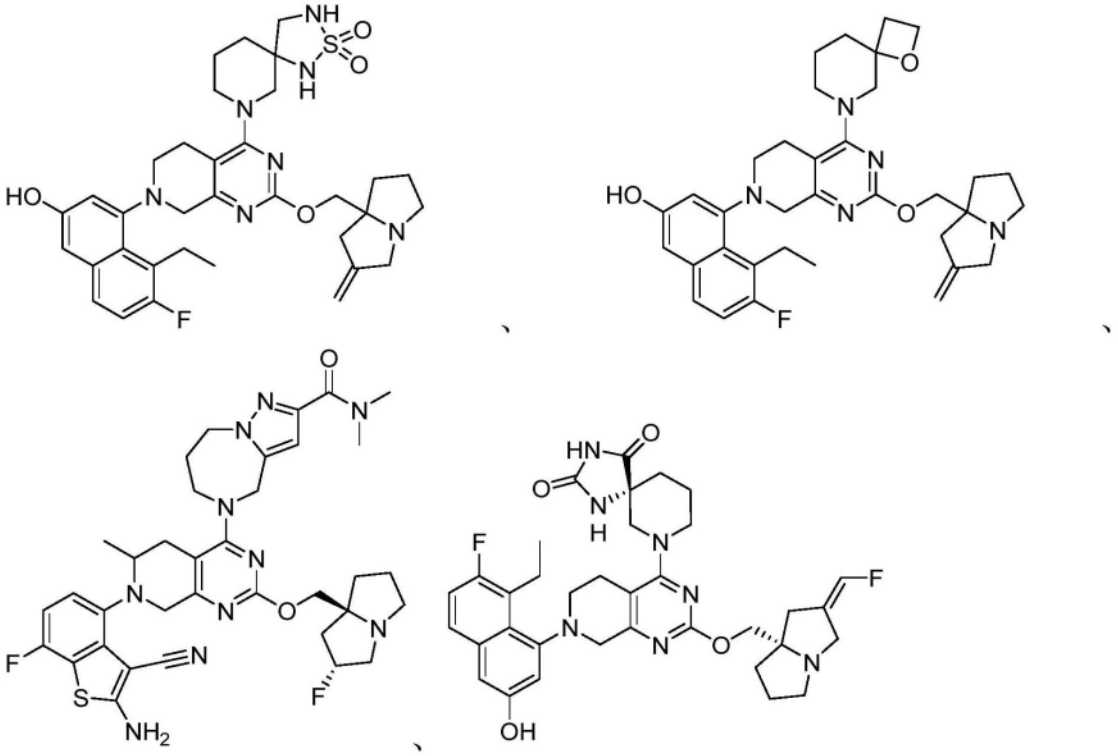












及其药学上可接受的盐。

[0180] 在一个实施例中,具有式(I)的化合物包括上述化合物的双盐酸盐、三盐酸盐、三氟乙酸盐、双-三氟乙酸盐和三-三氟乙酸盐。具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以配制成药物组合物。

药物组合物

[0181] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含根据本发明的KRas野生型、KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H抑制剂,以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。本发明的化合物可以通过本领域众所周知的任何方法配制并且可以制备用于通过任何途径施用,包括但不限于肠胃外、腹膜内、皮内、心内、心室内、颅内、脑脊髓内、滑膜内、鞘内施用,肌肉注射、玻璃体内注射、静脉内注射、动脉内注射、口服、含服、舌下、经皮、局部、鼻内、气管内、直肠内、皮下和局部施用。在某些实施例中,本发明的化合物在医院环境中通过静脉内施用。在一个实施例中,施用可以通过口服途径。在一些实施例中,所提供的药物组合物可以通过以下方式施用于需要治疗的受试者:全身注射(如静脉内注射);或注射或施用于相关部位,如通过注射器直接注射或在手术中暴露部位时直接施用于该部位;或局部施用。

[0182] 肠胃外施用可以通过推注或持续输注进行。用于注射的药物组合物可以以单位剂型而存在,例如在添加有防腐剂的安瓿中或在多剂量容器中。

[0183] 所提供的药物组合物还可以配制成贮库(depot)制剂。此类长效型配制品可以通过植入(例如,皮下或肌内)或通过肌内注射进行施用。因此,例如,这些配制品可以用合适的聚合物或疏水性材料(例如,作为在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂改性,或被改性成微溶的衍生物,例如被改性成微溶的盐。

[0184] 如果需要,药物组合物可以呈现于小瓶、包装或医疗装置中,包括但不限于可容纳一个或多个含有活性成分的单位剂型的分配器装置。在一个实施例中,分配器装置可以包

括具有准备注射的单剂量液体制剂的注射器。注射器可以附有施用说明书。

[0185] 载体的特征将取决于施用途径。如本文所用,术语“药学上可接受的”意指与生物系统(如细胞、细胞培养物、组织或生物体)相容且不干扰活性成分的生物活性的有效性的无毒材料。因此,除了抑制剂之外,根据本发明的组合物还可以含有稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、增溶剂和本领域众所周知的其他材料。药学上可接受的制剂的制备描述于例如Remington’s Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],第18版,编辑A.Gennaro,Mack Publishing Co.(默克出版公司),Easton,Pa.(宾夕法尼亚州伊斯顿),1990。

[0186] 如本文所用,术语药学上可接受的盐是指保留上述化合物的所希望生物活性并且表现出最小或不表现出不希望的毒理学作用的盐。此类盐的实例包括但不限于与无机酸(例如,盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等)形成的酸加成盐,以及与有机酸(如乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、苹果酸、抗坏血酸、苯甲酸、单宁酸、帕莫酸、海藻酸、聚谷氨酸、萘磺酸、萘二磺酸和聚半乳糖醛酸)形成的盐。化合物还可以作为本领域技术人员已知的药学上可接受的季盐施用,其具体包括具有式-NR+Z-的季铵盐,其中R为氢、烷基或苄基,并且Z为抗衡离子,包括氯离子、溴离子、碘离子、-O-烷基、甲苯磺酸根、甲基磺酸根、磺酸根、磷酸根或羧酸根(如苯甲酸根、琥珀酸根、乙酸根、乙醇酸根、马来酸根、苹果酸根、柠檬酸根、酒石酸根、抗坏血酸根、苯甲酸根、肉桂酸根、甘醇酸根、苄酸根和二苯基乙酸根)。

[0187] 活性化合物以足够的量包含在药学上可接受的载体或稀释剂中,以为患者递送治疗有效量而不会对被治疗的患者造成严重的毒性作用。在一个实施例中,用于所有上述情况的活性化合物的剂量每天在约0.01至300mg/kg的范围内,例如0.1至100mg/kg,并且作为进一步的实例,每天每千克接受者体重0.5至约25mg。在合适的载体中,典型的局部剂量范围为0.01-3%wt/wt。可以基于要递送的母体化合物的重量来计算药学上可接受的衍生物的有效剂量范围。如果该衍生物本身展现出活性,则可以如上所述使用该衍生物的重量或者通过本领域技术人员已知的其他方法来估算有效剂量。

[0188] 包含本发明的化合物的药物组合物可以本文所述的使用方法使用。

使用方法

[0189] 在又另一个方面,本发明提供了用于抑制细胞中野生型KRas、KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V和/或KRas Q61H活性的方法,该方法包括使希望抑制野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V和/或Q61H活性的细胞与有效量的具有式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、或含有该化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物接触。在一个实施例中,接触是体外的。在一个实施例中,接触是体内的。

[0190] 如本文所用,术语“接触”是指在体外系统或体内系统中使指示部分在一起。例如,使野生型KRas、KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H与本文提供的化合物“接触”包括将本文提供的化合物施用于具有野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H突变的个体或患者(如人类),以及例如将本文提供的化合物引入含有细胞或纯化制剂的样品中,该细胞或纯化制剂含有野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D或KRas Q61H突变。

[0191] 在一个实施例中,使其中需要抑制野生型KRas、KRas G12A、KRas G12C、KRas

G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H活性的细胞与有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐接触,以负调节野生型KRas、KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和KRas Q61H中的一种或多种的活性。

[0192] 通过负调节野生型KRas、KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和KRas Q61H中的一种或多种的活性,本文所述的方法旨在抑制由细胞内增强的野生型KRas、KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H活性所导致的不希望的细胞增殖。可以根据特定治疗方案以单剂量或多剂量接触细胞,以实现对野生型KRas、KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H的所希望的负调节。可以使用众所周知的方法(包括以下实例A和B中描述的方法)在体外监测化合物与野生型KRas、KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和KRas Q61H中的一种或多种的结合能力。此外,可以监测示例性化合物在细胞中的抑制活性,例如通过测量磷酸化ERK的量对野生型KRas、KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H活性中的一种或多种的抑制,例如使用以下实例C中所述的方法。

[0193] 在另一方面,提供了治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括向所述患者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或包含该化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0194] 本文提供的组合物和方法可用于治疗有需要的患者的野生型KRas相关或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H相关癌症,该方法包括向所述患者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物其药学上可接受的盐、或包含该化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一个实施例中,野生型KRas相关或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D或KRas Q61H相关癌症是肺癌。

[0195] 本文提供的组合物和方法可用于治疗多种癌症,包括肿瘤如肺癌、前列腺癌、乳腺癌、脑癌、皮肤癌、宫颈癌、睾丸癌等。更特别地,可以通过本发明的组合物和方法治疗的癌症包括但不限于以下肿瘤类型:如星形细胞癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胃癌、头颈部癌、肝细胞癌、喉癌、肺癌、口腔癌、卵巢癌、前列腺癌和甲状腺癌以及肉瘤。更具体地,这些化合物可用于治疗:心脏:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;肺:支气管肺癌(鳞状细胞癌、未分化型小细胞癌、未分化型大细胞癌、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨错构瘤、间皮瘤;胃肠:食管(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰(管腺癌、胰岛素瘤、高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、舒血管肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);泌尿生殖道:肾(腺癌、维尔姆斯瘤(Wilm' stumor)(肾母细胞瘤(nephroblastoma))、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤);肝:肝癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝

母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;胆道:胆囊癌、壶腹部癌、胆管癌;骨:骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统:头骨(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄色瘤、畸形性骨炎)、脑脊膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质过多)、脑(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、多形性胶质母细胞瘤、少突胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、胶质瘤、肉瘤);妇科:子宫(子宫内膜癌)、宫颈(宫颈癌、前肿瘤子宫颈不典型增生)、卵巢(卵巢癌(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类的癌症)、粒膜细胞肿瘤、塞-莱二氏细胞瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、阴门(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、输卵管(癌);血液学的:血液(髓细胞性白血病(急性和慢性)、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤(恶性淋巴瘤);皮肤:恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、银屑病;和肾上腺:成神经细胞瘤。在某些实施例中,癌症是非小细胞肺癌、小细胞肺癌、结直肠癌、直肠癌或胰腺癌。在某些实施例中,癌症是非小细胞肺癌。

[0196] 施用于患者的浓度和途径将根据待治疗的癌症而变化。化合物、其药学上可接受的盐和包含此类化合物和盐的药物组合物还可以与其他抗肿瘤化合物(例如化疗)共同施用,或与其他治疗(如放疗或外科手术)组合使用,作为手术前或手术后的佐剂。

[0197] 本文还提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,用于治疗。

[0198] 本文还提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,用于治疗癌症。

[0199] 本文还提供了具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,用于抑制野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H。

[0200] 本文还提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,用于治疗野生型KRas相关或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H相关疾病或障碍。

[0201] 本文还提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

[0202] 本文还提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于抑制野生型KRas、KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H的活性的药物中的用途。

[0203] 本文还提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗野生型KRas相关或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H相关疾病或障碍的药物中的用途。

[0204] 本文还提供了一种用于治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括:(a)确定癌症与野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、

KRas G13D和/或KRas Q61H突变相关(例如,如使用监管机构批准的(例如FDA批准的)测定或试剂盒所确定);以及(b)向患者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0205] 本领域技术人员将认识到,使用合适的、已知的且普遍接受的细胞和/或动物模型进行的体内和体外试验均可以预测测试化合物治疗或预防给定障碍的能力。

[0206] 本领域技术人员将进一步认识到,可以根据临床和医学领域众所周知的方法完成在健康患者和/或患有给定障碍的患者中进行的人体临床试验,包括首次人体试验、剂量范围和有效性试验。

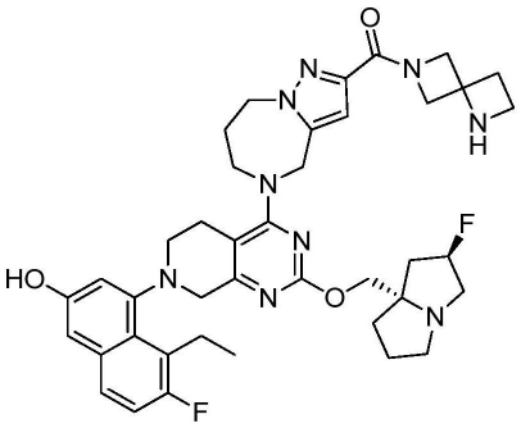
反应方案和实例

[0207] 本发明的化合物可以使用本文所述的合成方法和反应方案由可商购的试剂制备,或者使用本领域技术人员众所周知的其他试剂和常规方法制备。例如,本发明的化合物可以根据以下列出的反应方案和实例制备。

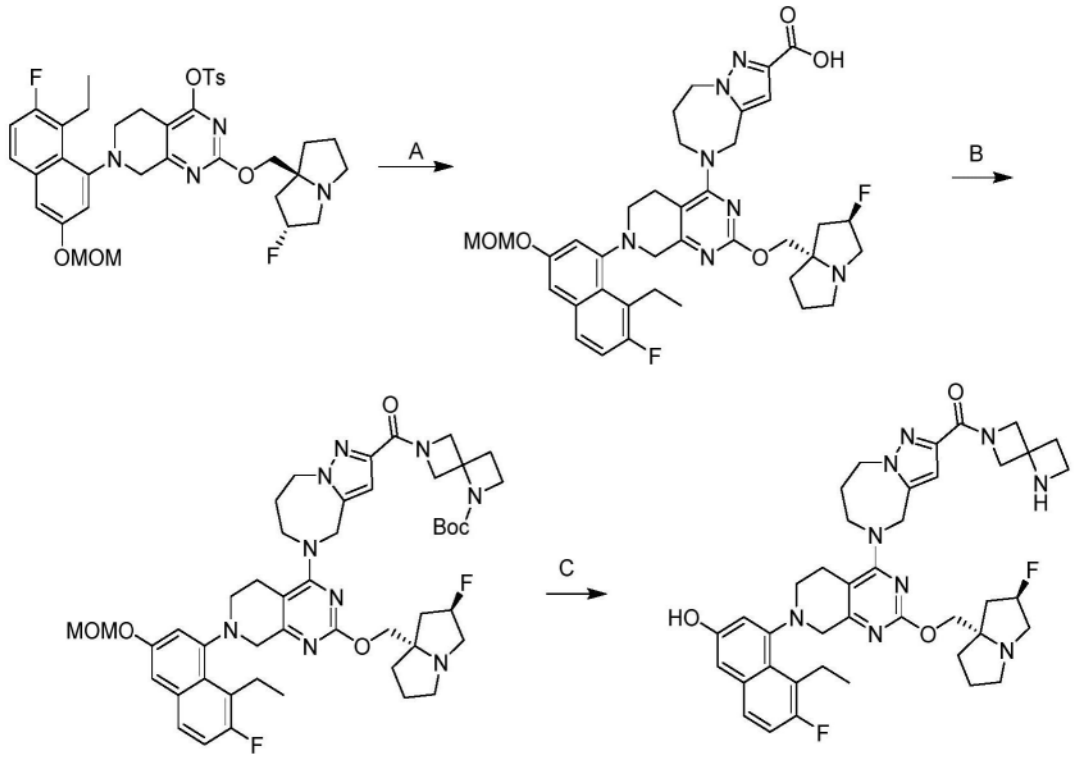
[0208] 本发明的化合物可以具有一个或多个手性中心,并且可以作为立体异构体混合物合成,立体异构体混合物是具有相同结构的异构体,不同之处在于它们的原子在空间中的排列。化合物可以作为混合物使用,或者可以使用可商购的试剂和本领域技术人员众所周知的分离立体异构体和对映异构体的常规方法(例如根据制造商的说明书使用CHIRALPAK®(西格玛-奥德里奇公司(Sigma-Aldrich))或CHIRALCEL®(大赛璐公司(Diacel Corp))手性色谱HPLC柱)分离各个组分/异构体。可替代地,可以使用光学纯和手性试剂来制备各个异构体或对映异构体以合成本发明的化合物。除非另有说明,否则所有手性(对映异构体和非对映异构体)和外消旋形式均在本发明的范围内。除非另有说明,每当说明书(包括权利要求书)提及本发明的化合物时,术语“化合物”应理解为涵盖所有手性(对映异构体和非对映异构体)和外消旋形式。

[0209] 本发明的化合物可以是无水形式、溶剂化形式或水合形式,并且所有这些形式均包括在本发明的范围内。

实例233



(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮



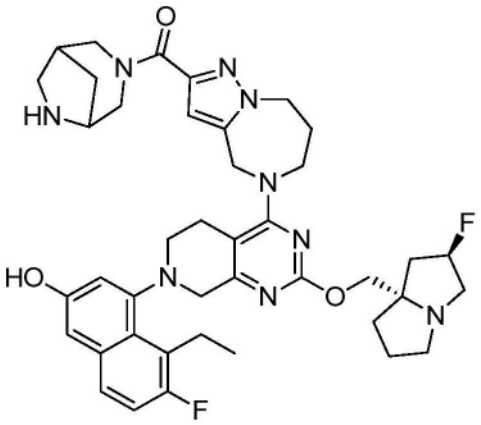
[0210] 步骤A.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基-4-甲基苯磺酸酯(150mg,1.0当量)和5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(50.0mg,1.1当量,HCl盐)在DMF(1mL)中的混合物中添加4Å分子筛(30mg,1.0当量)和N,N-二乙基丙烷-2-胺(279mg,10当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,65%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=704.4

[0211] 步骤B.6-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-羰基)-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-1-甲酸叔丁酯:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(70.0mg,1.0当量)在DMF(0.5mL)中的混合物中添加HATU(75.6mg,2.0当量)、N,N-二乙基丙烷-2-胺(38.6mg,3.0当量)和1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-1-甲酸叔丁酯(49.3mg,2.5当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[Welch Ultimate C18 150×25mm×5μm;A:水(FA),B:ACN;B%:29%-59%,经30min]纯化并冻干,以得到呈黄色固体的标题化合物(52mg,58%产率)。

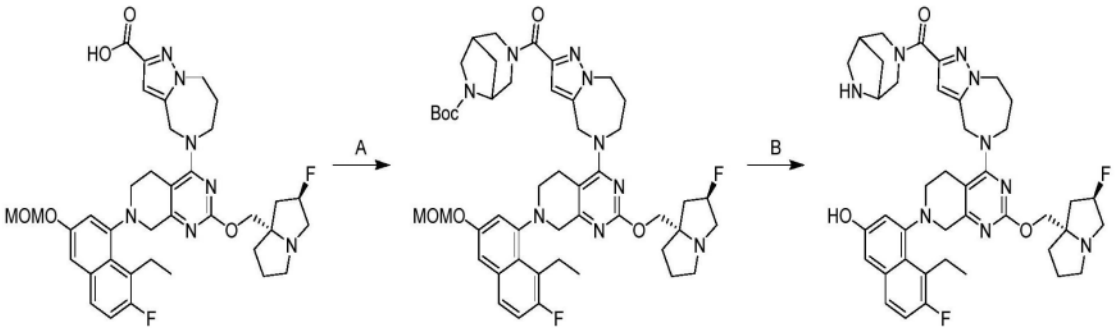
[0212] 步骤C.(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮:向6-(5-(7-(8-乙基-

7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-羰基)-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-1-甲酸叔丁酯(34.0mg,1.0当量)在DCM(0.5mL)中的混合物中添加TFA(770mg,175当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,溶解在甲醇(3.0mL)中,用固体NaHCO3中和,过滤,并通过制备型HPLC[Phenomenex luna150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:7%-37%,经9min]纯化并冻干,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.91mg,5.7%产率,FA[甲酸]盐)。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ=7.57(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.32-7.15(m,1H),6.98(s,2H),6.58(s,1H),5.35-5.13(m,1H),5.03-4.92(m,1H),4.77-4.67(m,1H),4.63-4.38(m,4H),4.25-4.03(m,3H),3.98-3.84(m,2H),3.55(br d,J=17.2Hz,1H),3.48-3.38(m,3H),3.34-3.16(m,3H),3.15-2.93(m,5H),2.88-2.73(m,1H),2.65-2.57(m,1H),2.45-2.36(m,1H),2.22-1.96(m,4H),1.96-1.63(m,6H),1.07-0.99(m,3H);19F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ=-121.055,-171.774;LCMS(ESI,M+1):m/z=740.5。

实例234



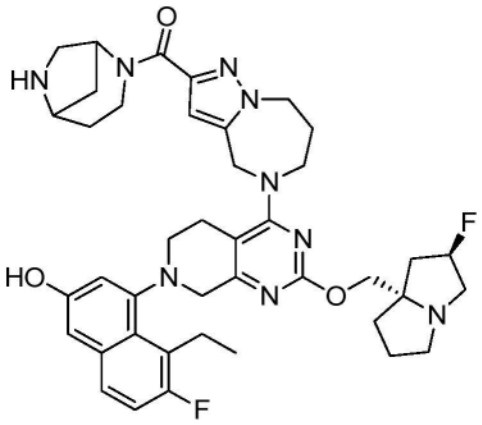
3,6-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



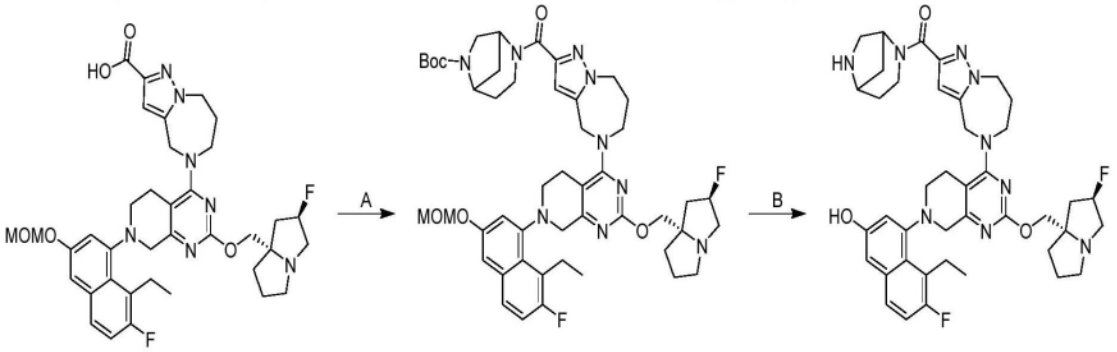
[0213] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈橙色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ=7.56(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.22(t,J=9.6Hz,1H),7.05-6.89(m,2H),6.61-6.44(m,1H),5.33-5.12(m,1H),5.08-4.88(m,1H),4.81-4.65(m,1H),4.61-4.40(m,3H),4.35-4.07(m,2H),4.00-3.87(m,2H),3.76-3.65(m,1H),3.62-3.50(m,1H),3.41(br d,J=7.6Hz,1H),3.14(br s,2H),3.13-3.00(m,

5H),2.99-2.82(m,3H),2.81-2.72(m,1H),2.69-2.60(m,1H),2.55(br d,J＝2.0Hz,1H),2.21-2.10(m,1H),2.09-1.87(m,3H),1.86-1.75(m,5H),1.74-1.61(m,2H),1.09-0.99(m,3H);19F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ＝-121.048,-171.624;LCMS(ESI,M+1):m/z＝754.6。

实例235

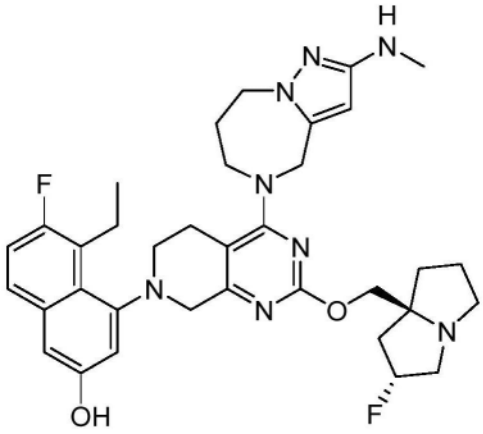


2,6-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

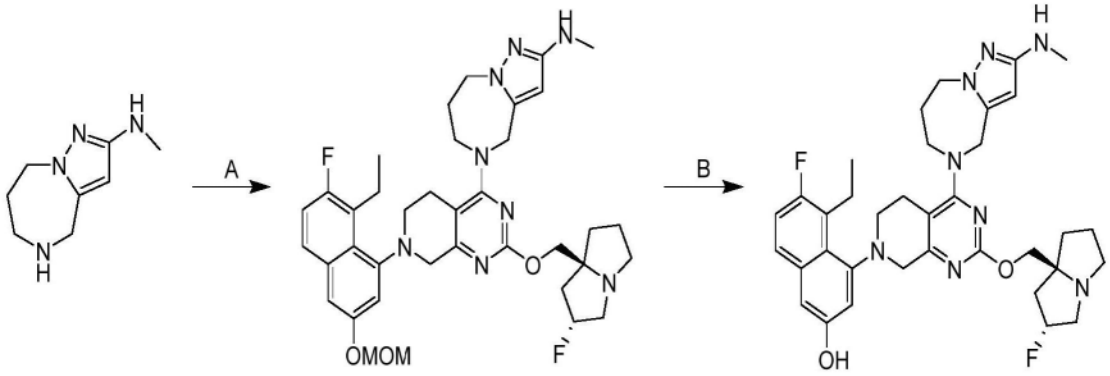


[0214] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+D2O-d2)δ＝7.61-7.51(m,1H),7.28-7.18(m,1H),7.03-6.92(m,2H),6.63-6.53(m,1H),5.22(br d,J＝13.8Hz,2H),5.04-4.93(m,1H),4.80-4.68(m,1H),4.65-4.15(m,4H),4.13-4.05(m,2H),3.97-3.90(m,1H),3.87-3.77(m,2H),3.60-3.52(m,1H),3.52-3.29(m,4H),3.28-3.09(m,6H),3.08-2.98(m,1H),2.91(br s,1H),2.63(br s,1H),2.23-2.07(m,3H),2.05-1.80(m,7H),1.78-1.66(m,2H),1.07-0.95(m,3H);19F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+D2O-d2)δ＝-120.845,-171.812;LCMS(ESI,M+1):m/z＝754.6。

实例236



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

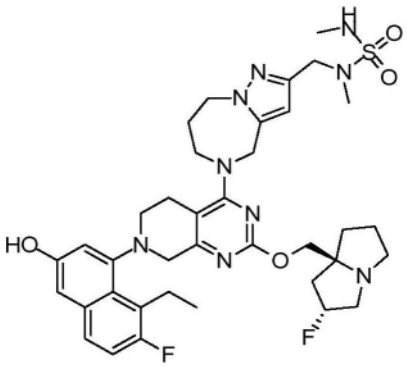


[0215] 步骤A.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(130mg,1当量)和N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(60mg,1.93当量)在DMF(0.65mL)中的溶液中添加N,N-二乙基丙烷-2-胺(48.3mg,2当量)和4Å分子筛(20mg)。将混合物在40℃下搅拌24小时。将反应过滤并用反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈=3/2]纯化,以得到呈黑棕色固体的标题化合物(100mg,76.81%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=689.5。

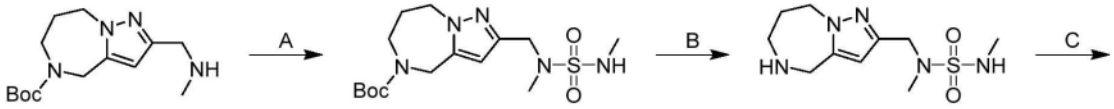
[0216] 步骤B.5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2-(甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-酚:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(100mg,1当量)在MeOH(1mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M,1mL)。将混合物在0℃下搅拌2小时。将反应在减压下浓缩,以给出残余物。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用乙酸乙酯(5mL×4)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:水(FA)-ACN;B%:15%-45%,2分钟]和[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;

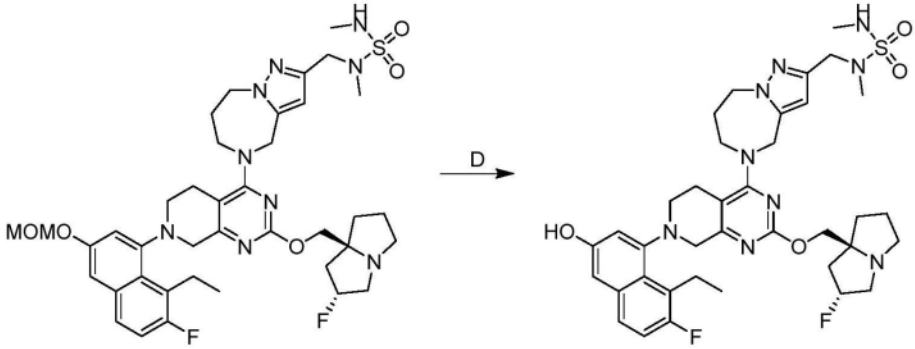
流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;B%:40%-70%,9分钟]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(18.89mg,19.37%产率);1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.4Hz,1H),6.96(s,2H),5.54(d,J=2.8Hz,1H),5.35-5.14(m,1H),4.83(s,1H),4.66(br d,J=16.4Hz,1H),4.24(br d,J=4.4Hz,2H),4.17-3.98(m,4H),3.96-3.83(m,1H),3.68(dd,J=2.0,17.6Hz,1H),3.55-3.34(m,3H),3.25-3.10(m,5H),2.98(dt,J=5.6,9.6Hz,1H),2.74(s,3H),2.72-2.65(m,1H),2.32-1.77(m,8H),1.12(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=645.4。

实例237



7-(8-乙基-7-氟-3-羟基-1-萘基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-((甲基氨磺酰基)甲基氨基)甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶





[0217] 步骤A.2-((甲基(N-甲基氨磺酰基)氨基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-((甲基氨基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(200mg,1.0当量)和TEA(217mg,3.0当量)在DCM(2.0mL)中的混合物中添加甲基氨磺酰氯(92.4mg,1.0当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法(0.1% FA条件)纯化,以得到呈白色油状物的标题化合物(120mg,45%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=374.1。

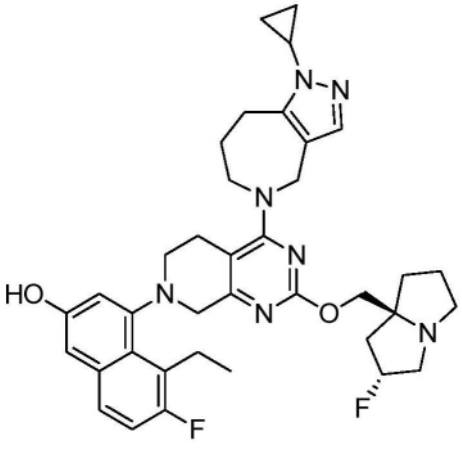
[0218] 步骤B.2-[[甲基(甲基氨磺酰基)氨基]甲基]-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓:将2-((甲基(N-甲基氨磺酰基)氨基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]

[1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(90.0mg,1.0当量)在HCl•MeOH(4M,1.5mL,25当量)中的混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物在真空下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(110mg,粗品),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。

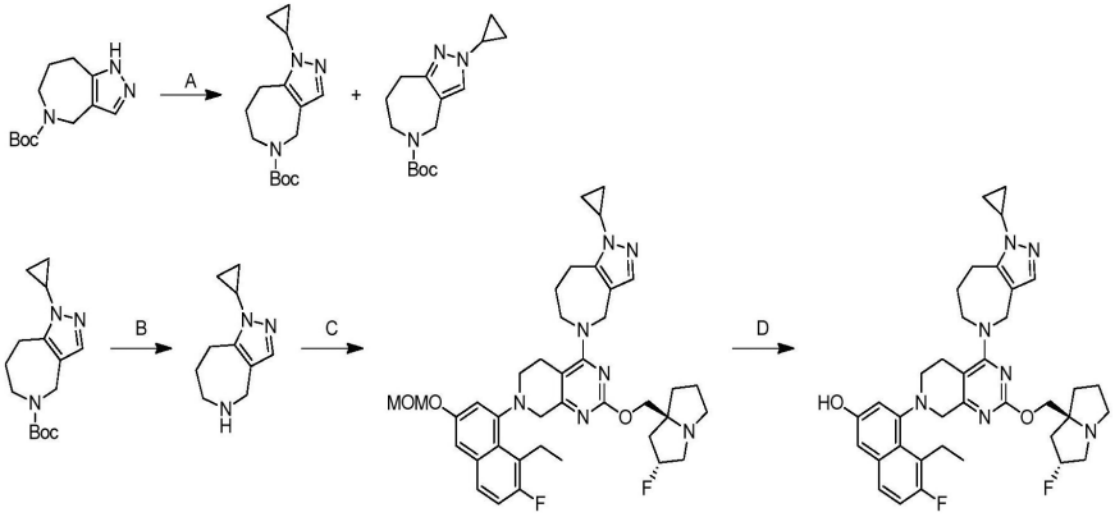
[0219] 步骤C.7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-((甲基氨磺酰基)甲基氨基)甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(115mg,1.0当量)和2-[[甲基(甲基氨磺酰基)氨基]甲基]-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓(90.0mg,2.0当量)在DMF(1.0mL)中的混合物中添加N,N-二乙基丙烷-2-胺(213mg,10当量)和4Å分子筛(10.0mg)。将反应在90℃下搅拌7小时。将反应过滤并通过反相快速色谱法(C18,0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(80.0mg,36%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=796.5。

[0220] 步骤D.7-(8-乙基-7-氟-3-羟基-1-萘基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-((甲基氨磺酰基)甲基氨基)甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶:将7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-((甲基氨磺酰基)甲基氨基)甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(70.0mg,1.0当量)在HCl•MeOH(4M,1.5mL,68当量)中的混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并用饱和NaHCO3溶液碱化至pH约7并用乙酸乙酯(2×3mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩,并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 15×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:15%-45%,10min)纯化,以得到呈橙色固体的标题化合物(20.5mg,30%产率,FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.15(t,J=9.6Hz,1H),6.97(s,2H),6.31(s,1H),5.46-5.25(m,1H),5.05-4.94(m,2H),4.46(br s,2H),4.30-4.12(m,5H),4.06(br d,J=16.8Hz,2H),3.72-3.63(m,1H),3.57-3.50(m,1H),3.39(br d,J=8.4Hz,5H),3.29-3.09(m,3H),2.79-2.68(m,4H),2.60(s,3H),2.44-2.14(m,4H),2.13-1.92(m,4H),1.12(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=752.6。

实例238



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



[0221] 步骤A.2-环丙基-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸叔丁酯:向4,6,7,8-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(800mg,1.0当量)、环丙基硼酸(579mg,2.0当量)、4Å分子筛(400mg)、Na_2CO_3(715mg,2当量)和2-(2-吡啶基)吡啶(526mg,1当量)在DCE(8mL)中的混合物中添加Cu(OAc)2(612mg,1.0当量)。将反应脱气并用O2吹扫3次,并在O2气氛下在100℃下搅拌3小时。将混合物添加到冰水(10mL)中,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(YMC Triart C18 150×25mm×5um;A:水[(FA)-ACN];B:ACN,B%:35%-65%,经10min)纯化,随后通过SFC分离(DAICEL CHIRALPAK IC(250mm×30mm,5um);A:[0.1%NH_3H_2O MeOH];B:ACN,B%:25%-25%,4.5min),以得到两种区域异构体,

呈无色油状物的1-环丙基-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(1H)-甲酸叔丁酯(400mg,23%产率);1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.27-7.07(m,1H),4.42-4.22(m,2H),3.71-3.58(m,2H),3.31-3.26(m,1H),3.01-2.93(m,2H),1.89(br s,2H),1.48-1.36(m,9H),1.14-1.08(m,2H),1.07-1.00(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=278.2

呈无色油状物的2-环丙基-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸叔丁酯(420mg,29%产率);1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.31-7.08(m,1H),4.36-4.17(m,2H),3.63(br s,2H),3.47(br s,1H),2.94-2.80(m,2H),1.79(br s,2H),1.42(br s,9H),1.09-1.01(m,2H),1.00-0.92(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=278.2。

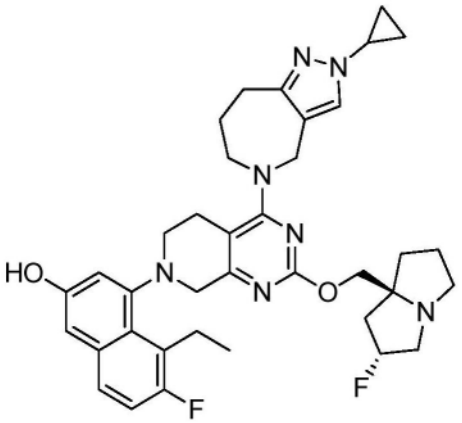
[0222] 步骤B.1-环丙基-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓:向1-环丙基-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(1H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(1.54g,37当量)。将反应在N2气氛下在0℃-25℃下搅拌10分钟。将混合物用饱和氯化铵溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(60.0mg,94%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=178.1。

[0223] 步骤C.1-环丙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,

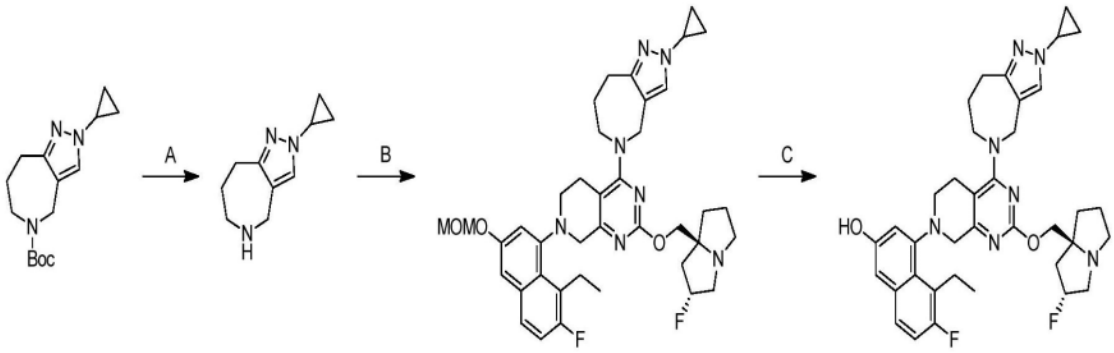
4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(150mg,1.0当量)、N,N-二乙基丙烷-2-胺(41.8mg,1.5当量)和4Å分子筛(30mg,1.0当量)在DMF(0.3mL)中的混合物中添加1-环丙基-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓(60mg,1.57当量)。将反应脱气并用N2吹扫3次,并在N2气氛下在40℃下搅拌12小时。将混合物用水(40mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的层用盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相柱(C18,A:水[(0.1% FA)-ACN];B%:45%-65%,经25min)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(140mg,93%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=700.2。

[0224] 步骤D.4-(4-(1-环丙基-7,8-二氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(1H,4H,6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚:向1-环丙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓(100mg,1.0当量)在MeOH(0.7mL)中的溶液中添加HCl•MeOH(4M,350μL,10当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并通过反相柱(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;A:水[(FA)-ACN];B%:18%-48%,经2min)纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(140mg,93%产率,FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.49(s,1H),7.50(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.35(d,J=2.8Hz,1H),7.24-7.06(m,1H),6.96(s,2H),5.57-5.27(m,1H),4.83-4.58(m,2H),4.38-4.21(m,2H),4.20-3.96(m,3H),3.68-3.46(m,5H),3.43-3.33(m,3H),3.24(dt,J=5.5,9.9Hz,2H),3.18-3.09(m,2H),3.08-2.97(m,1H),2.73(br d,J=14.8Hz,1H),2.55-2.34(m,2H),2.33-2.22(m,1H),2.22-2.10(m,3H),2.08-1.86(m,2H),1.16-0.96(m,7H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=656.3

实例239



4-(4-(2-环丙基-7,8-二氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H,4H,6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇

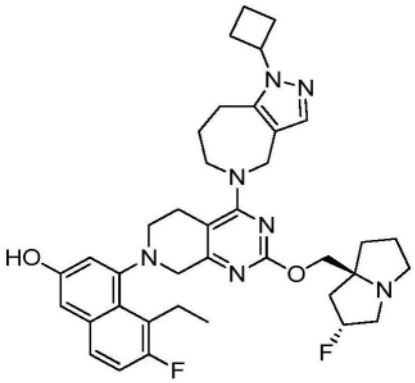


[0225] 步骤A.2-环丙基-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓:向2-环丙基-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(1.54g,37当量)。将反应在N2气氛下在0℃-25℃下搅拌10分钟。将混合物用饱和NaHCO3(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(60.0mg,94%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=178.1。

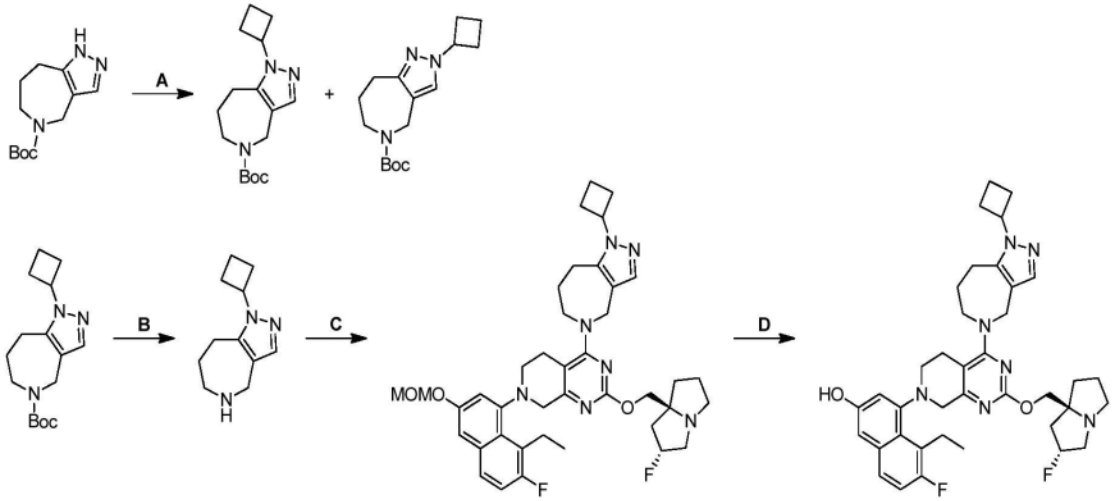
[0226] 步骤B.2-环丙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(150mg,1.0当量)、N,N-二乙基丙烷-2-胺(41.85mg,1.5当量)和4Å分子筛(30mg,1.0当量)在DMF(0.3mL)中的溶液中添加2-环丙基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[4,3-c]氮杂卓(60mg,1.6当量)。将反应在N2气氛下在40℃下搅拌12小时。将混合物用水(40mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相柱(C18,A:水[(0.1% FA)-ACN];B:ACN,B%:45%-65%,25min)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(140mg,93%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=700.2。

[0227] 步骤C.4-(4-(2-环丙基-7,8-二氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H,4H,6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇:向2-环丙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓(100mg,1.0当量)在MeOH(0.7mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,350μL,10.0当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物在减压下浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;A:水[(FA)-ACN];B%:18%-48%,经2min)纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(140mg,93%产率,FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.55(s,1H),7.53-7.48(m,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.96(s,2H),5.44-5.26(m,1H),4.65(s,2H),4.31-4.16(m,1H),4.15-3.96(m,4H),3.66(br d,J=18.0Hz,1H),3.55-3.48(m,2H),3.43-3.34(m,5H),3.20(br s,3H),2.95-2.81(m,2H),2.81-2.64(m,1H),2.43-2.22(m,2H),2.21-2.13(m,1H),2.12-2.00(m,3H),1.99-1.81(m,2H),1.10(br d,J=2.0Hz,3H),1.01(br s,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=656.3。

实例240



4-(4-(1-环丁基-7,8-二氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(1H,4H,6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇



[0228] 步骤A.2-环丁基-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸叔丁酯:向4,6,7,8-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(850mg,1.0当量)和Cs2CO3(2.33g,2.0当量)在DMF(10mL)中的混合物中添加碘环丁烷(1.30g,2.0当量)。将反应在N2气氛下在100℃下搅拌3小时。将混合物用水(30mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(柱:YMC Triart C18 150×25mm×5um;A:水[(FA)-ACN];B:ACN,B%:42%-72%,经10min)和SFC分离(柱:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm×30mm,5um);A,:[0.1% NH_3H_2O MeOH];B,ACN,B%:25%-25%,经4.0min)纯化,以得到两种区域异构体,

呈无色油状物的1-环丁基-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(1H)-甲酸叔丁酯(250mg,24%产率),1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.39-7.28(m,1H),4.66(quin,J=8.4Hz,1H),4.43-4.26(m,2H),3.71-3.56(m,2H),2.81-2.76(m,2H),2.67(br t,J=9.2Hz,2H),2.42-2.33(m,2H),1.93-1.81(m,4H),1.46-1.37(m,9H)

呈无色油状物的2-环丁基-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸叔丁酯(250mg,24%产率),1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.48-7.31(m,1H),4.70(br d,J=8.4Hz,1H),4.49-4.25(m,2H),3.72(br s,2H),3.03-2.81(m,2H),2.69-2.35(m,4H),1.88(br s,4H),1.59-1.40(m,9H)。

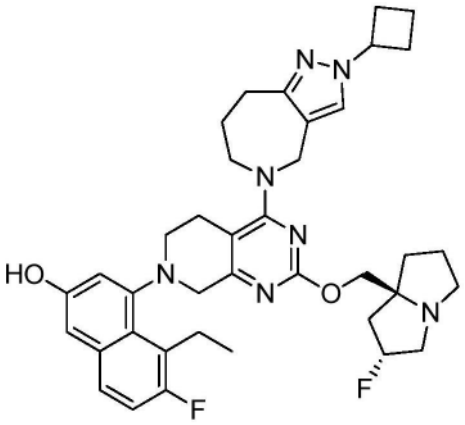
[0229] 步骤B.1-环丁基-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓:向1-环丁基-4,6,7,

8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(1H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(1.54g,39当量)。将反应在N2气氛下在0℃-25℃下搅拌10分钟。将混合物用饱和氯化铵溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(60.0mg,91%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=192.1。

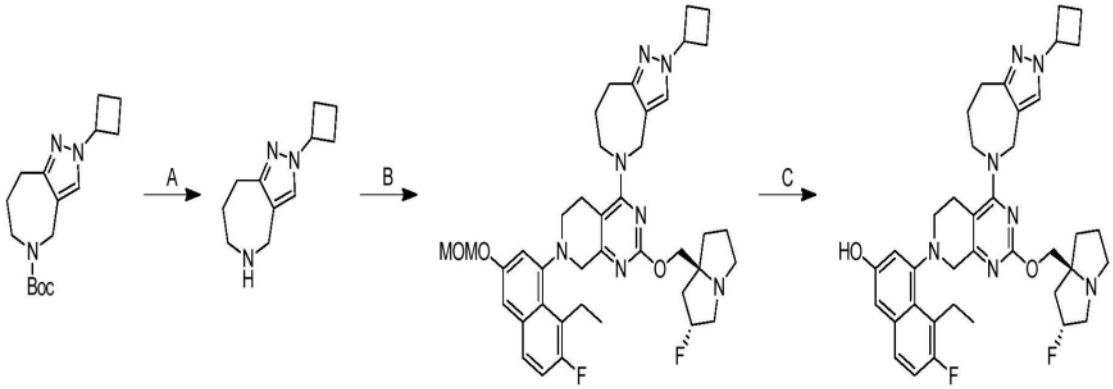
[0230] 步骤C.1-环丁基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(160mg,1.0当量)、N,N-二乙基丙烷-2-胺(44.6mg,1.5当量)和4Å分子筛(30mg,1.0当量)在DMF(0.3mL)中的混合物中添加2-环丁基-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓(60mg,1.4当量)。将反应在N2气氛下在40℃下搅拌12小时。将混合物用水(40mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相柱(C18,流动相:[水(0.1% FA)-ACN];B%:45%-65%,25min)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(140mg,85.1%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=714.2。

[0231] 步骤D.4-(4-(1-环丁基-7,8-二氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(1H,4H,6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇:向1-环丁基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓(100mg,1.0当量)在MeOH(0.8mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,350μL,10.0当量)。将反应在N2气氛下在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;A:水[(FA)-ACN];B:ACN,B%:18%-48%,经2min)纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(33.1mg,35.3%产率,FA盐);1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.56-7.48(m,1H),7.44(d,J=3.2Hz,1H),7.20-7.07(m,1H),6.96(s,2H),5.55-5.26(m,1H),4.84-4.58(m,3H),4.36-4.17(m,2H),4.13-3.94(m,3H),3.62(br d,J=17.6Hz,1H),3.59-3.44(m,4H),3.40-3.33(m,2H),3.28-3.17(m,2H),3.16-3.03(m,1H),3.02-2.90(m,1H),2.89-2.78(m,1H),2.72(br d,J=14.6Hz,1H),2.65-2.53(m,2H),2.43-2.27(m,4H),2.26-2.08(m,4H),2.07-1.93(m,2H),1.92-1.79(m,2H),1.17-1.06(m,3H)LCMS(ESI,M+1):m/z=670.4。

实例241



4-(4-(2-环丁基-7,8-二氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H,4H,6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇



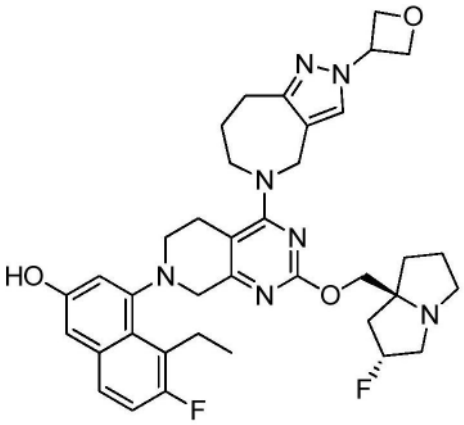
[0232] 步骤A.2-环丁基-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓:向2-环丁基-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(1.54g,39当量)。将反应在N2气氛下在0℃-25℃下搅拌10分钟。将混合物用饱和氯化铵溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(60.0mg,91%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=192.1。

[0233] 步骤B.2-环丁基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(160mg,1.0当量)、N,N-二乙基丙烷-2-胺(44.6mg,1.5当量)和4Å分子筛(30mg,1.0当量)在DMF(0.3mL)中的混合物中添加2-环丁基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[4,3-c]氮杂卓(60mg,1.4当量)。将反应在N2气氛下在40℃下搅拌12小时。将混合物用水(40mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相柱(C18,流动相:[水(0.1% FA)-ACN];B%:45%-65%,25min)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(140mg,85%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=714.2。

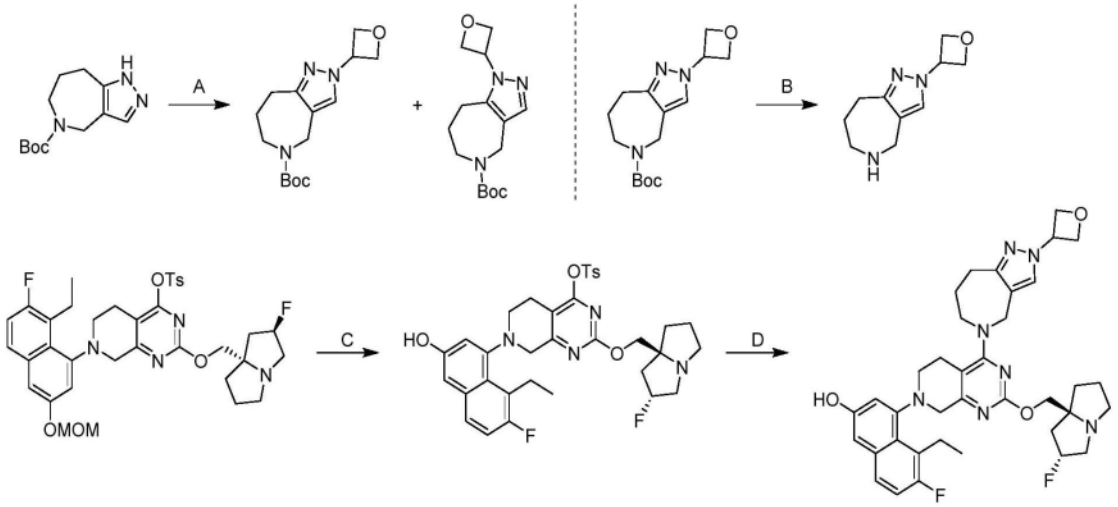
[0234] 步骤C.4-(4-(2-环丁基-7,8-二氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H,4H,6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇:向2-环丁基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓(100mg,1.0当量)在MeOH(0.8mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,350μL,10当量)。将反应在N2气氛下在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC(Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;A:水[(FA)-ACN];B:ACN,B%:18%-48%,经2min)纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(33.1mg,35%产率,FA盐);1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.67-7.56(m,1H),7.50(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.20-7.08(m,1H),6.95(s,2H),5.42-5.19(m,1H),4.80-4.62(m,3H),4.28-4.14(m,1H),4.00(s,4H),3.70-3.61(m,1H),3.57-3.40(m,2H),3.39-3.33(m,3H),3.26(br s,1H),3.24-3.11

(m,2H),3.10-3.01(m,1H),2.99-2.84(m,2H),2.81-2.65(m,1H),2.54-2.36(m,4H),2.35-2.17(m,2H),2.17-1.97(m,4H),1.96-1.78(m,4H),1.15-1.01(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=670.4。

实例242



5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2-(氧杂环丁烷-3-基)-7,8-二氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H,4H,6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-醇



[0235] 步骤A.2-(氧杂环丁烷-3-基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸叔丁酯:将4,6,7,8-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(600mg,1.0当量)、3-碘氧杂环丁烷(559mg,1.2当量)和Cs2CO3(822mg,2.0当量)在DMF(6mL)中的混合物脱气并用N2吹扫3次。将反应在N2气氛下在100℃下搅拌1小时。将混合物用水(40mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(柱:YMC Triart C18 150*25mm*5um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:28%-58%,10min)和SFC分离(柱:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1% NH_3H_2O MeOH];B%:35%-35%,3.5min)纯化,以得到两种区域异构体,

呈无色油状物的2-(氧杂环丁烷-3-基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸叔丁酯(220mg,30%产率);1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.48-7.32(m,1H),5.44-5.22(m,1H),5.15-4.90(m,4H),4.48-4.19(m,2H),3.66(br s,2H),3.12-2.80(m,2H),1.90-1.75(m,2H),1.42(br s,9H)。

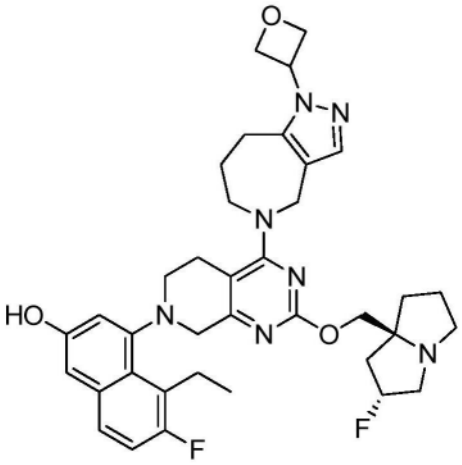
呈无色油状物的1-(氧杂环丁烷-3-基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(1H)-甲酸叔丁酯(120mg,16%产率);1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.47-7.35(m,1H),5.40-5.38(m,1H),5.24-5.11(m,2H),5.06-4.92(m,2H),4.45-4.25(m,2H),3.74-3.58(m,2H),2.82-2.70(m,2H),1.93-1.84(m,2H),1.41(brs,9H)

[0236] 步骤B.2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓:向2-(氧杂环丁烷-3-基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(1.54g,39.6当量)。将反应脱气并用N2吹扫3次,并且然后在N2气氛下在0℃-25℃下然后搅拌10分钟。将混合物浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(60.0mg,91%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=194.0。

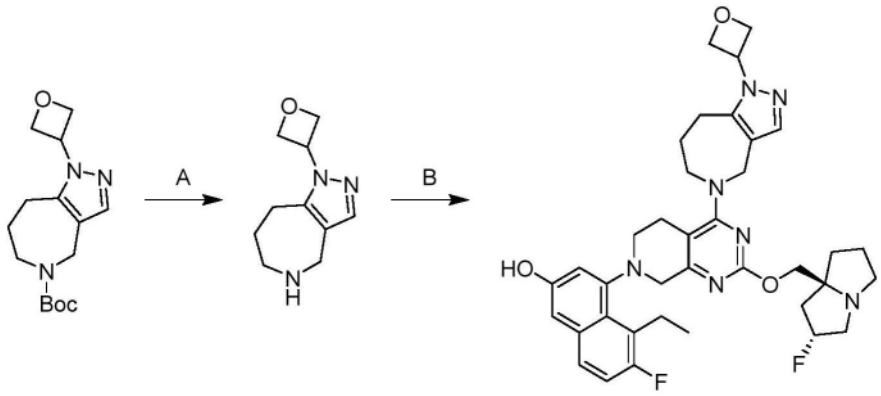
[0237] 步骤C.7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(140mg,1.0当量)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(770mg,33.5当量)。将反应在0℃-25℃下搅拌1.5小时。将混合物用饱和NaHCO3(20mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相柱(C18,流动相:[水(0.1% FA)-ACN];B%:45%-65%,25min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(90mg,68%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=651.2。

[0238] 步骤D.5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2-(氧杂环丁烷-3-基)-7,8-二氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H,4H,6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-醇:向7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(90mg,1.0当量)、N,N-二乙基丙烷-2-胺(26.8mg,1.5当量)和4Å分子筛(20mg,1.0当量)在DMF(0.9mL)中的溶液中添加2-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[4,3-c]氮杂卓(90mg,3.4当量)。将反应脱气并用N2吹扫3次,并且然后在N2气氛下在40℃下搅拌12小时。将混合物用水(10mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相柱(柱:Waters Xbridge 150*25mm*5um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:46%-76%,8min)纯化,以得到呈粉色固体的标题化合物(13.2mg,7%产率)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.56(s,1H),7.51(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.96(s,2H),5.68-5.55(m,1H),5.40-5.22(m,1H),5.08-5.05(m,2H),5.01-4.96(m,4H),4.84-4.76(m,1H),4.70-4.62(m,1H),4.60(s,1H),4.21-4.06(m,3H),4.01(br d,J=17.9Hz,1H),3.70-3.56(m,1H),3.56-3.46(m,1H),3.36(br d,J=7.5Hz,3H),3.25(br s,1H),3.24-3.11(m,2H),3.10-3.00(m,1H),2.96-2.82(m,2H),2.78-2.66(m,1H),2.35-2.10(m,4H),2.07-1.86(m,4H),1.10(dt,J=1.5,7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=672.4。

实例243



5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-7,8-二氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(1H,4H,6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-醇

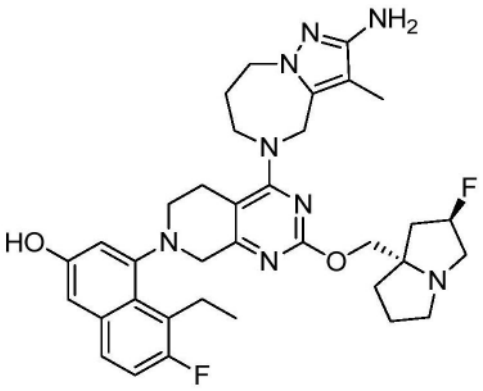


[0239] 步骤A.1-(氧杂环丁烷-3-基)十氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓:向1-(氧杂环丁烷-3-基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(1H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(1.54g,39.6当量)。将反应在N2气氛下在0℃-25℃下搅拌10分钟。将混合物浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(60.0mg,91%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=194.2。

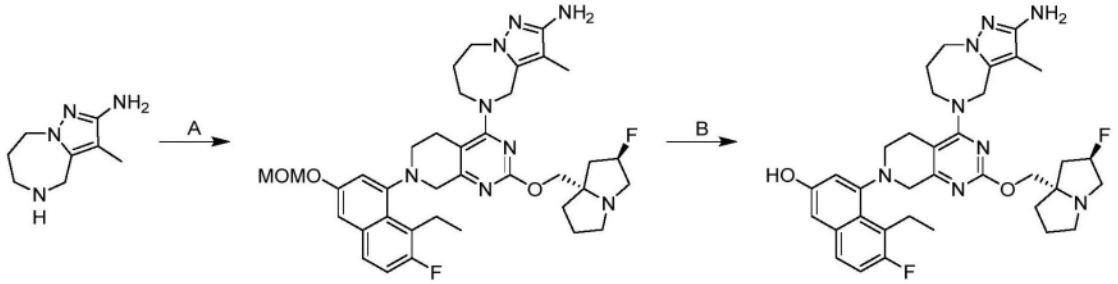
[0240] 步骤B.5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-7,8-二氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(1H,4H,6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-醇:向7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(180mg,1.0当量)、N,N-二乙基丙烷-2-胺(35.7mg,1.0当量)和4Å分子筛(20mg,1.0当量)在DMF(0.3mL)中的混合物中添加1-(氧杂环丁烷-3-基)-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓(30mg,0.56当量)。将反应在N2气氛下在40℃下搅拌12小时。将混合物用水(40mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并通过制备型HPLC[waters Xbridge150×25mm×5μm;A:水(10mM NH_4HCO_3),B:ACN,B%:46%-76%,经8min]纯化,以得到呈粉色固体的标题化合物(13.2mg,7%产率)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.65(d,J=3.2Hz,1H),7.58-7.44(m,1H),7.22-7.07(m,1H),7.03-6.86(m,2H),5.42(quin,J=6.8Hz,1H),5.36-5.17(m,1H),5.00(br dd,J=4.8,7.2Hz,

4H),4.97-4.93(m,2H),4.82-4.66(m,3H),4.26-4.15(m,1H),4.08-3.96(m,3H),3.73-3.64(m,1H),3.51-3.46(m,1H),3.23(br s,2H),3.20-3.09(m,3H),3.06-2.93(m,3H),2.78-2.68(m,1H),2.23-2.03(m,4H),2.02-1.80(m,4H),1.16-1.01(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=672.4。

实例244



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

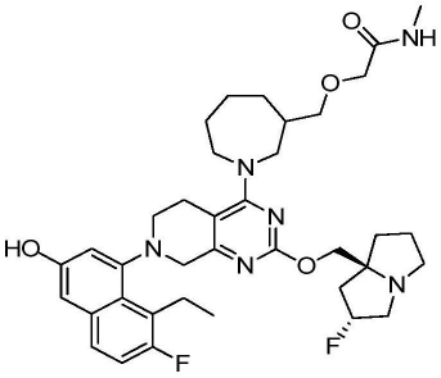


[0241] 步骤A.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:向3-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(105mg,2.0当量,HCl)在DMF(5mL)中的溶液中添加N,N-二乙基丙烷-2-胺(167mg,5.0当量)和7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(180mg,1.0当量)。将混合物在40℃下搅拌14小时。将混合物用水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相HPLC(C18,0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(150mg,65%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=689.3。

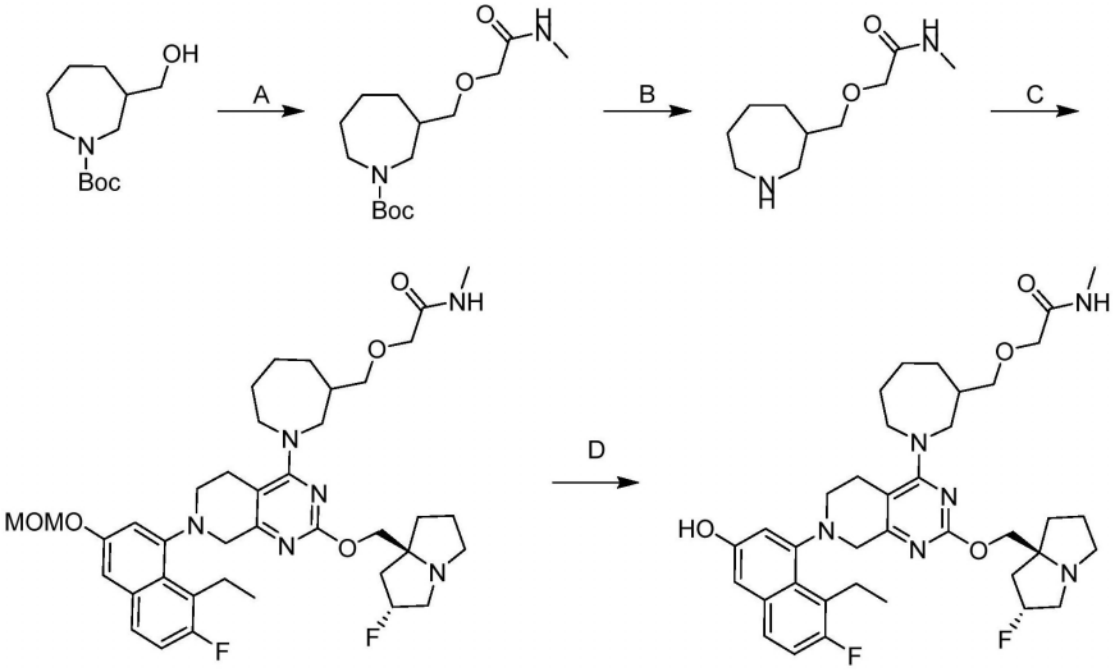
[0242] 步骤B.4-(4-(2-氨基-3-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇:在0℃下向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(19mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M,2mL,290当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC(Phenomenex Luna C18 150×25mm×10μm;流动

相:A:水(FA),B:ACN;B%:15%至45%,经10min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(5.01mg,26%产率,FA盐);1HNMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.52(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),7.02-6.93(m,2H),5.53-5.30(m,1H),4.69-4.56(m,2H),4.32-4.13(m,4H),4.12-3.98(m,2H),3.95-3.83(m,1H),3.71-3.61(m,1H),3.59-3.47(m,3H),3.46-3.37(m,2H),3.25-3.11(m,3H),2.78-2.65(m,1H),2.50-2.31(m,2H),2.29-1.97(m,7H),1.97-1.90(m,3H),1.10(t,J=6.8Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=645.5。

实例245



2-((1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氮杂环庚烷-3-基)甲氧基)-N-甲基乙酰胺



[0243] 步骤A:3-((2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)甲基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下向3-(羟基甲基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(300mg,1.0当量)在THF(5.0mL)中的溶液中缓慢添加NaH(157mg,60%纯度,3.0当量)。将混合物在0℃下搅拌1小时。然后在0℃下滴加2-溴-N-甲基-乙酰胺(238mg,1.2当量)。将所得混合物在25℃下搅拌5小时。将反应在0℃下用水(20mL)淬灭并用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以给出残余物。将残余物通过柱色谱法[SiO2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1]纯化,以得到

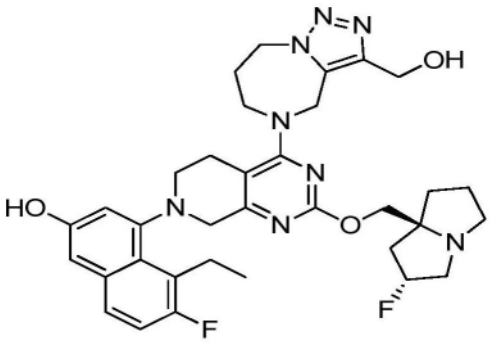
呈黄色油状物的标题化合物(200mg,51%产率)。

[0244] 步骤B:2-(氮杂环庚烷-3-基甲氧基)-N-甲基乙酰胺:向3-((2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)甲基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,1当量)在EtOAc(1.0mL)中的溶液中添加HCl/EtOAc(1.0mL,4.0M,6.0当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应浓缩,以得到标题化合物(60mg,90%产率)。

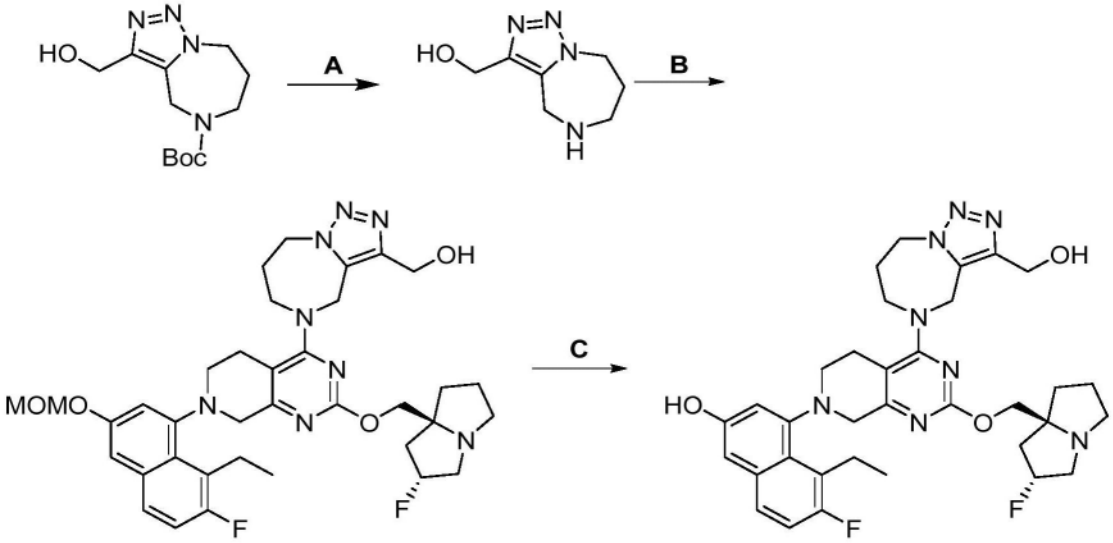
[0245] 步骤C:2-((1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氮杂环庚烷-3-基)甲氧基)-N-甲基乙酰胺:向2-(氮杂环庚烷-3-基甲氧基)-N-甲基乙酰胺(57mg,4.0当量)在DMF(2.0mL)中的溶液中添加N,N-二乙基丙烷-2-胺(93.0mg,10当量)和7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(50.0mg,1.0当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将反应用水(30mL)稀释,并用乙酸乙酯(40mL)萃取。将有机相经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型TLC[DCM/MeOH=10/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(40mg,60%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=723.3

[0246] 步骤D:2-((1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氮杂环庚烷-3-基)甲氧基)-N-甲基乙酰胺:向2-((1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氮杂环庚烷-3-基)甲氧基)-N-甲基乙酰胺(40.0mg,1.0当量)在MeCN(1.0mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(1.0mL,4.0M,10当量)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将反应浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex C18 75×30mm×3μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:18%-48%,7分钟]和制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:48%-78%,9分钟]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(12.4mg,32%产率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.70(d,J=7.0Hz,1H),7.58(br d,J=6.2Hz,2H),7.23(t,J=9.2Hz,1H),7.02-6.97(m,2H),5.46-5.22(m,1H),4.03(br s,3H),3.84(br d,J=6.6Hz,4H),3.58(br d,J=17.6Hz,2H),3.38(br s,2H),3.21-3.06(m,5H),2.91(br s,1H),2.75-2.65(m,1H),2.60(dd,J=2.0,4.6Hz,3H),2.39-1.60(m,13H),1.54-1.20(m,3H),1.07-1.01(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=679.2。

实例246



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



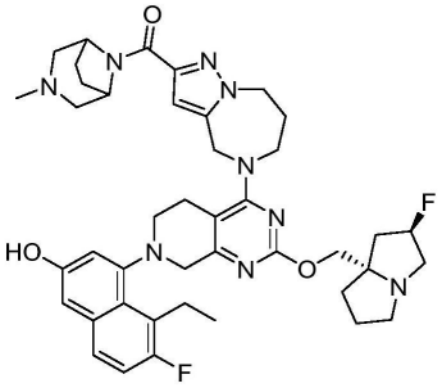
[0247] 步骤A.(5,6,7,8-四氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-基)甲醇:向3-(羟基甲基)-7,8-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(220mg,1.0当量)在MeCN(1mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(2mL,9.8当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(240mg,粗品,HCl),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0248] 步骤B.(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-基)甲醇:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(80.0mg,1.0当量)和(5,6,7,8-四氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-基)甲醇(38.7mg,2.0当量)在DMF(0.5mL)中的混合物中添加N,N-二乙基丙烷-2-胺(149mg,10当量)和4Å分子筛(10mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(70.0mg,87%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=691.4。

[0249] 步骤C.5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(3-(羟基甲基)-7,8-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-醇:将(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-基)甲醇(50.0mg,1.0当量)在HCl·二噁烷(0.5mL,4M,30当量)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并用NaHCO3碱化至pH=7并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以给出残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:15%-45%,10min)纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(30mg,63%产率,0.53FA)。1H NMR(400MHz,乙酸-d4)δ=7.53(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.17(t,J=9.2Hz,1H),7.11-7.01(m,2H),5.69-5.45(m,1H),5.27-4.99(m,2H),4.94-4.78(m,3H),4.78-4.59(m,2H),4.51(br dd,J=12.0,14.0Hz,1H),4.33-4.14(m,3H),4.13-3.95(m,2H),3.88(br dd,J=7.6,18.4Hz,1H),3.76

(br t,J＝16.0Hz,1H),3.54-3.33(m,4H),3.30-3.13(m,2H),2.85-2.62(m,2H),2.57-2.41(m,2H),2.27(br s,5H),1.14(br t,J＝7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝647.4。

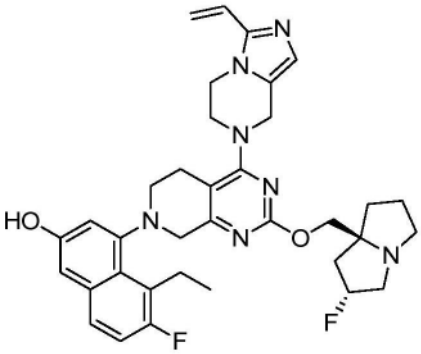
实例247



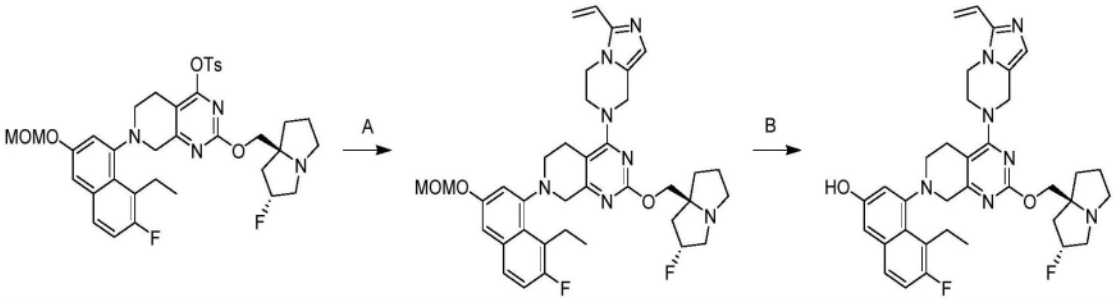
(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮

[0250] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得了呈橙色固体(FA盐)的标题化合物。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ＝7.56(dd,J＝6.0,8.8Hz,1H),7.23(t,J＝9.6Hz,1H),6.98(s,2H),6.59(s,1H),5.38-5.18(m,1H),5.11(br s,1H),5.00(br dd,J＝10.4,15.6Hz,1H),4.82-4.67(m,1H),4.54(br d,J＝6.0Hz,1H),4.47(br d,J＝5.2Hz,2H),4.26-4.11(m,1H),4.05-3.88(m,2H),3.87-3.77(m,2H),3.56(br d,J＝17.6Hz,1H),3.47-3.39(m,1H),3.29-3.03(m,7H),2.93-2.82(m,1H),2.72-2.61(m,3H),2.20-2.03(m,8H),2.00-1.63(m,9H),1.08-0.98(m,3H);19F NMR(400 MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ＝-121.048,-171.962;LCMS(ESI,M+1):m/z＝768.5。

实例248



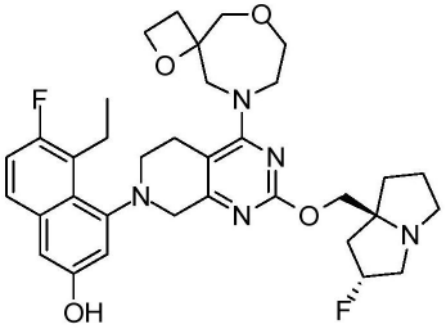
5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(3-乙烯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-醇



[0251] 步骤A.7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(3-乙烯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(44.9mg,1.0当量)和3-乙烯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪(60.0mg,5.0当量,HCl)在DMF(1.0mL)中的混合物中添加N,N-二乙基丙烷-2-胺(83.5mg,10当量)和4Å分子筛(10.0mg)。将反应在50℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相HPLC(0.1%FA条件)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(27.0mg,62%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=672.4。

[0252] 步骤B.5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(3-乙烯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-醇:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(3-乙烯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(27.0mg,1.0当量)在MeOH(0.3mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,0.5mL,50当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物在减压下浓缩以去除溶剂。向残余物中添加饱和NaHCO3水溶液以调节pH约7并用乙酸乙酯(2×3mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC(柱:Welch Ultimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:10%-40%,10min)纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(7.30mg,26%产率)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.57-7.46(m,1H),7.15(br t,J=9.6Hz,1H),6.99(br d,J=5.2Hz,2H),6.90(s,1H),6.71(dd,J=11.2,17.6Hz,1H),6.04(d,J=17.6Hz,1H),5.57-5.33(m,2H),4.83-4.75(m,2H),4.43-4.19(m,5H),4.13(br d,J=17.6Hz,1H),3.89-3.78(m,1H),3.72(br d,J=17.6Hz,1H),3.58(br d,J=18.4Hz,4H),3.38(br d,J=4.8Hz,2H),3.24(br d,J=8.4Hz,3H),2.77(br d,J=12.4Hz,1H),2.55-2.34(m,2H),2.32-2.13(m,3H),2.10-1.98(m,1H),1.12(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=628.5。

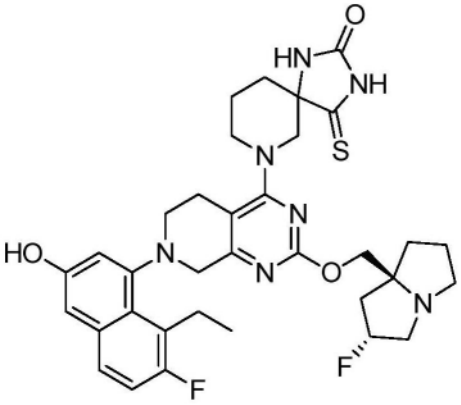
实例249



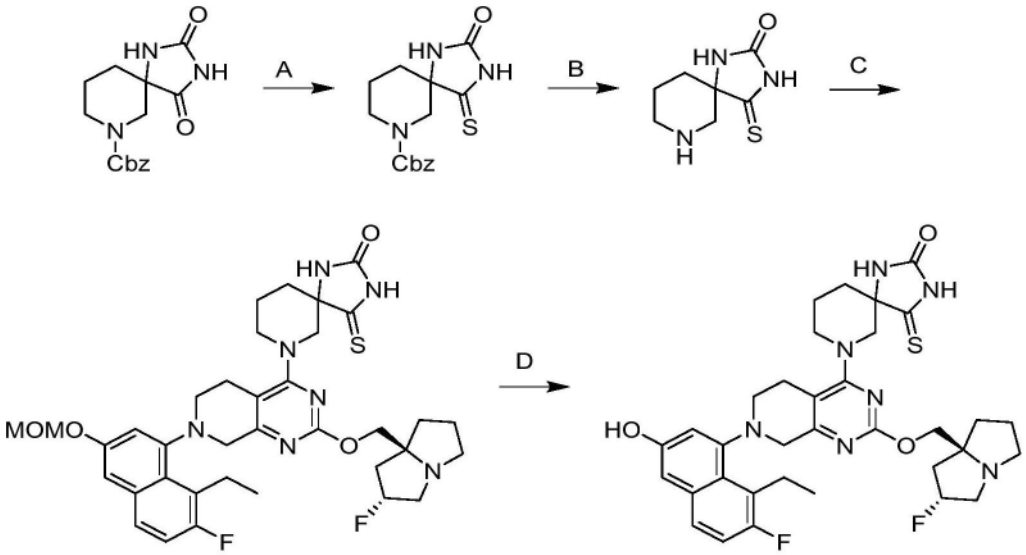
5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1,6-二氧杂-9-氮杂螺[3.6]癸烷-9-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-醇

[0253] 根据实例248合成,除了在步骤C中使用TFA代替HCl。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.54(s,1H),7.50(dd,J=5.9,8.8Hz,1H),7.13(t,J=9.2Hz,1H),7.01-6.93(m,2H),5.37-5.19(m,1H),4.59(br s,2H),4.52-4.42(m,2H),4.17-3.96(m,6H),3.95-3.74(m,4H),3.70-3.45(m,3H),3.42-3.34(m,2H),3.26-3.21(m,2H),3.17(br s,1H),3.05-2.96(m,1H),2.71-2.61(m,1H),2.59-2.48(m,1H),2.34-2.15(m,2H),2.14-2.05(m,1H),2.02-1.93(m,2H),1.89-1.78(m,1H),1.12-1.03(m,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=622.5。

实例250



7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-4-硫代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮

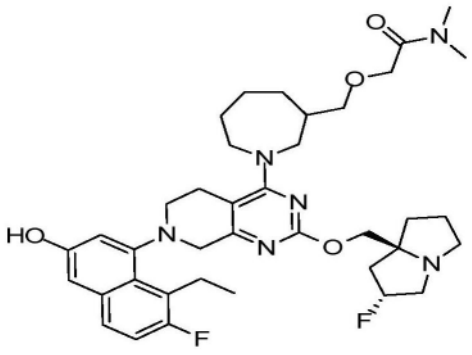


[0254] 步骤A.2-氧代-4-硫代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯:向2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯(1.00 g,1.0当量)在THF(10mL)中的溶液中添加劳森试剂(4.00 g,3.0当量)。将反应在60℃下搅拌6小时。完成后,将反应在减压下浓缩以去除溶剂。向残余物中添加MeOH(30mL)并过滤,以给出滤饼。将滤饼用EtOAc(30mL)洗涤,以得到呈白色固体的标题化合物(360mg,34%产率);1H NMR(400 MHz,DMSO-d6)δ=12.54(br s,1H),10.73(s,1H),9.25(br s,1H),8.70-8.35(m,1H),7.59-7.10(m,5H),5.06(br s,2H),4.17-3.63(m,2H),3.27-2.71(m,2H),2.15-1.88(m,1H),1.83-1.50(m,3H)。

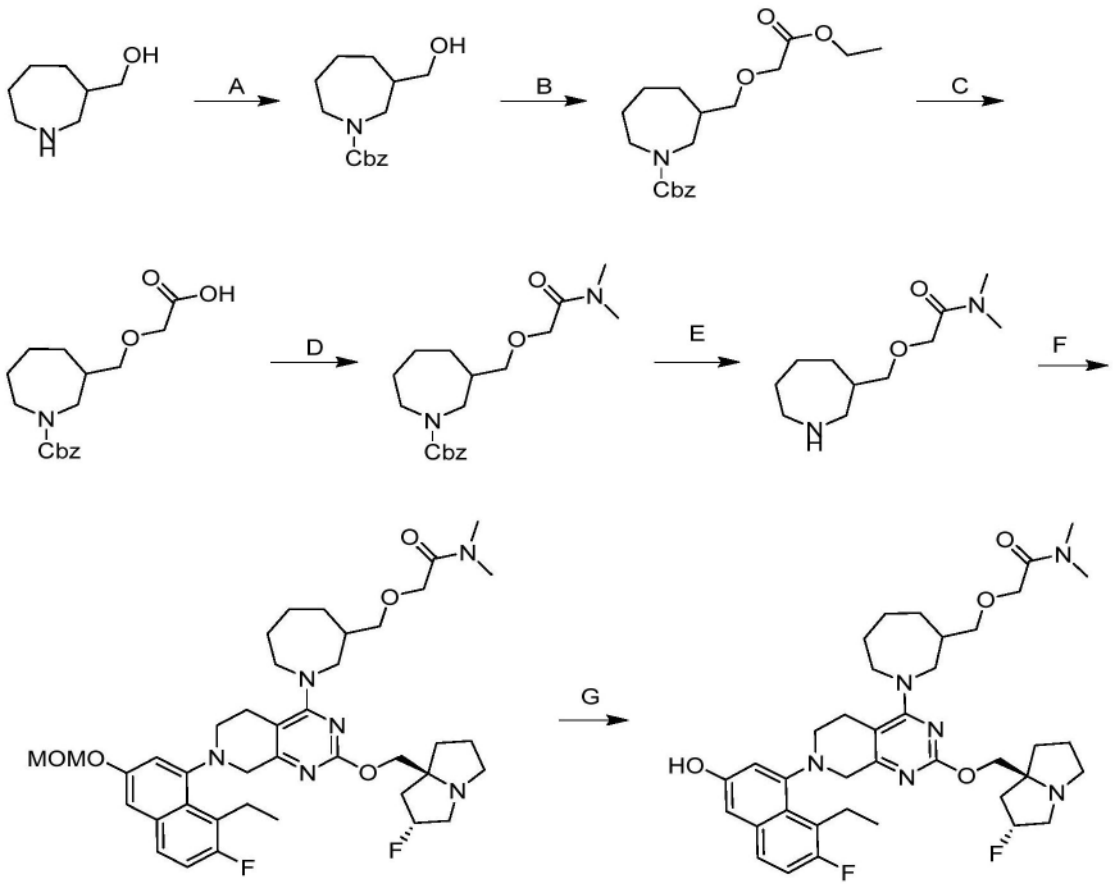
[0255] 步骤B.4-硫代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮:在0℃下向2-氧代-4-硫代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯(400mg,1.0当量)在DCM(4mL)中的溶液中添加三甲基碘硅烷(1.47g,5.9当量)。将反应在0℃-20℃下搅拌0.5小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用DCM(10×10mL)洗涤。将水相冻干,以得到呈黄色固体的标题化合物(400mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=186.0。

[0256] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.52(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),7.03-6.92(m,2H),5.52-5.32(m,1H),4.45-4.22(m,4H),4.18-4.05(m,2H),3.71-3.58(m,2H),3.56-3.38(m,5H),3.22-3.14(m,3H),3.07-2.93(m,1H),2.84-2.68(m,1H),2.40-2.23(m,3H),2.19-2.10(m,2H),2.09-1.98(m,2H),1.95-1.77(m,3H),1.17-1.05(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=664.6。

实例251



2-((1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氮杂环庚烷-3-基)甲氧基)-N,N-二甲基乙酰胺



[0257] 步骤A.3-(羟基甲基)氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:在0℃下向氮杂环庚烷-3-基甲醇(4.00g,1.0当量)和K2CO3(12.8g,3.0当量)在THF(40mL)和水(20mL)中的混合物中滴加CbzCl(10.5g,2.0当量),将反应在0℃-10℃下搅拌17小时。将混合物用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过柱色谱法纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(7g,55%产率)。

[0258] 步骤B.3-[(2-乙氧基-2-氧代-乙氧基)甲基]氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:向3-(羟基甲基)氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(1.00g,1.0当量)在THF(15mL)中的溶液中添加NaH(303mg,60%纯度,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时,并且然后添加2-溴乙酸乙酯(761mg,1.2当量)。将反应在15℃下搅拌6小时。将混合物在0℃下用水(50mL)淬灭,并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至2/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(630mg,17%产率)。

[0259] 步骤C.2-[(1-苄氧基羰基氮杂环庚烷-3-基)甲氧基]乙酸:将3-[(2-乙氧基-2-氧代-乙氧基)甲基]氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(500mg,1.0当量)在LiOH溶液(2M,10.00mL,13.9当量)中的混合物在15℃下搅拌1小时。将混合物用HCl(1M,20mL)酸化并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(560mg,84%产率)。

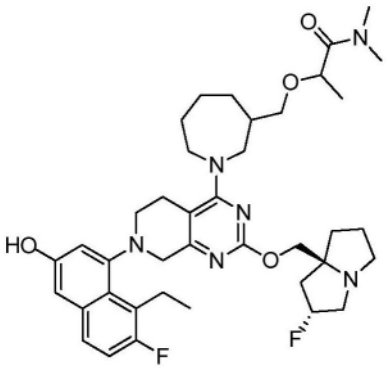
[0260] 步骤D 3-[[2-(二甲基氨基)-2-氧代-乙氧基]甲基]氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:将

2-[(1-苄氧基羰基氮杂环庚烷-3-基)甲氧基]乙酸(165mg,1.0当量)、N,N-二乙基丙烷-2-胺(199mg,3.0当量)和HATU(292mg,1.5当量)在DCM(2mL)中的混合物在30℃下搅拌2小时,并且然后添加二甲胺盐酸盐(50.2mg,1.2当量)。将反应在30℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(560mg,84%产率)。

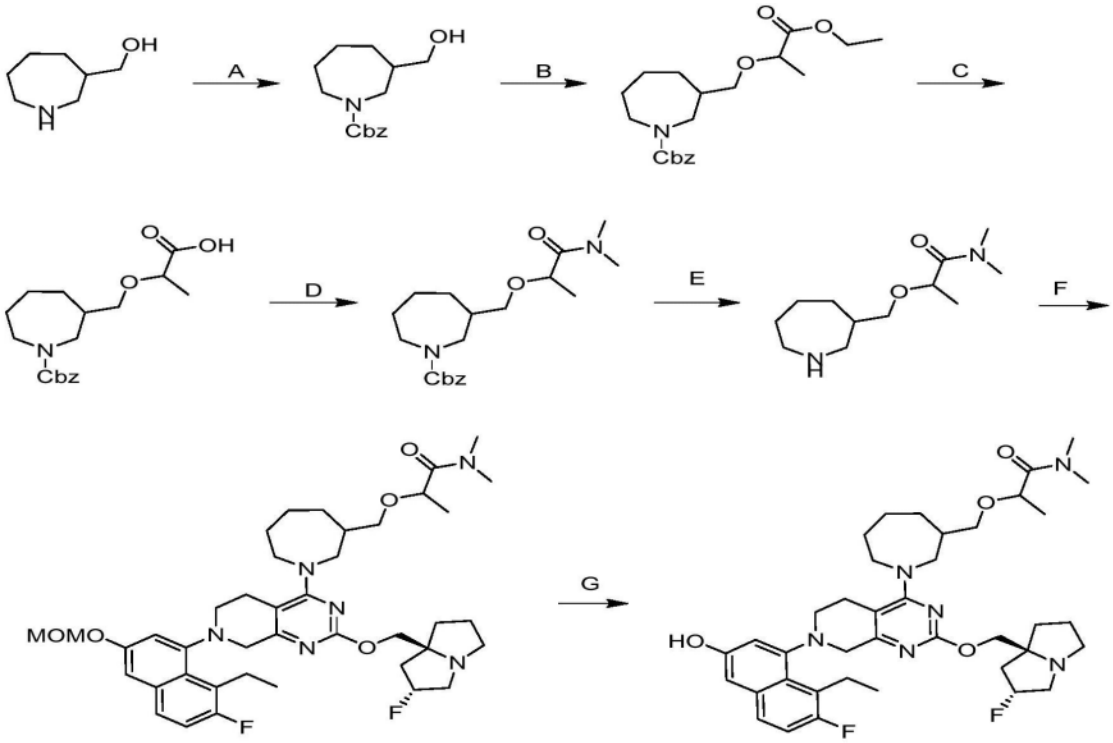
[0261] 步骤E 2-(氮杂环庚烷-3-基甲氧基)-N,N-二甲基-乙酰胺:将3-[[2-(二甲基氨基)-2-氧代-乙氧基]甲基]氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(180mg,1.0当量)和Pd/C(15mg,60%纯度,0.1当量)在MeOH(5mL)中的混合物在H2气氛(15Psi)下在20℃下搅拌2小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(200mg,54%产率)。

[0262] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈棕色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.68(br d,J=4.4Hz,1H),7.59(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.23(t,J=9.6Hz,1H),6.98(d,J=4.0Hz,2H),5.33-5.14(m,1H),4.10(br d,J=4.4Hz,3H),3.98-3.74(m,4H),3.69-3.44(m,2H),3.30(s,6H),3.13-3.01(m,4H),2.97(br s,1H),2.90(d,J=7.6Hz,3H),2.78(d,J=3.6Hz,4H),2.67(br s,1H),2.33(s,1H),2.12-1.90(m,4H),1.84-1.62(m,6H),1.35-1.23(m,2H),1.03(q,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=693.3。

实例252

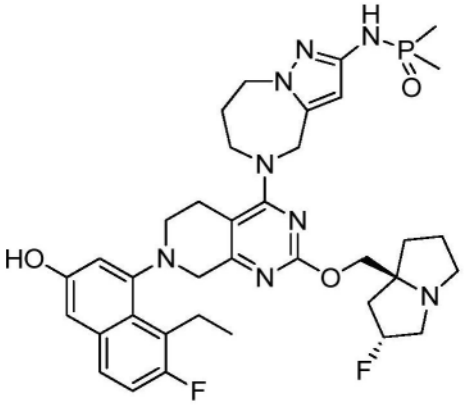


2-((1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氮杂环庚烷-3-基)甲氧基)-N,N-二甲基丙酰胺

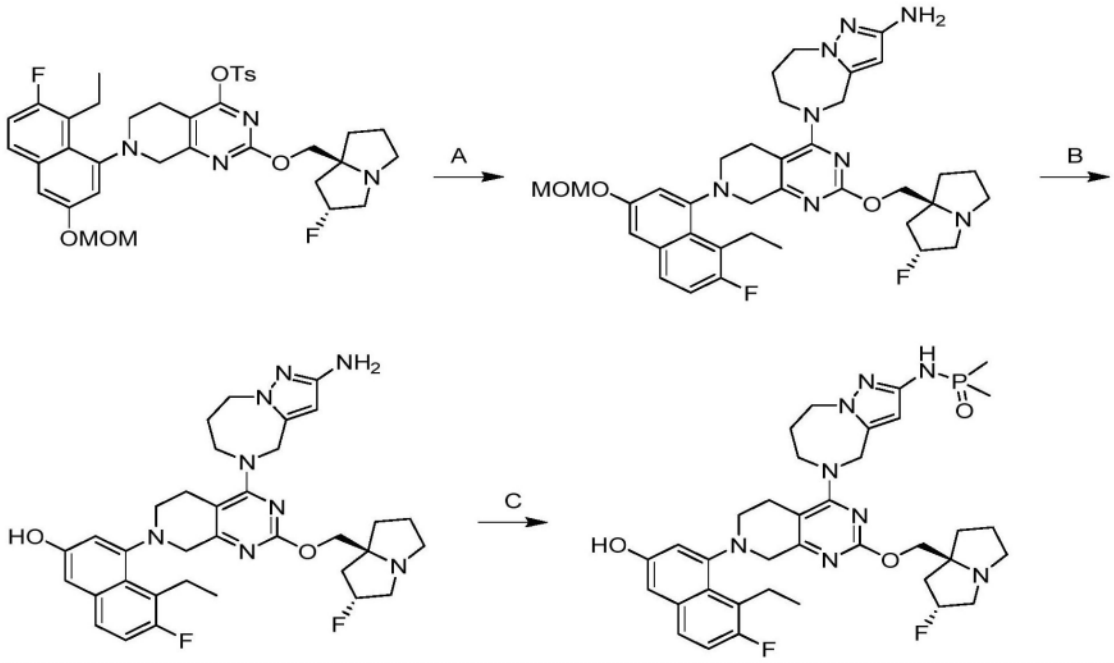


[0263] 根据实例251合成。获得呈白色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.50(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.13(t,J=9.2Hz,1H),7.02-6.89(m,2H),5.43-5.10(m,1H),4.49-3.95(m,6H),3.75-3.57(m,1H),3.56-3.32(m,5H),3.30-3.13(m,7H),3.10(dd,J=1.2,6.0Hz,3H),3.03-2.96(m,1H),2.94-2.88(m,3H),2.85-2.66(m,1H),2.39-2.25(m,1H),2.23-1.63(m,10H),1.42(br dd,J=5.6,8.8Hz,2H),1.34-1.26(m,3H),1.17-1.03(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=707.5。

实例253



N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-P,P-二甲基膦酰胺



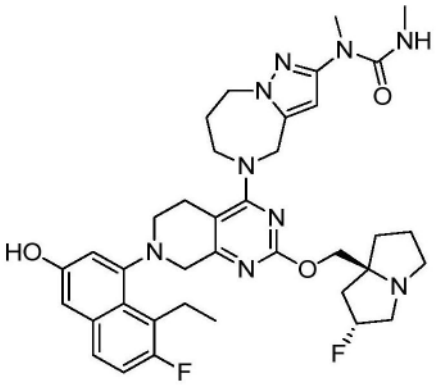
[0264] 步骤A.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(7.50g,1.0当量)和5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(2.46g,1.5当量)在DMF(5.0mL)中的混合物中添加N,N-二乙基丙烷-2-胺(8.37g,6.0当量)和4Å分子筛(2.00g)。将反应在40℃下搅拌6小时。将混合物用水(20mL)稀释,并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(7.20g,98%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=675.6。

[0265] 步骤B.4-(4-(2-氨基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(100mg,1.0当量)在ACN(0.5mL)中的混合物中添加HCl·MeOH(1.0mL,27当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈橙色固体的标题化合物(78mg,83%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=631.4。

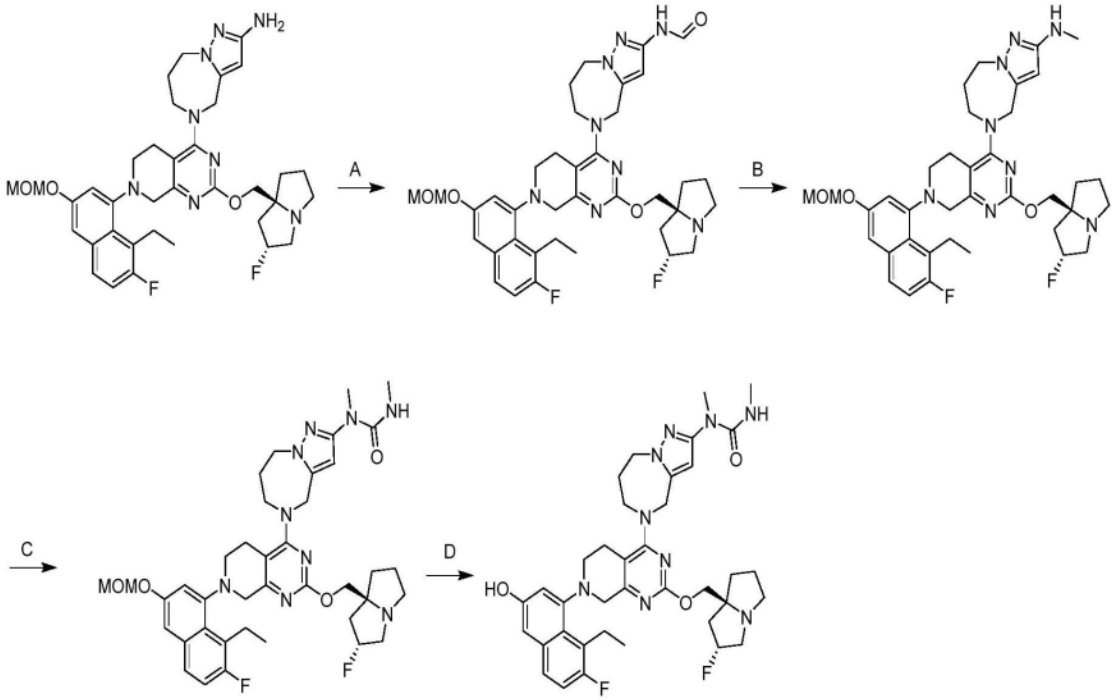
[0266] 步骤C.N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-P,P-二甲基膦酰胺:向4-(4-(2-氨基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇(78.0mg,1.0当量)在吡啶(784mg,80当量)中的混合物中添加二甲基膦酰氯(34.8mg,2.5当量)和THF(0.8mL)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC[Phenomenex C18 150×25mm×10μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN;B%:28%-58%,经8min]纯化并冻干,以得到呈灰白色固体的标题

化合物(5.59mg,7.3%产率)。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=9.73(br s,1H),7.66-7.54(m,1H),7.39(d,J=7.2Hz,1H),7.24(t,J=9.6Hz,1H),7.06-6.91(m,2H),5.68(s,1H),5.35-5.16(m,1H),4.87(br d,J=16.4Hz,1H),4.61(br d,J=16.0Hz,1H),4.26(br d,J=4.8Hz,2H),4.05(br dd,J=2.8,13.2Hz,1H),3.96-3.72(m,4H),3.62(br d,J=17.6Hz,1H),3.14-2.95(m,6H),2.84-2.76(m,1H),2.70-2.57(m,2H),2.20-2.06(m,2H),2.05-1.88(m,4H),1.87-1.79(m,1H),1.78-1.69(m,2H),1.48(d,J=14.4Hz,6H),1.08(t,J=7.2Hz,3H);19F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=-121.333,-171.984;LCMS(ESI,M+1):m/z=707.5。

实例254



1-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-1,3-二甲脲



[0267] 步骤A.N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酰胺:向含有5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢

吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(1.00g,1.0当量)的烧瓶中添加甲酸乙酯(2.76g,25.2当量)和甲酰胺(3.39g,50.8当量)。将反应在90℃下搅拌5小时。将混合物浓缩并用H_2O(50mL)研磨,以得到呈黄色固体的标题化合物(0.80g,77%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=703.4。

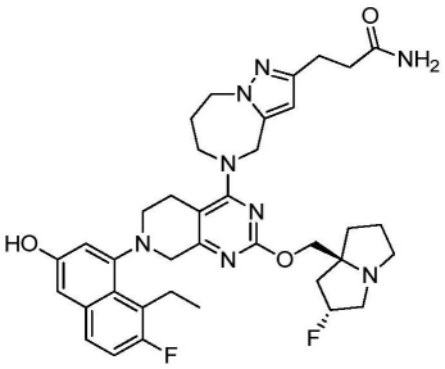
[0268] 步骤B.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:在0℃下在氮气下向N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酰胺(0.30g,1.0当量)在THF(3.0mL)中的混合物中添加DIBAL-H(1M,1.28mL,3.0当量)。将反应在-78℃下搅拌3小时。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(10mL)稀释,并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(0.10g,34%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=689.2。

[0269] 步骤C.1-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-1,3-二甲脲:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(100mg,1.0当量)在THF(0.5mL)中的混合物中添加吡啶(490mg,42.7当量)和甲基氨基甲酰氯(33.9mg,2.5当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(100mg,89%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=746.7。

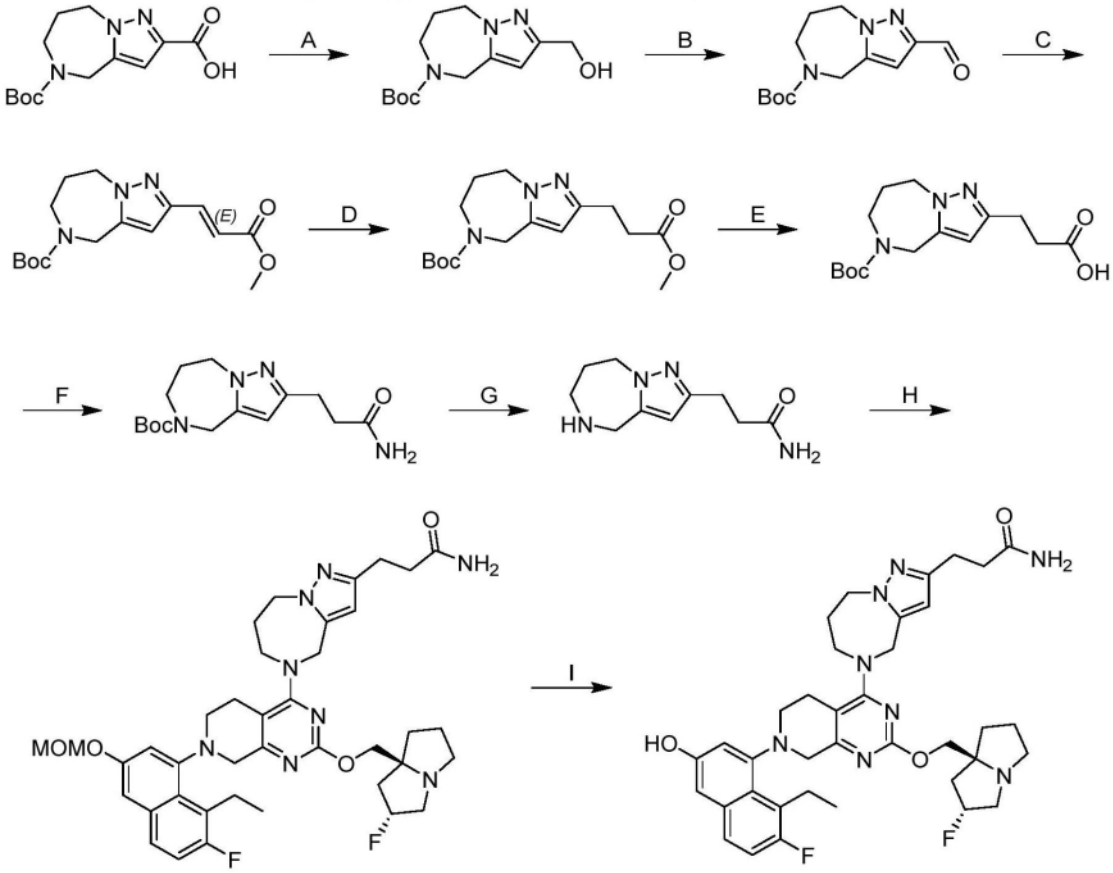
[0270] 步骤D.1-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-1,3-二甲脲:向1-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-1,3-二甲脲(90.0mg,1.0当量)在ACN(220μL)中的混合物中添加HCl·MeOH(4M,452μL,15当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,溶解在甲醇(1mL)中,用固体NaHCO3中和,过滤,通过制备型HPLC[Phenomenex luna 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:19%-49%,经10min]纯化并冻干,以给出残余物。将残余物在20℃下用乙腈(2mL)研磨15分钟,通过制备型HPLC[Welch Ultimate C18 150×25mm×5μm;A:水(FA),B:ACN;B%:18%-48%,经10min]纯化并冻干,以得到呈灰白色固体的标题化合物(11.8mg,14%产率,0.24当量,FA)。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=9.79-9.62(m,1H),7.87-7.77(m,1H),7.61-7.55(m,1H),7.28-7.18(m,1H),7.02-6.95(m,2H),6.07-6.00(m,1H),5.34-5.11(m,1H),4.96-4.83(m,1H),4.77-4.65(m,1H),4.41-4.29(m,2H),4.12-4.00(m,1H),3.94-3.76(m,4H),3.65-3.57(m,1H),3.18-3.08(m,6H),3.07-2.90(m,4H),2.84-2.76(m,1H),2.74-2.64(m,4H),2.45-2.35(m,1H),2.24-2.11(m,1H),2.09-2.01(m,1H),2.00-1.88(m,3H),1.86-1.77(m,

1H),1.77-1.62(m,2H),1.10-1.00(m,3H);19F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=-121.341,-172.090;LCMS(ESI,M+1):m/z=702.5。

实例255



3-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)丙酰胺



[0271] 步骤A.2-(羟基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下在N2下,向5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(8.5g,1.0当量)在THF(150mL)中的溶液中添加BH3·THF(1.0M,121mL,4.0当量)。将反应在N2气氛下在60℃下搅拌12小时。将反应在0℃下用MeOH(200mL)淬灭。将混合物浓缩并通过制备型HPLC(柱:120g Flash Column WelchUltimate XB_C1820-40μm;120A;流动相MeCN/H_2O;流速85mL/min;梯度B%5%-40%20min;40%5min)纯化,以得到呈

无色油状物的标题化合物(5.7g,70.6%产率,N/A纯度)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=8.13(s,1H),6.06(s,1H),4.92(br s,1H),4.50-4.23(m,6H),3.62(br s,2H),1.71(br s,2H),1.34(br s,9H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=268.2。

[0272] 步骤B.2-甲酰基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(羟基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(1.0g,1.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中添加戴斯-马丁试剂(2.38g,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物过滤并通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(800mg,80.6%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=266.2。

[0273] 步骤C.(E)-2-(3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(659mg,1.2当量)在THF(10.0mL)中的溶液中添加NaH(181mg,60%纯度,1.5当量),并将混合物在0℃下搅拌0.5小时,在0℃下添加2-甲酰基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(800mg,3.02mmol,1.0当量)。将反应在25℃下搅拌2.5小时。将混合物在0℃下用NH_4Cl水溶液(50mL)淬灭,并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(700mg,72.2%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=322.1

[0274] 步骤D.2-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在N2气氛下向(E)-2-(3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(700mg,1.0当量)在EtOH(10.0mL)中的溶液中添加Pd/C(100mg,10%纯度)。将悬浮液脱气并且用H2吹扫3次。将反应在H2(15Psi)下在20℃下搅拌1小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(600mg,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=324.3

[0275] 步骤E.3-(5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)丙酸:向2-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(600mg,1.0当量)在MeOH(10.0mL)和水(2.0mL)中的溶液中添加NaOH(223mg,3.0当量)。将反应在60℃下搅拌2小时。将混合物在20℃下用柠檬酸(2M,10mL)淬灭,并且然后用二氯甲烷(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(700mg,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=310.3

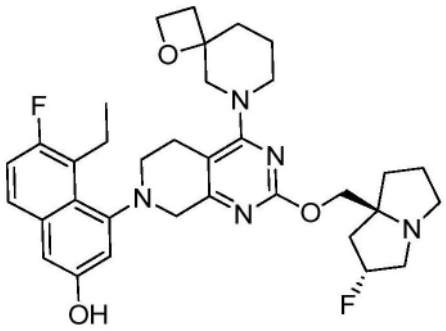
[0276] 步骤F.2-(3-氨基-3-氧代丙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向3-(5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)丙酸(300mg,1.0当量)在THF(6.0mL)中的溶液中添加HATU(553mg,1.5当量)、N,N-二乙基丙烷-2-胺(376mg,3.0当量)和NH_4Cl(77.8mg,1.5当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将反应用水(20mL)稀释,并用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×40mm×15μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:15%-45%,10分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(100mg,33%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=309.1

[0277] 步骤G.3-(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)丙酰胺:向2-(3-氨基-3-氧代丙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯

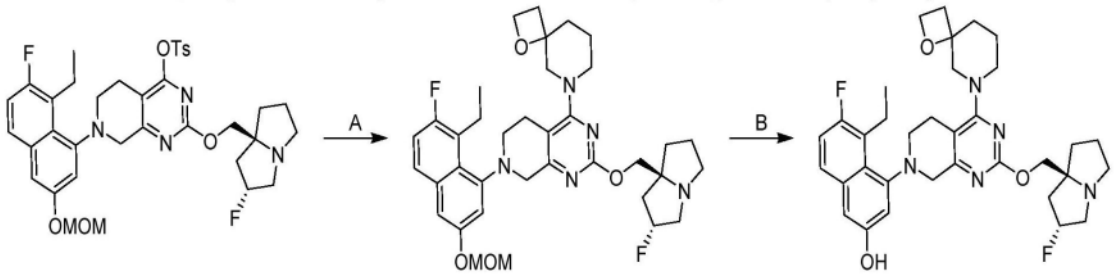
(500mg,1.0当量)在DCM(2.0mL)中的溶液中添加TFA(2.00mL)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将反应浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(300mg,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=209.1

[0278] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.53(s,1H),7.51(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),7.03-6.92(m,2H),6.07(s,1H),5.41-5.21(m,1H),4.78-4.74(m,1H),4.41(br s,2H),4.21-4.16(m,1H),4.13-4.09(m,2H),4.08-3.95(m,2H),3.70(br d,J=18.0Hz,1H),3.50(br s,1H),3.44-3.34(m,3H),3.28(br s,1H),3.17(br d,J=8.4Hz,2H),3.07(br d,J=5.6Hz,1H),2.87-2.81(m,2H),2.70(br d,J=12.8Hz,1H),2.51(t,J=7.6Hz,2H),1.99(br d,J=6.4Hz,8H),1.96-1.85(m,1H),1.12(br t,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=687.5。

实例256

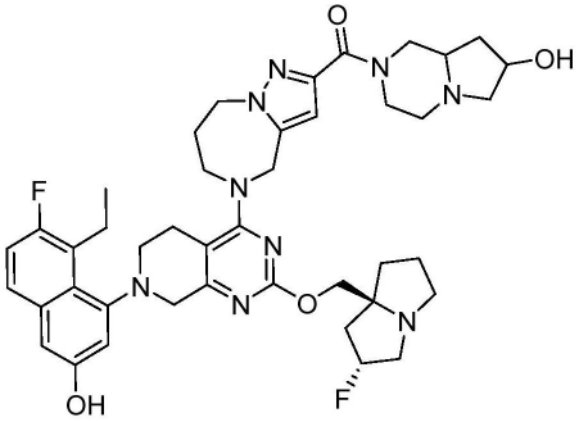


5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-醇

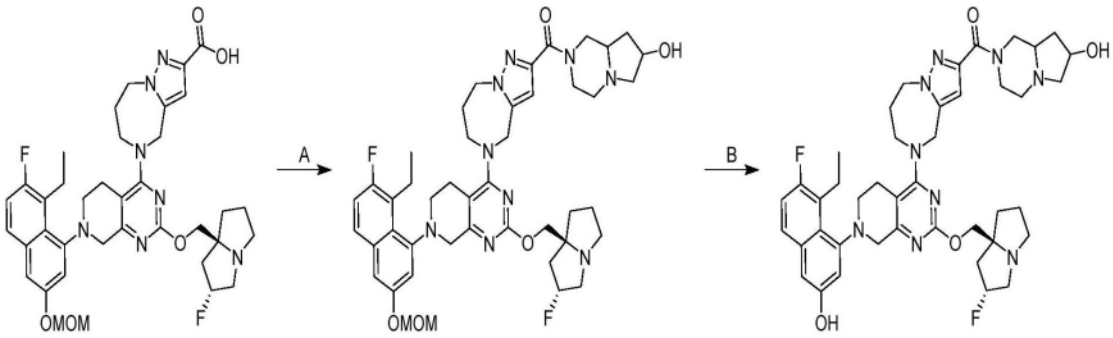


[0279] 根据实例248合成,除了在最后一步中使用TFA代替HCl。获得呈黄色固体的标题化合物。LCMS(ESI,M+1):m/z=606.5

实例257

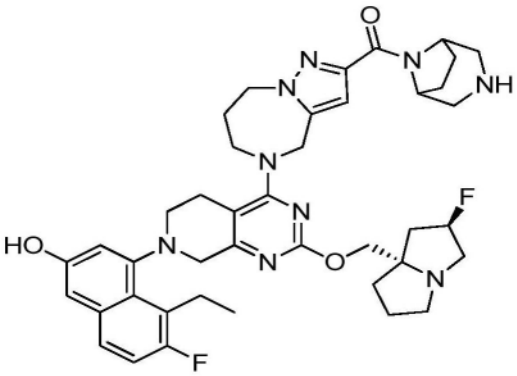


(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(7-羟基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲酮



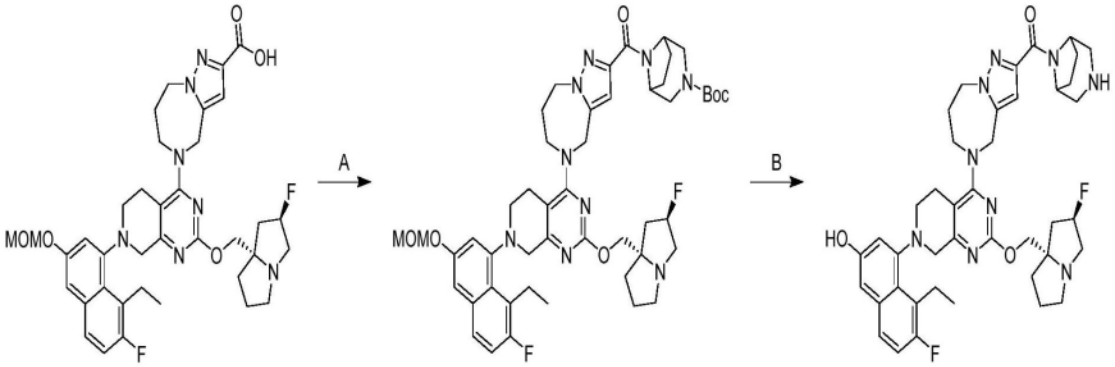
[0280] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈黄色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=8.8,5.6Hz,1H)7.14(t,J=9.2Hz,1H)6.96(s,2H)6.58-6.60(m,1H)5.17-5.35(m,1H)5.00(br d,J=16.8Hz,1H)4.77-4.84(m,1H)4.71(br s,1H)4.59(br s,1H)4.53(br d,J=5.2Hz,2H)4.34(br s,1H)3.99-4.14(m,4H)3.62-3.71(m,1H)3.50(br d,J=17.6Hz,1H)3.35-3.45(m,3H)3.13-3.26(m,5H)3.08(br s,1H)2.94-3.03(m,3H)2.72(br d,J=13.2Hz,H)2.23-2.41(m,4H)2.12-2.22(m,3H)2.07(br d,J=9.2Hz,3H)1.82-2.01(m,4H)1.10(br t,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=784.4。

实例258



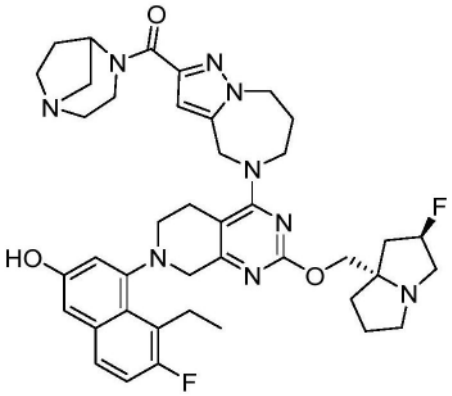
3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-

基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

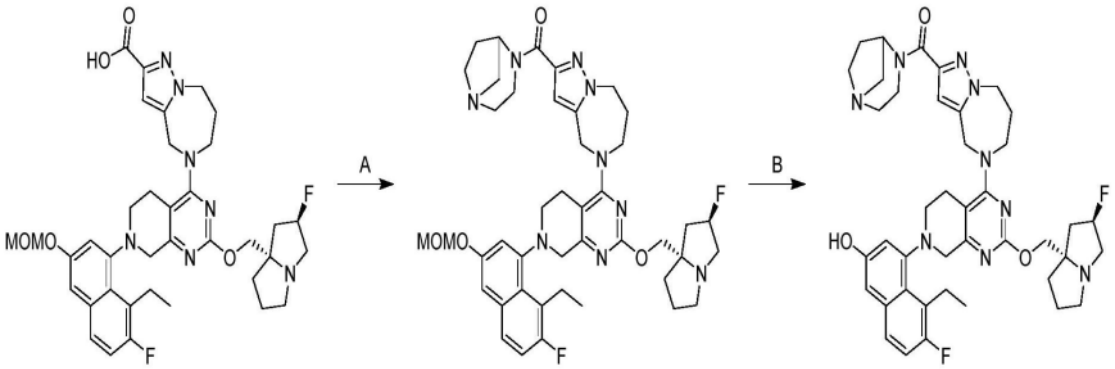


[0281] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.55-7.48(m,1H),7.19-7.10(m,1H),7.00-6.93(m,2H),6.77-6.69(m,1H),5.53-5.28(m,2H),5.04-4.90(m,2H),4.64-4.47(m,3H),4.36-4.16(m,3H),4.13-4.00(m,2H),3.72-3.63(m,1H),3.62-3.46(m,4H),3.45-3.35(m,2H),3.22-3.03(m,4H),3.01-2.92(m,2H),2.80-2.70(m,1H),2.56-2.33(m,2H),2.33-2.09(m,5H),2.09-1.86(m,6H),1.16-1.05(m,3H);19F NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=-122.917,-173.733;LCMS(ESI,M+1):m/z=754.3。

实例259



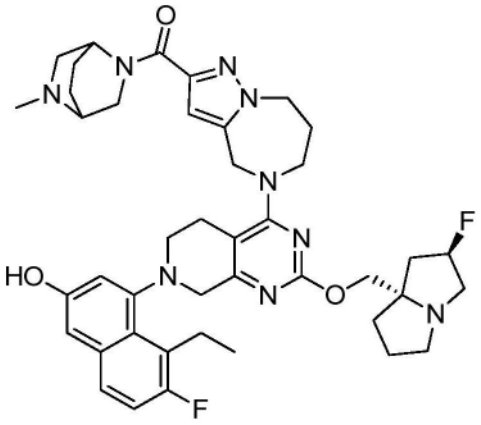
(1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-4-基)(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



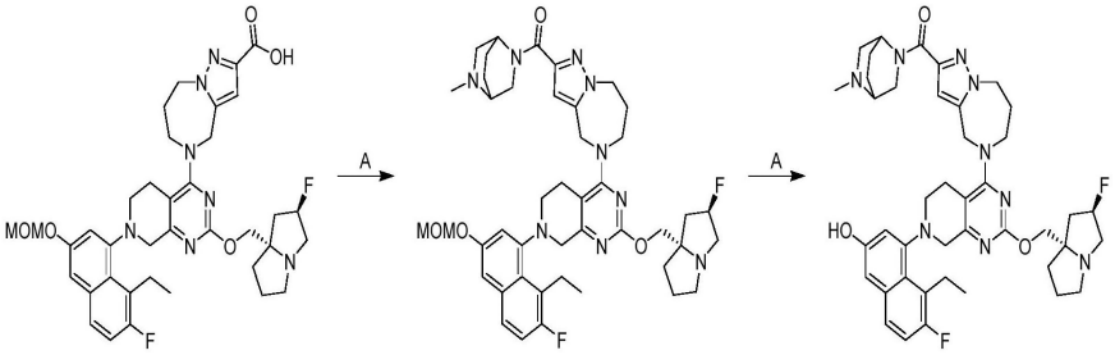
[0282] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈棕色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.55-7.48(m,1H),7.18-7.11(m,1H),7.00-6.93

(m,2H),6.69-6.61(m,1H),5.69-5.24(m,2H),5.04-4.95(m,1H),4.73-4.63(m,1H),4.63-4.45(m,3H),4.34-4.18(m,3H),4.12-4.00(m,2H),3.76-3.62(m,2H),3.61-3.47(m,4H),3.43-3.35(m,2H),3.24-3.12(m,5H),3.11-3.01(m,1H),3.00-2.82(m,2H),2.79-2.70(m,1H),2.53-2.33(m,2H),2.32-2.21(m,3H),2.19-2.10(m,3H),2.09-1.87(m,3H),1.14-1.06(m,3H);19F NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=-122.932,-173.906;LCMS(ESI,M+1):m/z=754.5。

实例260

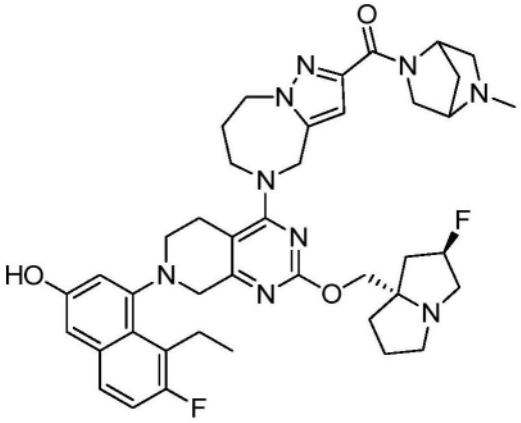


(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基)甲酮

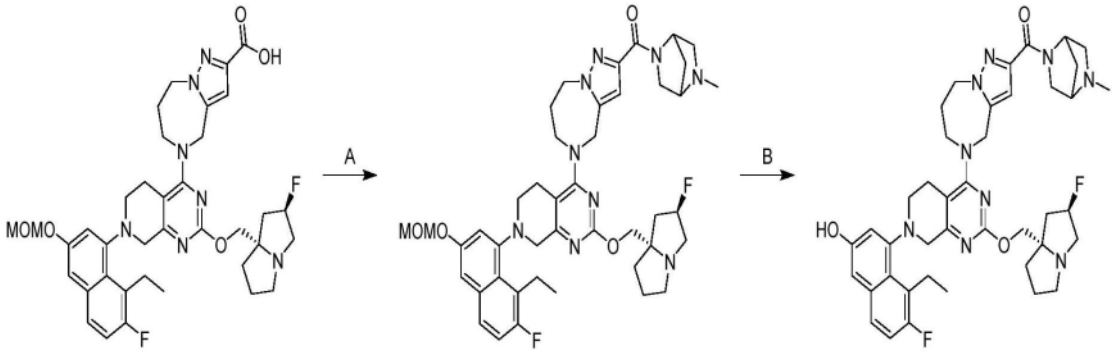


[0283] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.55-7.48(m,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),6.97(s,2H),6.75-6.66(m,1H),5.52-5.32(m,1H),5.23-4.92(m,2H),4.60-4.49(m,2H),4.43-4.14(m,4H),4.11(br s,2H),4.02-3.91(m,1H),3.73-3.64(m,1H),3.63-3.47(m,5H),3.37(br dd,J=5.4,8.3Hz,2H),3.25-3.08(m,6H),2.79-2.70(m,1H),2.63(s,3H),2.54-2.34(m,2H),2.34-2.20(m,3H),2.19-2.13(m,2H),2.10-1.98(m,3H),1.92-1.75(m,2H),1.16-1.06(m,3H);19F NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=-122.947,-173.906;LCMS(ESI,M+1):m/z=768.5。

实例261

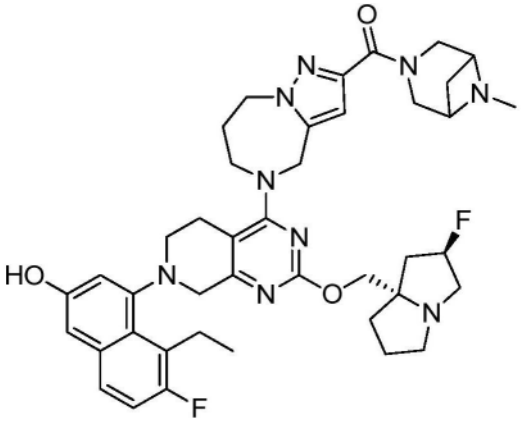


(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲酮



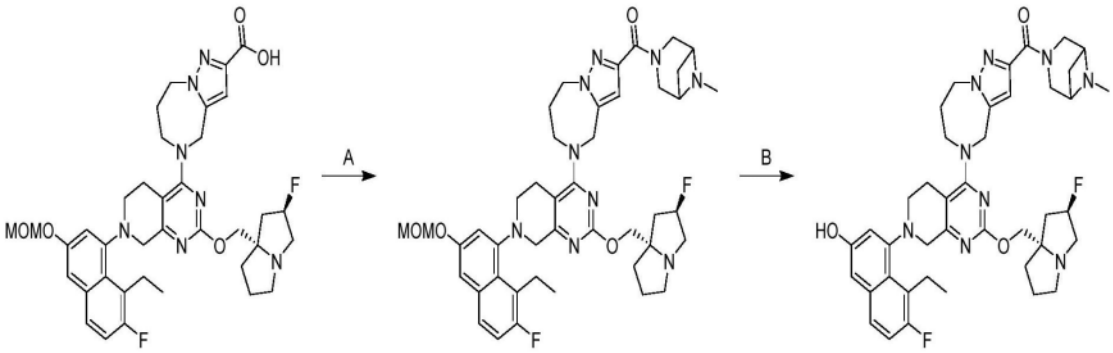
[0284] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ=7.57(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.23(t,J=9.2Hz,1H),6.98(s,2H),6.69-6.54(m,1H),5.49-5.38(m,0.5H),5.37-5.16(m,1H),5.08-4.93(m,1H),4.74(br s,1.5H),4.56-4.41(m,2H),4.26-4.10(m,1H),4.06-3.96(m,1H),3.96-3.78(m,5H),3.61-3.37(m,3H),3.30-3.11(m,5H),3.10-2.93(m,4H),2.84(br d,J=5.6Hz,1H),2.69-2.59(m,1H),2.54(br d,J=3.6Hz,3H),2.24-2.08(m,2H),2.06-1.90(m,4H),1.89-1.67(m,4H),1.10-0.98(m,3H);19F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ=-121.070,-171.887;LCMS(ESI,M+1):m/z=754.6。

实例262



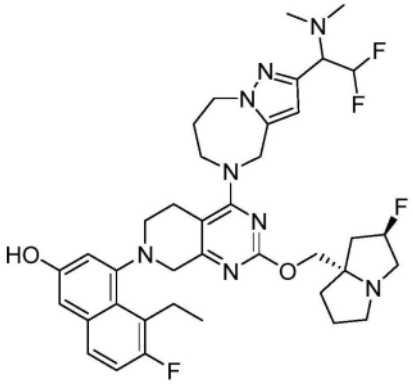
(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-

基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)甲酮

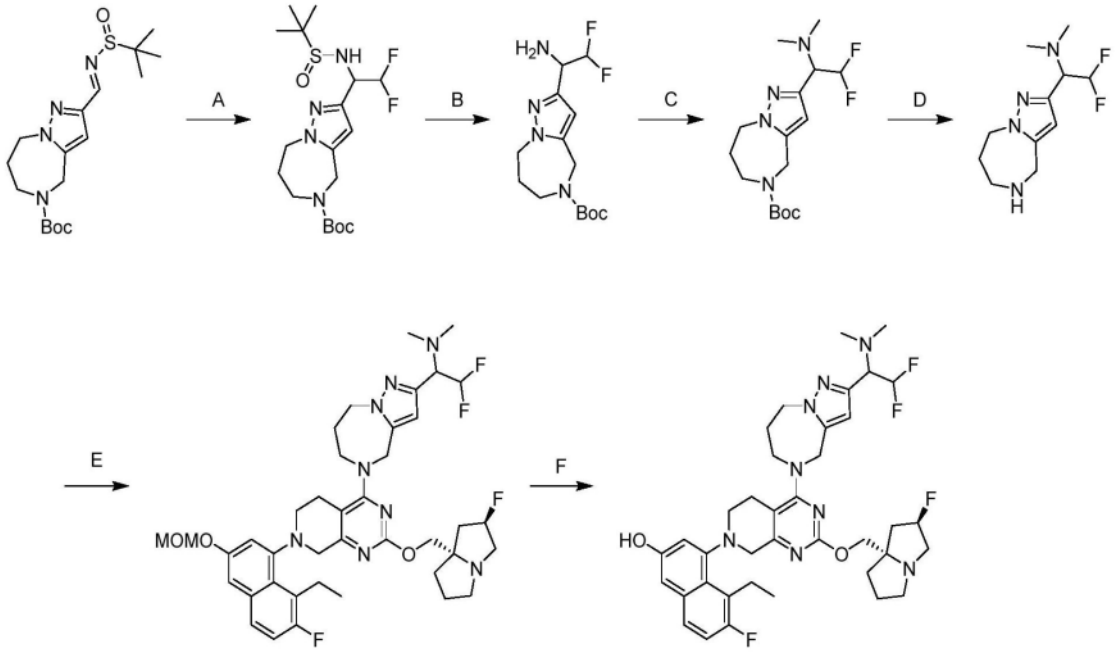


[0285] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈棕色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ=7.57(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.23(t,J=9.2Hz,1H),6.98(s,2H),6.64(d,J=2.0Hz,1H),5.35-5.14(m,1H),5.08-4.95(m,1H),4.74(br d,J=16.8Hz,1H),4.57-4.42(m,2H),4.26-4.03(m,3H),3.83(br d,J=16.4Hz,5H),3.59(br s,1H),3.55(br s,1H),3.47-3.38(m,1H),3.30-3.17(m,3H),3.13-2.98(m,4H),2.86-2.76(m,1H),2.69-2.61(m,2H),2.33(br s,1H),2.28-2.10(m,3.5H),2.06(br d,J=0.8Hz,1H),2.01-1.88(m,3.5H),1.85-1.63(m,4H),1.57-1.45(m,1H),1.10-0.99(m,3H);19F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ=-121.130,-171.827;LCMS(ESI,M+1):m/z=754.3。

实例263



4-(4-(2-(1-(二甲基氨基)-2,2-二氟乙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇



[0286] 步骤A:2-[1-(叔丁基亚磺酰基氨基)-2,2-二氟乙基]-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯:将2-[(E)-叔丁基亚磺酰基亚氨基甲基]-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(350mg,1.0当量)在THF(6.00mL)中的溶液冷却至-78℃。然后依次向反应中添加t-BuOK(1M,2.85mL,3.0当量)和二氟甲基(三甲基)硅烷(354mg,3.0当量)并使其缓慢升温至0℃持续2小时。将反应用水(40.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(40.0mL)萃取。将合并的有机层洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过制备型TLC[SiO2,石油醚/乙酸乙酯=1/1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(280mg,47%产率,67%纯度);LCMS(ESI,M+1):m/z=421.2

[0287] 步骤B:2-(1-氨基-2,2-二氟-乙基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯:向2-[1-(叔丁基亚磺酰基氨基)-2,2-二氟-乙基]-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(280mg,1.0当量)在H_2O(0.20mL)和THF(1.0mL)中的溶液中添加I2(50.7mg,0.3当量)。将混合物在50℃下搅拌2小时。将反应冷却至15℃,并且然后用15%碳酸氢钠水溶液(0.3mL)淬灭。将反应用硫代硫酸钠水溶液(40.0mL)和乙酸乙酯(45.0ml)萃取。将合并的有机层过滤并浓缩,以得到标题化合物(130mg,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=317.1

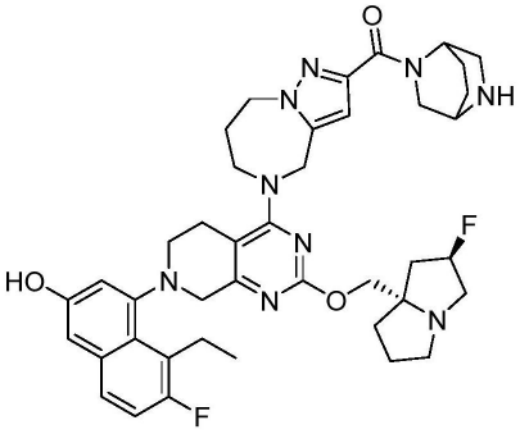
[0288] 步骤C:2-[1-(二甲基氨基)-2,2-二氟乙基]-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯:向2-(1-氨基-2,2-二氟-乙基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(130mg,1.0当量)在二氯甲烷(2.0mL)中的溶液中首先添加乙酸(12.3mg,0.5当量),然后向混合物中添加HCHO(1.67g,1.53mL,37%纯度,50.0当量)和NaBH3CN(129mg,5.0当量)。将混合物在40℃下搅拌4小时。将反应在25℃下通过添加饱和氯化铵水溶液(0.50mL)淬灭,并且然后用水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将合并的有机层洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过制备型TLC[SiO2,乙酸乙酯/甲醇=20/1)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(100mg,50%产率,70%纯度);LCMS(ESI,M+1):m/z=345.1

[0289] 步骤D:2,2-二氟-N,N-二甲基-1-(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂

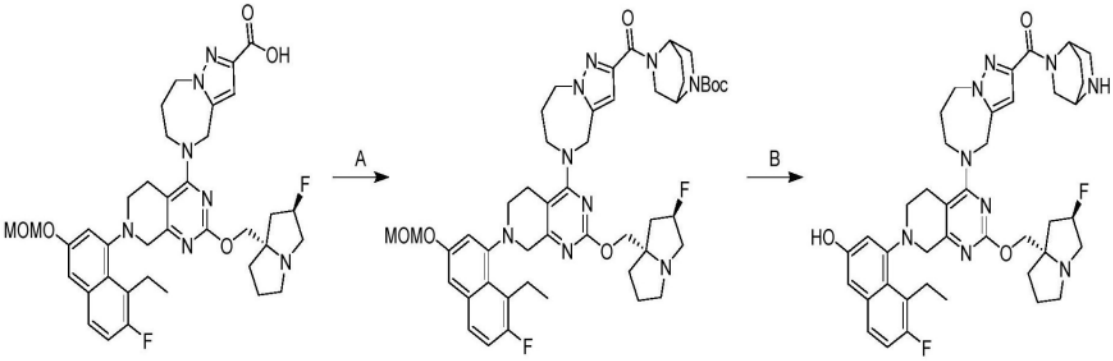
卓-2-基)乙胺:向2-[1-(二甲基氨基)-2,2-二氟乙基]-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在HCl/二噁烷(0.50mL)和MeCN(0.50mL)中的溶液中。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应过滤并在减压下浓缩,以得到标题化合物(70mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=245.1

[0290] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈白色固体的标题化合物(FA盐)。d 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.86-9.59(m,1H),8.24(s,1H),7.59(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.24(t,J=9.6Hz,1H),7.00-6.97(m,2H),6.47-6.18(m,1H),6.15(d,J=2.8Hz,1H),5.31-5.15(m,1H),4.95(br dd,J=6.8,16.0Hz,1H),4.73(br dd,J=4.0,16.2Hz,1H),4.44(br d,J=4.0Hz,2H),4.11-4.01(m,1H),3.93-3.76(m,6H),3.60(br dd,J=2.4,17.4Hz,1H),3.40(br d,J=4.4Hz,2H),3.12-3.04(m,4H),2.98(br s,1H),2.83-2.77(m,1H),2.64(br d,J=13.6Hz,1H),2.14(s,6H),2.04-1.70(m,8H),1.06(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=723.5

实例264



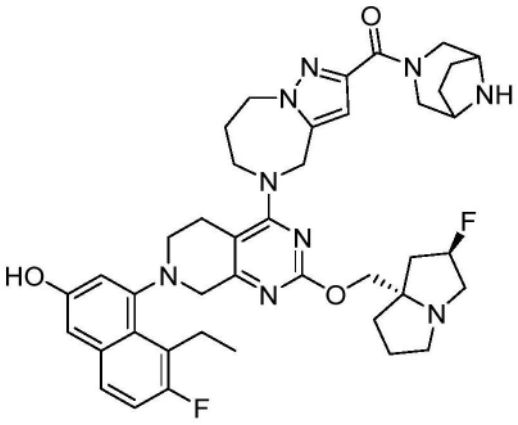
2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



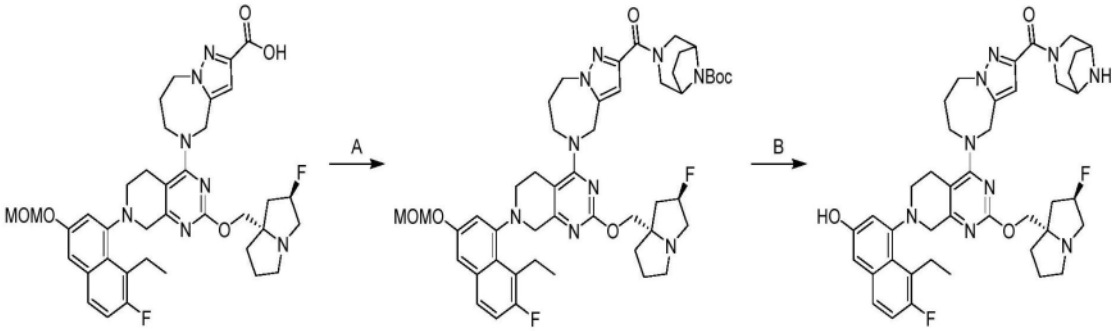
[0291] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈灰白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.55-7.49(m,1H),7.14(t,J=9.6Hz,1H),6.97(s,2H),6.76-6.69(m,1H),5.41-5.26(m,1H),5.07-4.95(m,1H),4.76(br d,J=4.4Hz,1H),4.55(br s,2H),4.28-3.96(m,6H),3.90-3.81(m,1H),3.75-3.68(m,2H),3.66-3.59(m,1H),3.57-3.52(m,1H),3.49-3.34(m,6H),3.23-3.05(m,3H),2.74(br d,J=14.4Hz,1H),2.43-2.23(m,3H),2.19-1.91(m,10H),1.15-1.07(m,3H);19F NMR(400MHz,甲

醇-d4)δ＝-122.962,-173.613;LCMS(ESI,M+1):m/z＝754.4。

实例265

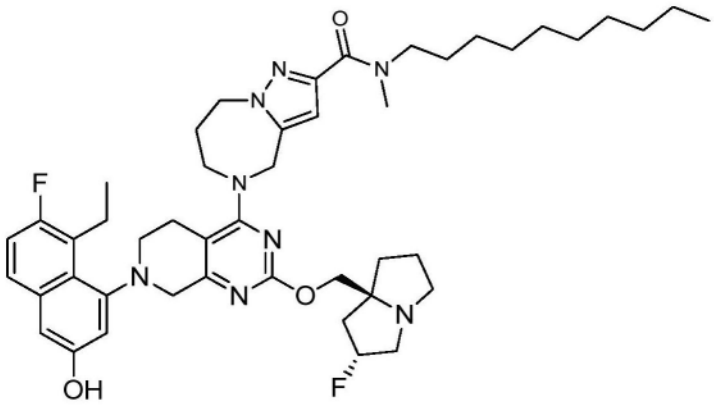


3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



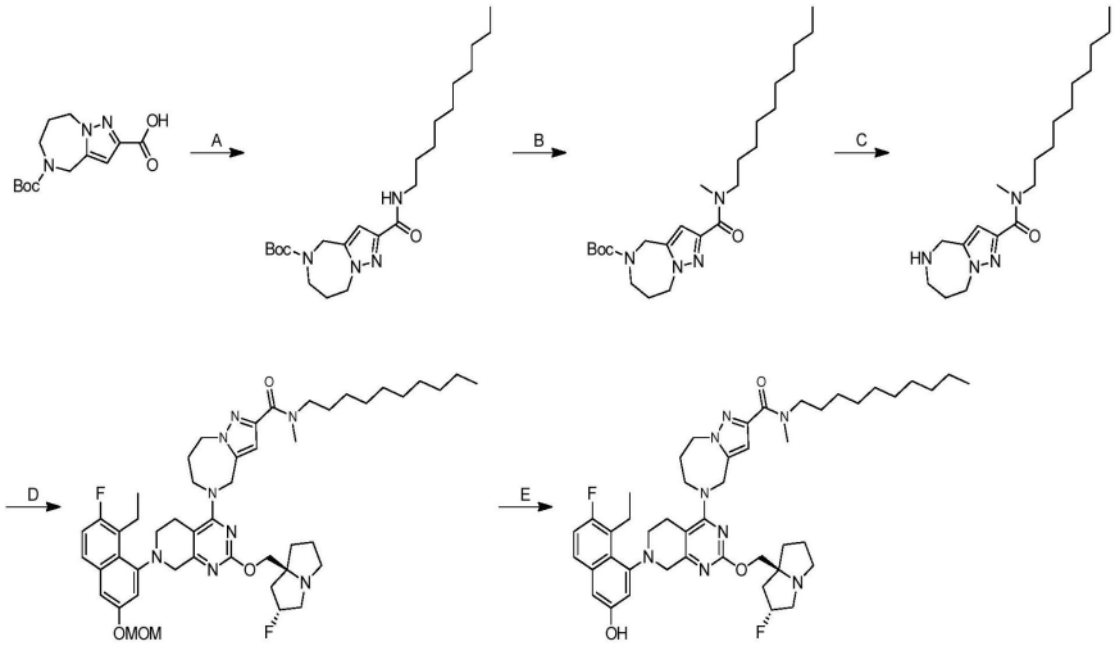
[0292] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈灰白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝7.57-7.47(m,1H),7.14(t,J＝9.6Hz,1H),6.97(s,2H),6.68(s,1H),5.50-5.27(m,1H),5.10-4.96(m,2H),4.66-4.42(m,4H),4.33-4.14(m,3H),4.05(br d,J＝17.6Hz,2H),3.97-3.80(m,2H),3.67(br d,J＝17.6Hz,1H),3.57-3.37(m,7H),3.22-3.10(m,3H),2.75(br d,J＝14.0Hz,1H),2.48-2.25(m,3H),2.23-2.17(m,1H),2.14-1.80(m,9H),1.18-1.03(m,3H);19F NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝-123.000,-173.698;LCMS(ESI,M+1):m/z＝754.2

实例266



N-癸基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯

嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



[0293] 步骤A.2-(癸基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(1.00g,1.0当量)和癸烷-1-胺(839mg,1.5当量)在DMF(6mL)中的溶液中添加HATU(2.70g,2.0当量)和N,N-二乙基丙烷-2-胺(1.38g,3.0当量)。将混合物在20℃下搅拌18小时。将混合物用水(10mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,并经Na_2SO_4干燥。将溶剂浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.40g,94%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=421.3。

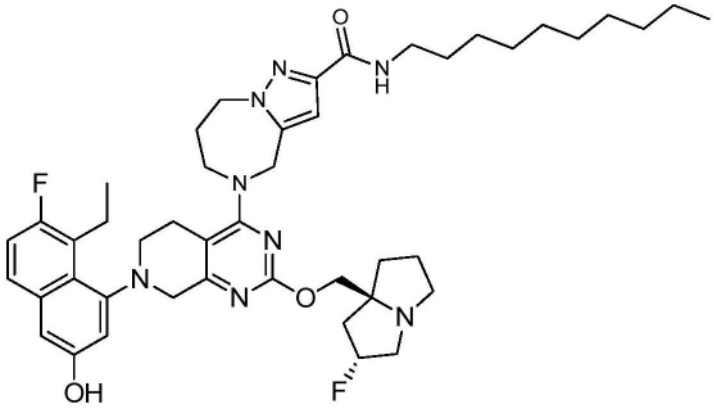
[0294] 步骤B.2-(癸基(甲基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下向2-(癸基(甲基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(643mg,1.0当量)在THF(6mL)中的溶液中缓慢添加NaH(122mg,60%纯度,2.0当量)。将混合物在25℃下搅拌20分钟。在0℃下向混合物中缓慢添加CH_3I(2.39g,11当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物在0℃下通过饱和NH_4Cl水溶液(10mL)淬灭,并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,并经Na_2SO_4干燥。将溶剂浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(500mg,74%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=435.4。

[0295] 步骤C.N-癸基-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在0℃下向2-(癸基(甲基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(500mg,1.0当量)在MeOH(2.5mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,5mL,17当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,并将残余物溶解在MeOH(5mL)中。添加NaHCO3(200mg),并将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(300mg,粗品)。

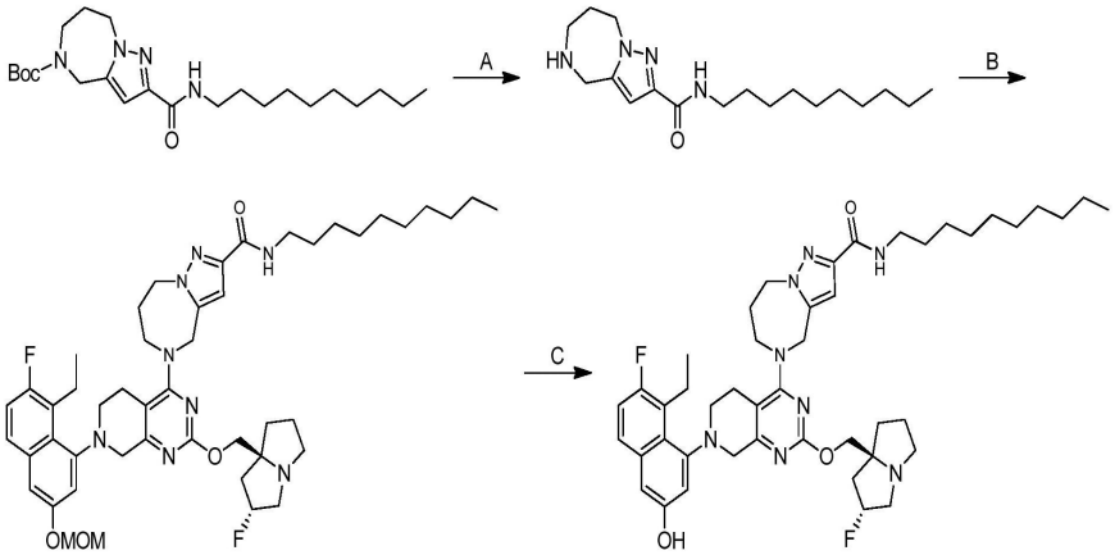
[0296] 根据实例248(步骤B和C)进行最后两个步骤。获得呈粉色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.50(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.13(t,J=9.2Hz,1H),

6.96(s,2H),6.61-6.56(m,1H),5.40-5.20(m,1H),5.07-4.92(m,1H),4.85-4.76(m,1H),4.60-4.45(m,2H),4.27-3.95(m,5H),3.75-3.60(m,2H),3.58-3.44(m,2H),3.37(dt,J=2.4,6.8Hz,3H),3.30-3.12(m,5H),3.11-2.98(m,3H),2.72(br d,J=13.6Hz,1H),2.39-2.17(m,3H),2.17-1.95(m,4H),1.90(br dd,J=6.0,13.6Hz,1H),1.63(br s,2H),1.40-1.17(m,14H),1.15-1.05(m,3H),0.91-0.83(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=813.5。

实例267



N-癸基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

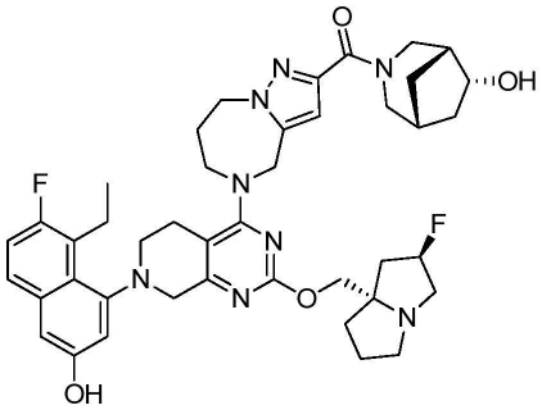


[0297] 步骤A.N-癸基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在0℃下向2-(癸基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(321mg,1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中添加HCl•MeOH(4M,4mL,21当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(200mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=321.4。

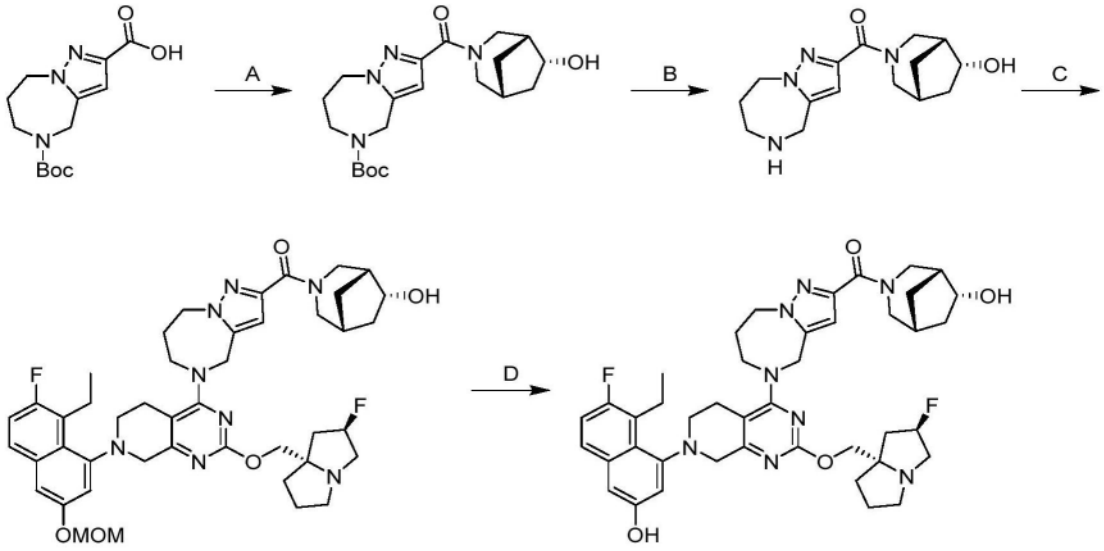
[0298] 根据实例248(步骤A和B)进行最后两个步骤。获得呈粉色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.02-6.95(m,2H),6.69(s,1H),5.44-5.22(m,1H),5.05-4.92(m,3H),4.63-4.45(m,2H),4.27-4.10(m,3H),4.09-3.96(m,2H),3.65(br d,J=17.6Hz,1H),3.54(br d,J=9.4Hz,1H),3.42-

3.32(m,6H),3.28-3.21(m,1H),3.18(br dd,J＝2.3,10.8Hz,1H),3.15-3.06(m,1H),2.73(br d,J＝14.8Hz,1H),2.45-2.21(m,3H),2.16(br d,J＝9.2Hz,1H),2.12-1.99(m,3H),1.98-1.85(m,1H),1.58(br t,J＝7.2Hz,2H),1.43-1.22(m,14H),1.15-1.06(m,3H),0.92-0.89(m,1H),0.94-0.82(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝799.5。

实例268



(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)((1R,5R,6R)-6-羟基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲酮



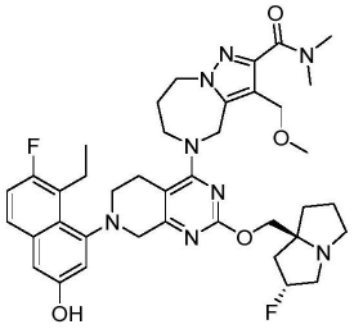
[0299] 步骤A.2-((1R,5R,6R)-6-羟基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(5.00g,1.0当量)在DMF(100mL)中的混合物中添加N,N-二乙基丙烷-2-胺(6.89g,3.0当量)、HATU(13.5g,2.0当量)和(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(4.52g,2.0当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将残余物过滤并用DMF(1mL)洗涤,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(5.00g,71%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝391.2。

[0300] 步骤B.((1R,5R,6R)-6-羟基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮:在0℃下向2-((1R,5R,6R)-6-羟基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯

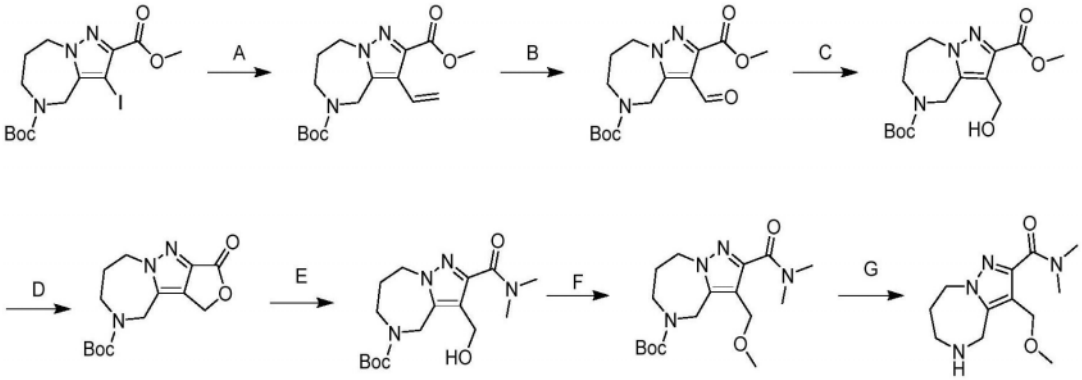
(5.00g,1.0当量)在MeCN(10mL)中的溶液中添加HCl•二噁烷(4M,20mL,6.2当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将反应浓缩。将残余物用20% NaOH水溶液(5mL)调节至pH 8,并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(3.50g,94%产率)。

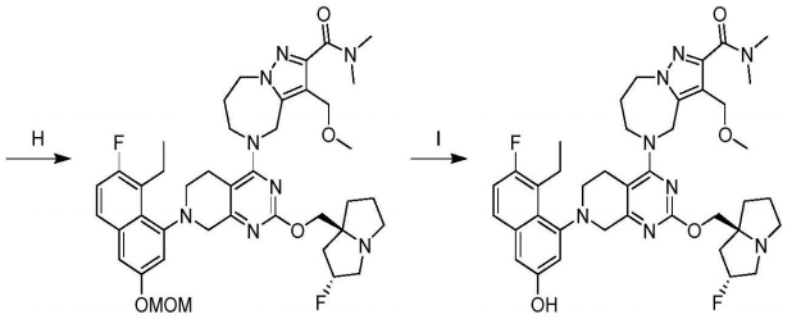
[0301] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈粉色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.97(s,2H),6.69-6.47(m,1H),5.51-5.26(m,1H),5.00-4.91(m,1H),4.79-4.63(m,1H),4.60-4.33(m,4H),4.30-4.19(m,3H),4.18-4.03(m,3H),3.68(br d,J=17.6Hz,1H),3.60-3.44(m,4H),3.41-3.34(m,2H),3.29-3.11(m,4H),3.02-2.85(m,1H),2.73(br d,J=13.2Hz,1H),2.50-2.15(m,7H),2.15-1.88(m,5H),1.78-1.65(m,2H),1.17-1.01(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=769.5。

实例269



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-(甲氧基甲基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺





[0302] 步骤A:3-乙烯基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸

5-叔丁基2-甲基酯:将3-碘-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(2.80g,1.0当量)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(2.05g,2.0当量)、CataCXium APd G3(968mg,0.2当量)和$NaHCO_3$(1.68g,3.0当量)在二噁烷(30mL)和H_2O(6mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。然后将混合物在N2气氛下在80℃下搅拌3小时。将混合物用H_2O(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(2.1g,92%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=322.1。

[0303] 步骤B:3-甲酰基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯:在0℃-5℃下向3-乙烯基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(2.1g,1.0当量)在THF(25mL)和H_2O(25mL)中的溶液中缓慢添加K2Os04·$2H_2O$(120mg,0.05当量)和NaI04(2.80g,2.0当量)。将混合物在20℃下搅拌3小时。将混合物用H_2O(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.8g,72%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=324.2。

[0304] 步骤C:3-(羟基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯:在N2气氛下向3-甲酰基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(1.5g,1.0当量)在EtOH(20mL)中的溶液中缓慢添加NaBH4(180mg,1.0当量)。将反应在0℃下搅拌2小时。将溶液用H_2O(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.5g,99%产率)。

[0305] 步骤D:3-氧代-6,7,8,10-四氢-1H-呋喃并[3',4':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-9(3H)-甲酸叔丁酯:在0℃下向3-(羟基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(1.5g,1.0当量)在THF(90mL)中的溶液中添加t-BuONa(691mg,2.0当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物用H_2O(100mL)稀释并用乙酸乙酯(4×50mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(0.8g,75%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=294.1。

[0306] 步骤E:2-(二甲基氨基甲酰基)-3-(羟基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向3-氧代-6,7,8,10-四氢-1H-呋喃并[3',4':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-9(3H)-甲酸叔丁酯(0.45g,1.0当量)和N-甲基甲胺(2M,1.53mL,2.0当量)在DMF(4.5mL)中的溶液中添加HATU(1.17g,2.0当量)和N,N-二乙基丙烷-2-胺(595mg,3.0当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将混合物通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(0.23g,42%产率)。

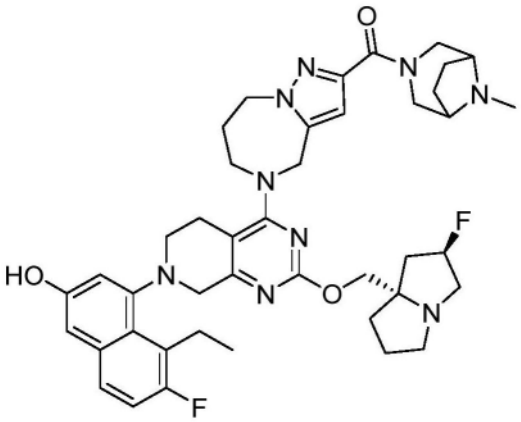
[0307] 步骤F:2-(二甲基氨基甲酰基)-3-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃-5℃下在N2下向2-(二甲基氨基甲酰基)-3-(羟基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(180mg,1.0当量)在THF(2mL)中的溶液中添加NaH(31.9mg,60%纯度,1.5当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时,然后添加MeI(151mg,2.0当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物用冰水(20mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过反

相快速色谱法[C18,0.1%$NH_3 \cdot H_2O$条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(165mg,88%产率)。

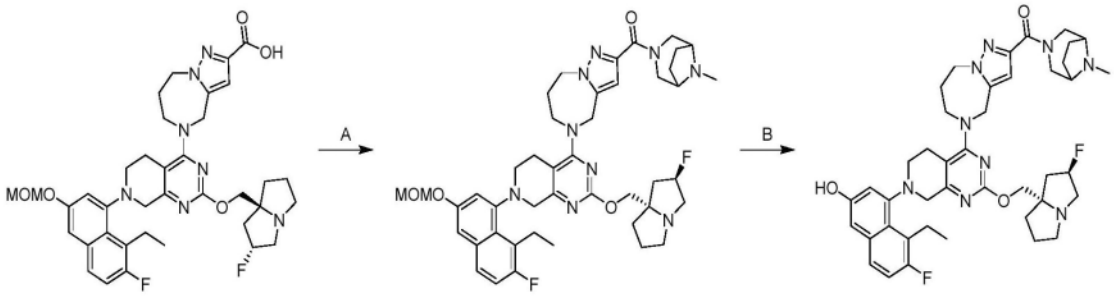
[0308] 步骤G:3-(甲氧基甲基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在0℃下向2-(二甲基氨基甲酰基)-3-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在DCM(0.5mL)中的溶液中添加在ACN(2mL)中的HCl·二噁烷(4 M,2.0mL,17.1当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将溶液浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(120mg,HCl盐,粗品)。

[0309] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400 MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=6.0,8.8 Hz,1H),7.14(t,J=9.2 Hz,1H),7.00-6.92(m,2H),5.47-5.24(m,1H),5.03-4.95(m,2H),4.86-4.79(m,1H),4.57-4.38(m,4H),4.21-3.98(m,5H),3.74-3.65(m,1H),3.52-3.45(m,1H),3.45-3.36(m,4H),3.35-3.32(m,1H),3.26-3.22(m,3H),3.21-3.13(m,3H),3.13-3.06(m,6H),2.74-2.60(m,1H),2.43-2.22(m,3H),2.21-2.11(m,2H),2.10-2.00(m,2H),1.99-1.86(m,1H),1.11(t,J=7.2 Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=731.4。

实例270



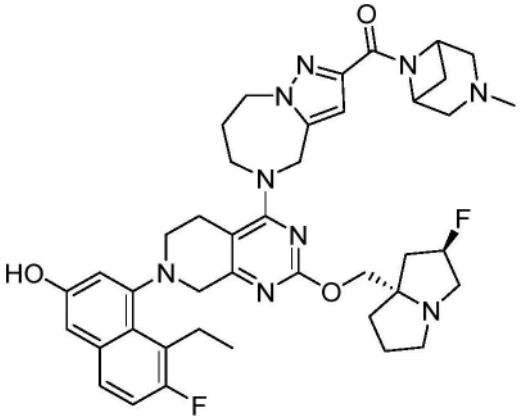
(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲酮



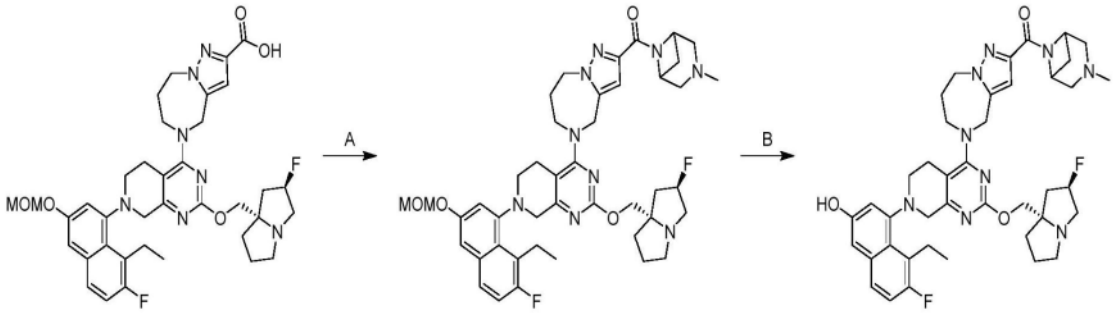
[0310] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ=7.55(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.21(t,J=9.2Hz,1H),6.97(br d,J=2.4Hz,2H),6.56(s,1H),5.46-5.22(m,1H),4.98(br t,J=18.8Hz,1H),4.81-4.67(m,1H),4.55-4.39(m,3H),4.28-4.12(m,2H),4.11-3.97(m,2H),3.81(br d,J=16.8Hz,2H),3.60-3.49(m,2H),3.44(br s,3H),3.36-3.12(m,6H),

3.09-2.91(m,3H),2.65(br d,J＝14.8Hz,1H),2.40(s,3H),2.26-2.10(m,3H),2.00(br s,3H),1.96-1.72(m,4H),1.67-1.49(m,2H),1.01(br d,J＝3.6Hz,3H);19F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ＝-123.905,-171.962;LCMS(ESI,M+1):m/z＝768.5。

实例271

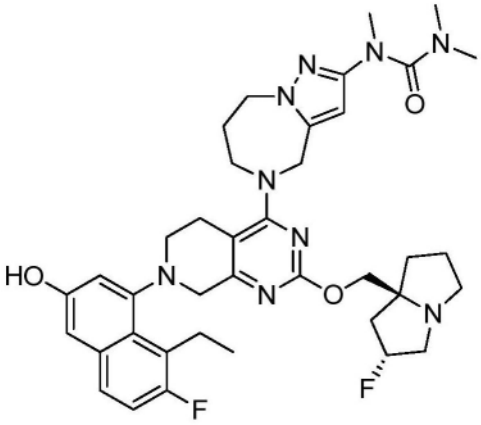


(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(3-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮

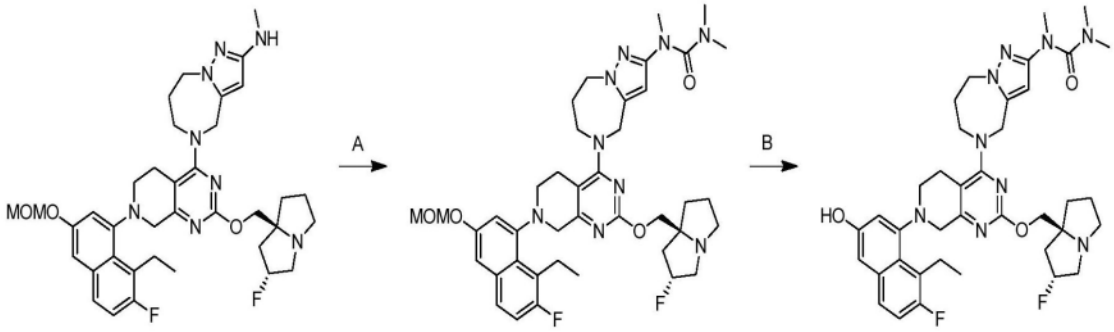


[0311] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ＝7.55(dd,J＝6.0,9.2Hz,1H),7.21(t,J＝9.2Hz,1H),7.02-6.91(m,2H),6.63(dd,J＝3.6,6.4Hz,1H),5.51-5.30(m,1H),5.05-4.82(m,2H),4.81-4.65(m,1H),4.49-4.30(m,3H),4.26-4.12(m,3H),3.80(br d,J＝16.8Hz,2H),3.62-3.35(m,5H),3.26-2.98(m,7H),2.93-2.72(m,2H),2.70-2.62(m,1H),2.47-2.41(m,1H),2.37-2.31(m,1H),2.26(s,4H),2.18-2.08(m,2H),2.07-1.95(m,2H),1.93-1.81(m,3H),1.00(q,J＝6.8Hz,3H);19F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ＝-120.659,-172.172;LCMS(ESI,M+1):m/z＝754.4。

实例272



1-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-1,3,3-三甲基脲

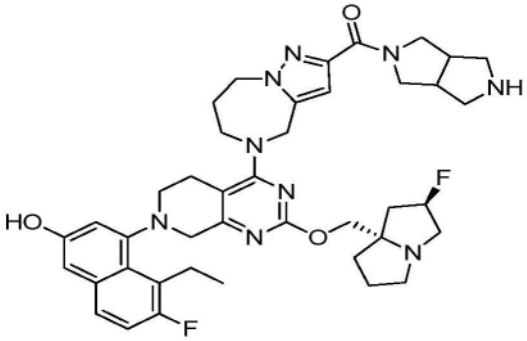


[0312] 步骤A.1-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-1,3,3-三甲基脲:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(100mg,1.0当量)和二甲基氨基甲酰氯(39.0mg,2.5当量)在THF(1mL)中的混合物中添加吡啶(4.90g,427当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈紫色固体的标题化合物(97.0mg,87%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=760.2。

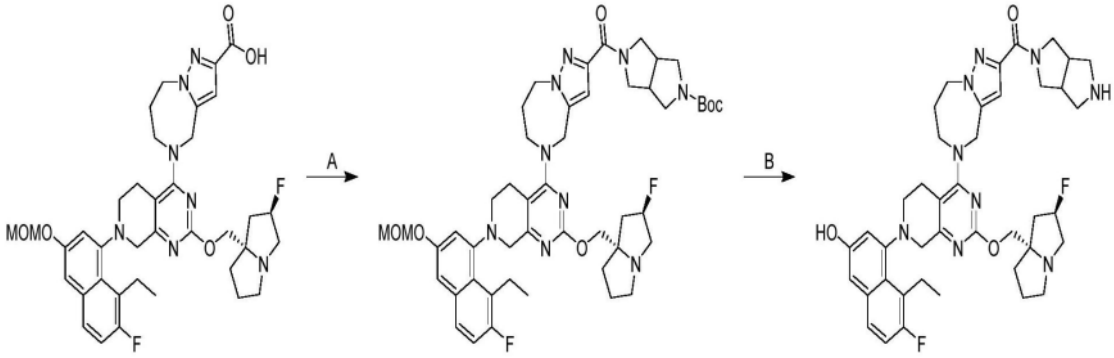
[0313] 步骤B.1-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-1,3,3-三甲基脲:向1-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-1,3,3-三甲基脲(87.0mg,1.0当量)在ACN(215μL)中的混合物中添加HCl•MeOH(4M,429μL,15当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,溶解在甲醇(1mL)中,用固体NaHCO3中和,过滤,并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:20%-50%,经10min]纯化并冻干,以得到呈黄色固体的标题化合物(20.8mg,23%产率,0.48当量,FA)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.55-7.48(m,1H),7.19-7.11(m,1H),7.00-6.95(m,

2H),5.99-5.95(m,1H),5.46-5.27(m,1H),4.97(br d,J＝16.8Hz,1H),4.80-4.73(m,1H),4.43-4.37(m,2H),4.29-4.14(m,3H),4.09-4.02(m,1H),3.99-3.90(m,1H),3.73-3.65(m,1H),3.56-3.51(m,1H),3.51-3.43(m,2H),3.43 -3.39(m,2H),3.24-3.17(m,2H),3.14(s,4H),2.77-2.73(m,6H),2.73-2.68(m,1H),2.34(br s,1H),2.32-2.23(m,2H),2.16(br d,J＝10.8Hz,5H),1.99-1.90(m,1H),1.10(dt,J＝1.6,7.2Hz,3H);19F NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝-122.925,-173.818;LCMS(ESI,M+1):m/z＝716.5。

实例273

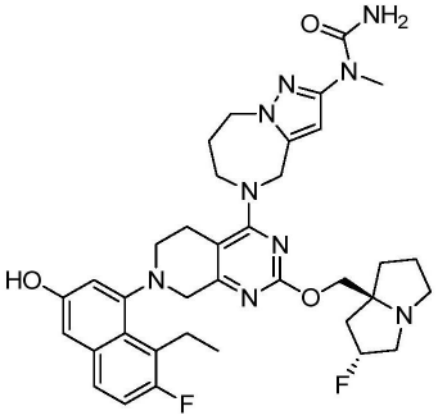


(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮

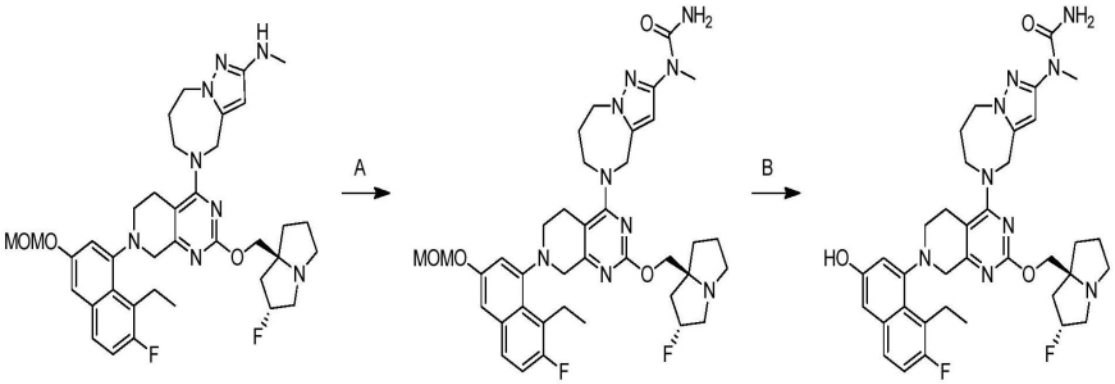


[0314] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈灰白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝7.56-7.48(m,1H),7.15(t,J＝9.6Hz,1H),6.97(s,2H),6.73(s,1H),5.46-5.40(m,0.5H),5.29(br s,0.5H),5.05-4.94(m,1H),4.77(br s,1H),4.59-4.52(m,2H),4.30-4.08(m,6H),4.08-4.00(m,2H),3.92-3.82(m,1H),3.74-3.63(m,2H),3.60-3.47(m,4H),3.43-3.35(m,4H),3.21(br s,2H),3.16(br s,2H),2.80-2.70(m,1H),2.30(br dd,J＝9.2,12.6Hz,2H),2.22-2.16(m,1H),2.13-2.00(m,4H),1.97-1.90(m,1H),1.33(br s,1H),1.30(br s,1H),1.12(br t,J＝7.2Hz,3H);19F NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝-122.969,-173.801;LCMS(ESI,M+1):m/z＝754.4。

实例274



1-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-1-甲基脲

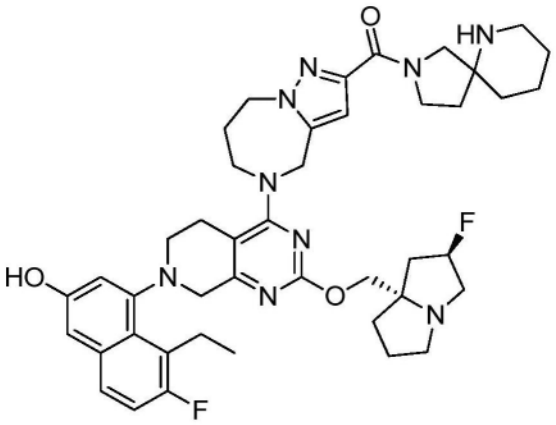


[0315] 步骤A.1-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-1-甲基脲:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(100mg,1.0当量)在甲醇(2mL)中的混合物中添加在AcOH(2.10g,241当量)中的氰酸钠(28.3mg,3.0当量)。将反应在50℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,溶解于甲醇(2mL)中,用固体NaHCO3中和,并浓缩。将残余物用水(5mL)稀释,用EtOAc(3×5mL)萃取,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(100mg,92%产率);1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.61-7.52(m,1H),7.24-7.16(m,2H),7.05-7.00(m,1H),5.95-5.89(m,1H),5.44-5.20(m,3H),4.95-4.77(m,2H),4.68-4.52(m,1H),4.46-4.30(m,2H),4.27-4.16(m,2H),4.10-3.99(m,1H),3.92-3.73(m,2H),3.72-3.66(m,3H),3.63-3.56(m,1H),3.55-3.51(m,3H),3.51-3.47(m,1H),3.45-3.31(m,2H),3.28-3.23(m,3H),3.23-3.10(m,2H),3.08-2.97(m,1H),2.69-2.32(m,2H),2.32-2.22(m,2H),2.06-1.98(m,4H),1.18-1.03(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=732.6。

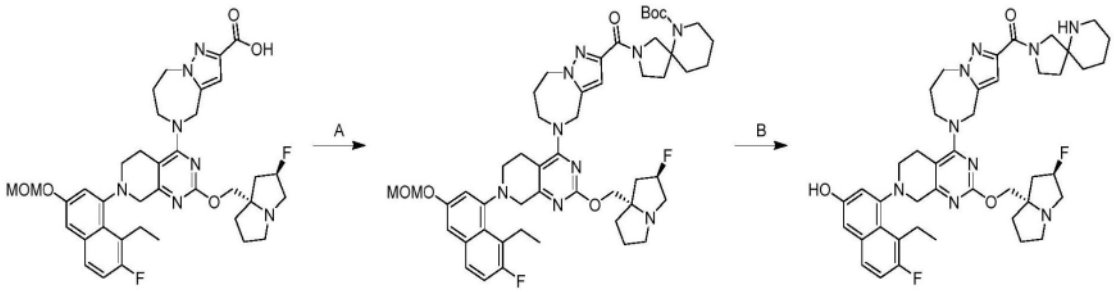
[0316] 步骤B.1-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-1-甲基脲:向1-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)

萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-1-甲基脲(90.0mg,1.0当量)在ACN(230μL)中的混合物中添加HCl•MeOH(4M,461μL,15当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,溶解在甲醇(1mL)中,用固体NaHCO3中和,过滤,通过制备型HPLC[Phenomenex luna 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:18%-48%,经10min]纯化并冻干,以得到呈橙色固体的标题化合物(30.5mg,34%产率,0.34当量,FA)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.55-7.47(m,1H),7.19-7.10(m,1H),7.01-6.92(m,2H),6.16-6.08(m,1H),5.44-5.26(m,1H),4.98-4.93(m,1H),4.83-4.77(m,1H),4.47-4.33(m,2H),4.26-4.20(m,1H),4.19-4.12(m,2H),4.11-4.04(m,1H),4.03-3.94(m,1H),3.73-3.64(m,1H),3.57-3.50(m,1H),3.49-3.36(m,5H),3.25-3.22(m,3H),3.21-3.07(m,3H),2.80-2.71(m,1H),2.44-2.25(m,3H),2.20-2.13(m,1H),2.12-2.01(m,3H),2.00-1.86(m,1H),1.15-1.06(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=-122.955,-173.765;LCMS(ESI,M+1):m/z=688.0。

实例275



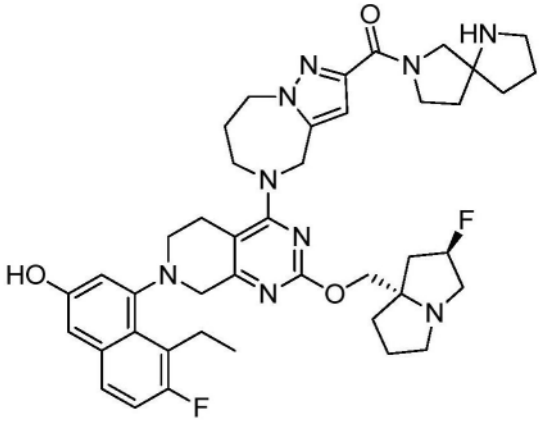
(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)甲酮



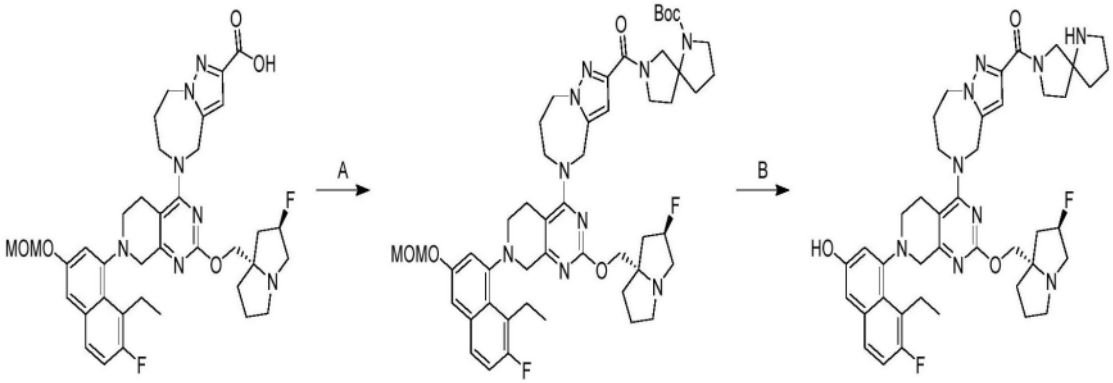
[0317] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈灰白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.56-7.48(m,1H),7.18-7.11(m,1H),7.00-6.91(m,2H),6.77-6.70(m,1H),5.45-5.26(m,1H),5.06-4.96(m,2H),4.61-4.53(m,2H),4.47-4.29(m,1H),4.28-4.12(m,4H),4.11-3.97(m,3H),3.93-3.81(m,1H),3.76-3.61(m,2H),3.60-3.51(m,1H),3.46-3.37(m,4H),3.24-3.01(m,5H),2.79-2.68(m,1H),2.44-2.24(m,4H),2.22-2.15(m,2H),2.12-2.01(m,3H),2.01-1.89(m,1H),1.86-1.65(m,6H),1.17-

1.07(m,3H);19F NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=-122.940,-173.652;LCMS(ESI,M+1):m/z=782.5。

实例276

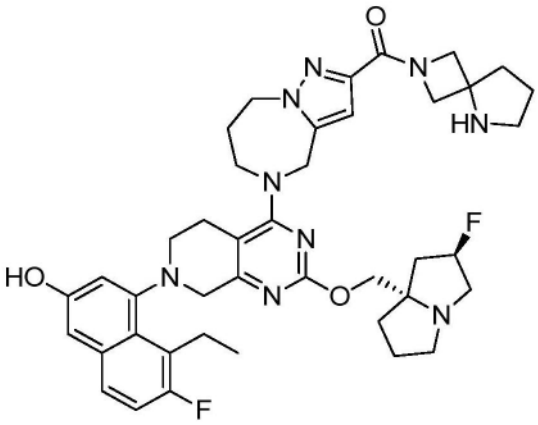


(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-基)甲酮

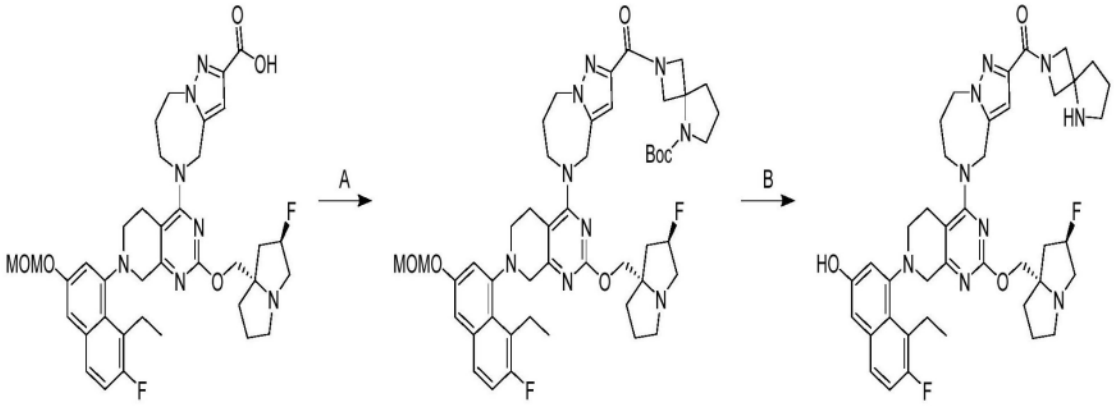


[0318] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.56-7.48(m,1H),7.19-7.11(m,1H),7.00-6.93(m,2H),6.78-6.71(m,1H),5.46-5.26(m,1H),5.09-4.98(m,2H),4.62-4.51(m,2H),4.45-4.30(m,1H),4.29-4.11(m,4H),4.09-4.00(m,2H),3.99-3.74(m,2H),3.74-3.60(m,2H),3.59-3.46(m,2H),3.45-3.35(m,4H),3.26-3.17(m,2H),3.16-3.09(m,1H),2.79-2.69(m,1H),2.45-2.26(m,4H),2.24-2.01(m,10H),2.00-1.87(m,1H),1.18-1.07(m,3H);19F NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=-122.940,-173.532;LCMS(ESI,M+1):m/z=768.9。

实例277

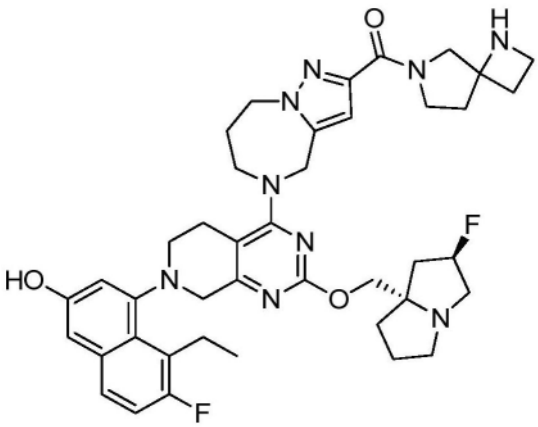


(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(2,5-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)甲酮

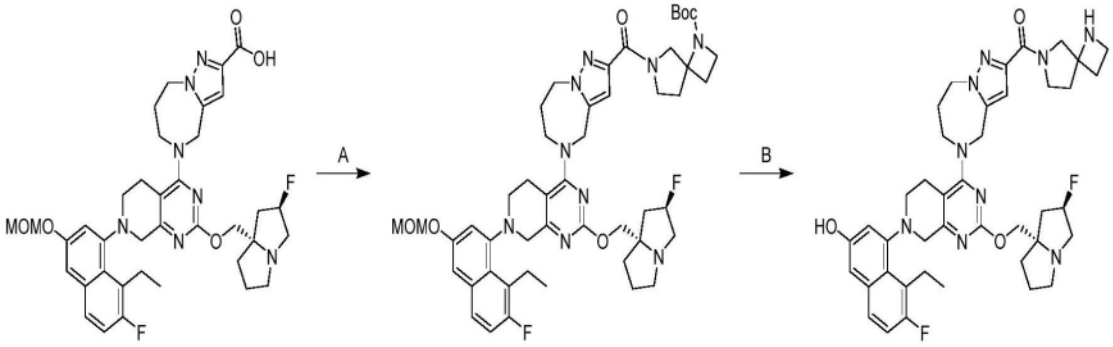


[0319] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.52(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),6.98(s,2H),6.74(s,1H),5.53-5.32(m,1H),4.97(br d,J=9.6Hz,2H),4.70-4.59(m,2H),4.58-4.47(m,2H),4.37-4.15(m,5H),4.05(br d,J=17.6Hz,2H),3.67(br d,J=17.2Hz,1H),3.63-3.47(m,4H),3.37(br dd,J=5.6,7.2Hz,2H),3.29-3.17(m,3H),3.14(dt,J=2.8,7.2Hz,2H),2.75(br d,J=14.4Hz,1H),2.59-2.35(m,2H),2.34-2.24(m,2H),2.22-2.10(m,4H),2.10-1.88(m,4H),1.21-1.04(m,3H);19F NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=-122.910,-173.743,LCMS(ESI,M+1):m/z=754.1。

实例278

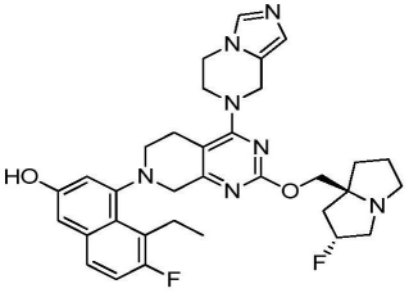


(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)甲酮

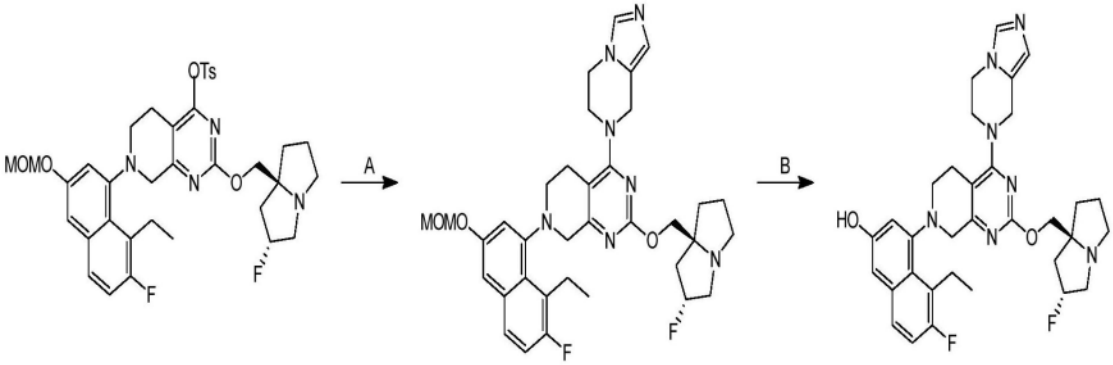


[0320] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.52(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.97(s,2H),6.80-6.70(m,1H),5.48-5.25(m,1H),5.06-4.97(m,1H),4.83-4.75(m,1H),4.66-4.49(m,2H),4.35-4.11(m,4H),4.10-3.72(m,6H),3.70-3.50(m,3H),3.48-3.34(m,5H),3.26-3.08(m,3H),2.80-2.50(m,4H),2.46-2.16(m,5H),2.14-1.90(m,4H),1.12(br t,J=7.2Hz,3H),19F NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=-122.947,-173.375,LCMS(ESI,M+1):m/z=754.1。

实例279



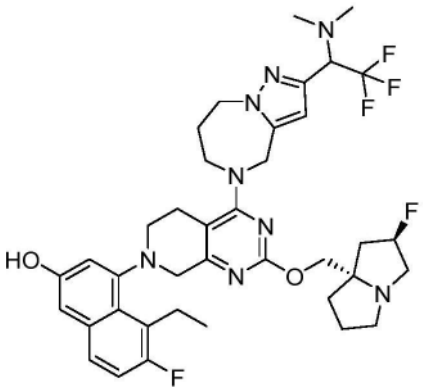
4-(4-(5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇



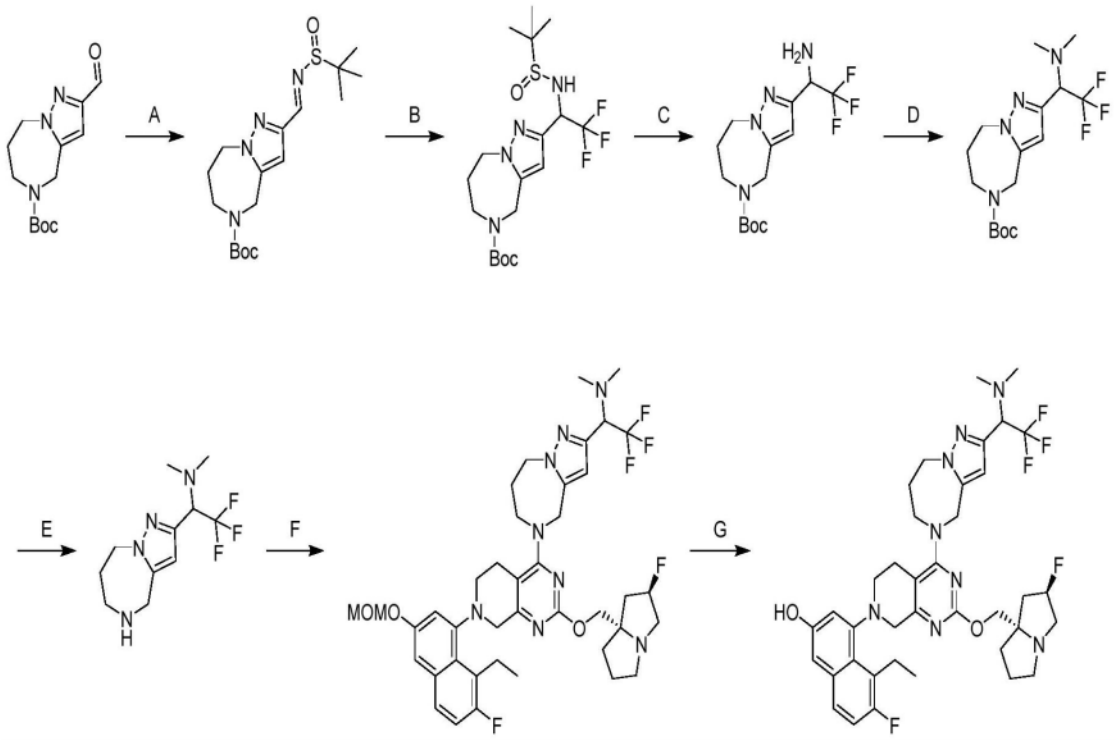
[0321] 根据实例248合成。获得呈棕色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.78-7.68(m,1H),7.58-7.47(m,1H),7.22-7.12(m,1H),7.03-6.96(m,2H),6.89(br s,1H),5.60-5.38(m,1H),4.67-4.55(m,1H),4.52-4.33(m,3H),4.32-4.20(m,2H),4.18-4.07(m,1H),3.90-3.67(m,5H),3.60-3.47(m,1H),3.45-3.35(m,2H),3.28-3.17(m,3H),

2.83-2.73(m,1H),2.64-2.40(m,2H),2.37-2.00(m,5H),1.17-1.06(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝602.4。

实例280



4-(4-(2-(1-(二甲基氨基)-2,2,2-三氟乙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇



[0322] 步骤A:(E)-2-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-甲酰基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(200mg,1.0当量)在THF(8.0mL)中的溶液中添加2-甲基丙-2-亚磺酰胺(184mg,2.0当量)。将混合物在0℃下搅拌6小时。将反应在减压下浓缩,以给出残余物。将残余物通过柱色谱法[SiO2,石油醚/乙酸乙酯＝5/1至3/1]纯化,以得到标题化合物(200mg,68%产率,95%纯度)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝369.1

[0323] 步骤B:2-(1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2,2,2-三氟乙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:将(E)-2-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(300mg,1.0当量)在THF

(6.0mL)中的溶液冷却至-78℃。然后依次向反应中添加t-BuOK(1.00M,2.44mL,3.0当量)和TMSCF3(347mg,3.0当量)并使其缓慢升温至0℃持续2小时。将反应在乙酸乙酯(20.0mL)与水(10.0mL)之间进行分配。将残余物通过制备型TLC[乙酸乙酯/石油=1/1]纯化,以得到标题化合物(160mg,40%产率,90%纯度),LCMS(ESI,M+1):m/z=439.3

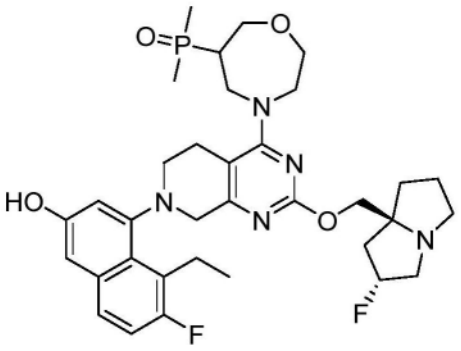
[0324] 步骤C:2-(1-氨基-2,2,2-三氟乙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2,2,2-三氟乙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(450mg,1.00当量)在THF(1.00mL)和水(0.20mL)中的溶液中添加(1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲醇(43.4mg,0.50当量)。将混合物在50℃下搅拌2小时。将反应在乙酸乙酯(20.0mL)与硫代硫酸钠饱和溶液(10.0mL)之间进行分配。将有机相分离并浓缩给出残余物,以得到标题化合物(100mg,70%产率,92%纯度),LCMS(ESI,M+1):m/z=335.1

[0325] 步骤D:2-(1-(二甲基氨基)-2,2,2-三氟乙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(1-氨基-2,2,2-三氟乙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(100mg,1当量)、多聚甲醛(1.21g)和乙酸(8.98mg)在DCE(1.00ml)中的溶液中添加NaBH3CN(94.0mg)。将混合物在40℃下搅拌4小时。将反应在乙酸乙酯(20.0mL)与水(10.0mL)之间进行分配。将残余物通过制备型TLC[SiO2,石油醚/乙酸乙酯=0/1]纯化,以得到标题化合物(60.0mg,55%产率,70%纯度),LCMS(ESI,M+1):m/z=363.2

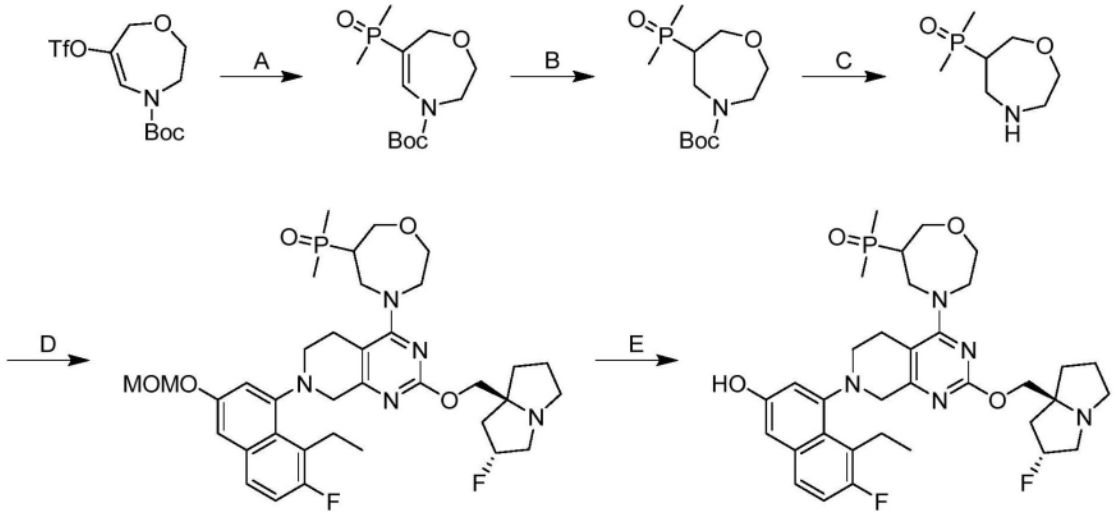
[0326] 步骤E:2,2,2-三氟-N,N-二甲基-1-(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)乙-1-胺:向2-(1-(二甲基氨基)-2,2,2-三氟乙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(50.0mg,1.0当量)在MeCN(0.50mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(0.50mL)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将反应浓缩,以得到标题化合物(30.0mg,83%产率,90%纯度),LCMS(ESI,M+1):m/z=263.1

[0327] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.54-8.51(m,1H),7.51(dd,J=5.8,8.8Hz,1H),7.15(t,J=9.6Hz,1H),7.01-6.95(m,2H),6.35-6.28(m,1H),5.43-5.23(m,1H),5.16-4.99(m,1H),4.99-4.89(m,1H),4.85-4.73(m,1H),4.60-4.45(m,2H),4.32-4.18(m,3H),4.17-4.10(m,1H),4.05(br dd,J=8.7,18.4Hz,1H),3.98-3.87(m,1H),3.65(br dd,J=10.1,17.6Hz,1H),3.57-3.48(m,1H),3.46-3.34(m,4H),3.29-3.23(m,1H),3.21-3.15(m,1H),3.13-3.05(m,1H),2.74(br d,J=16.0Hz,1H),2.43-2.33(m,1H),2.30(d,J=7.2Hz,7H),2.26-2.20(m,1H),2.13(br d,J=10.8Hz,1H),2.10-1.99(m,3H),1.98-1.87(m,1H),1.16-1.06(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=741.4

实例281



(4-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮杂环庚烷-6-基)二甲基氧化膦



[0328] 步骤A.6-(二甲基磷酰基)-2,3-二氢-1,4-氧氮杂卓-4(7H)-甲酸叔丁酯:将6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,3-二氢-1,4-氧氮杂卓-4(7H)-甲酸叔丁酯(350mg,1当量)、甲基膦酰基甲烷(86.5mg,1.1当量)、Pd(PPh3)4(58.2mg,0.05当量)和Et3N(204mg,2.0当量)在MeCN(10mL)中的混合物在N2气氛下在90℃下搅拌10小时。将反应浓缩并通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:12%-42%,9min)纯化,以得到标题化合物。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.51(d,J=15.6Hz,1H),4.35(br d,J=7.6Hz,2H),3.99-3.84(m,4H),1.59(s,3H),1.55(s,3H),1.52(s,9H)

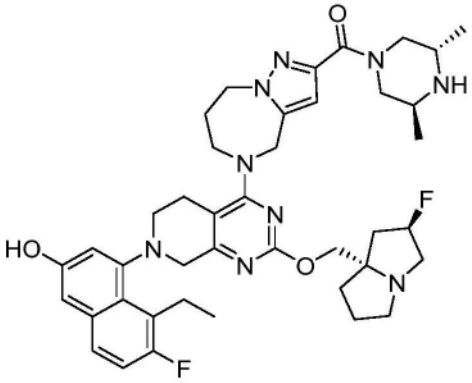
[0329] 步骤B.6-(二甲基磷酰基)-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸叔丁酯:将6-(二甲基磷酰基)-2,3-二氢-1,4-氧氮杂卓-4(7H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)和Pd/C(50mg,60%纯度,1.0当量)在MeOH(1.0mL)中的混合物脱气并用H2吹扫3次,并且然后在H2气氛下在25℃下搅拌2小时。将反应用MeOH(20mL)过滤并在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(100mg)。

[0330] 步骤C.二甲基(1,4-氧氮杂环庚烷-6-基)氧化膦:向6-(二甲基磷酰基)-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在DCM(2.0mL)中的溶液中添加TFA(411mg,10.0当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(50mg)。

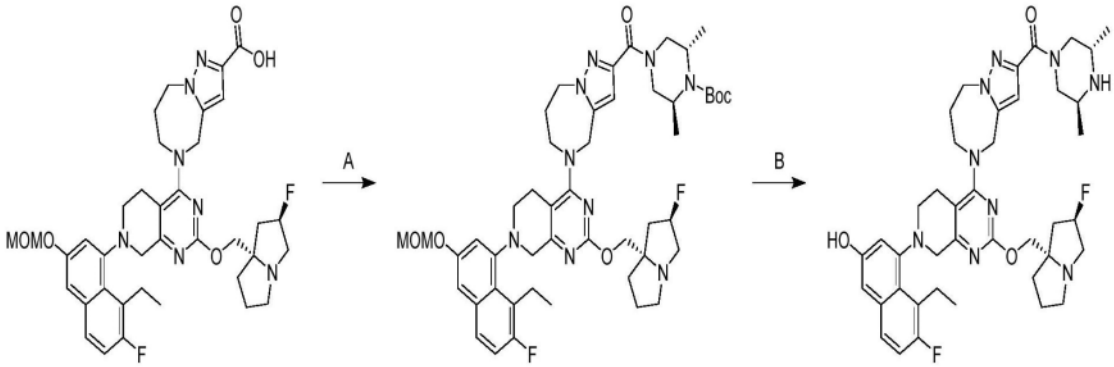
[0331] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈粉色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,

DMSO-d6)δ＝9.70-9.65(m,1H),7.59(dd,J＝6.2,8.5Hz,1H),7.24(t,J＝9.2Hz,1H),7.03-6.93(m,2H),5.34-5.15(m,1H),4.53-4.22(m,1H),4.06(br d,J＝16Hz,1H),3.95-3.82(m,6H),3.75-3.57(m,3H),3.50-3.39(m,2H),3.15-3.01(m,4H),2.98(s,1H),2.80(br d,J＝7.6Hz,1H),2.67(br dd,J＝2,3.7Hz,2H),2.16-1.88(m,4H),1.87-1.66(m,4H),1.49-1.42(m,6H),1.08-1.01(m,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z＝656.1。

实例282

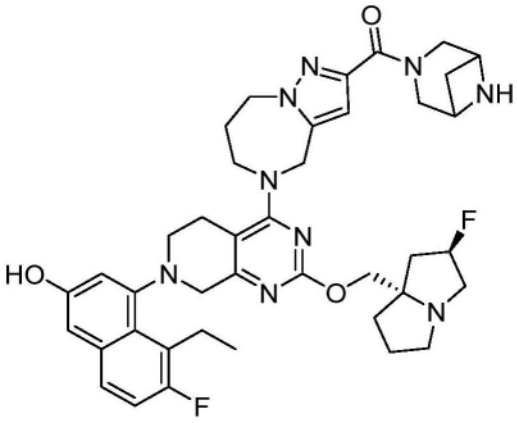


((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

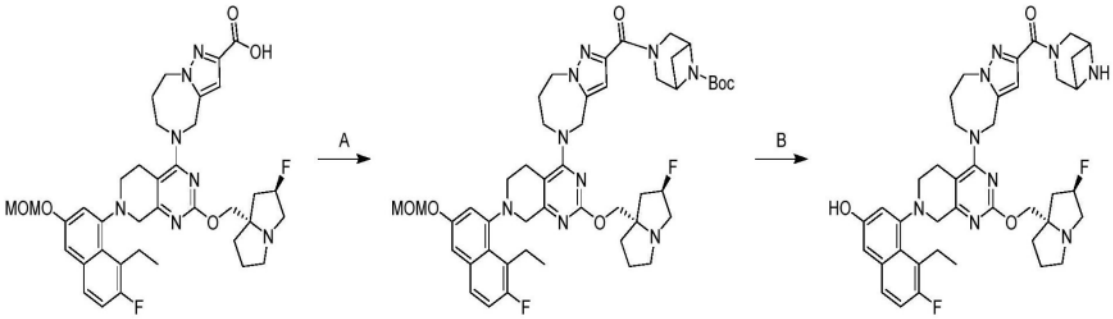


[0332] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝7.52(dd,J＝5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J＝9.2Hz,1H),6.97(s,2H),6.70(s,1H),5.50-5.31(m,1H),5.06-4.87(m,2H),4.54(br d,J＝7.2Hz,2H),4.39-4.18(m,4H),4.17-3.97(m,4H),3.92(br dd,J＝3.2,10.4Hz,1H),3.68(br d,J＝17.6Hz,1H),3.60-3.47(m,6H),3.43-3.34(m,2H),3.24-3.13(m,3H),2.75(br d,J＝14.0Hz,1H),2.52-2.20(m,4H),2.17-1.97(m,4H),1.29(br s,6H),1.11(t,J＝7.2Hz,3H);19F NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝-122.947,-173.718;LCMS(ESI,M+1):m/z＝756.6。

实例283

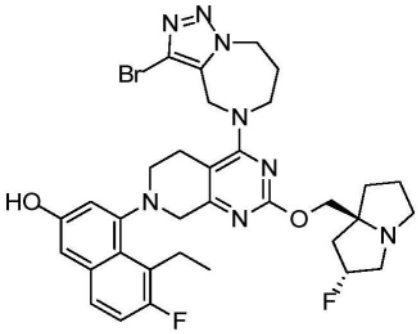


3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



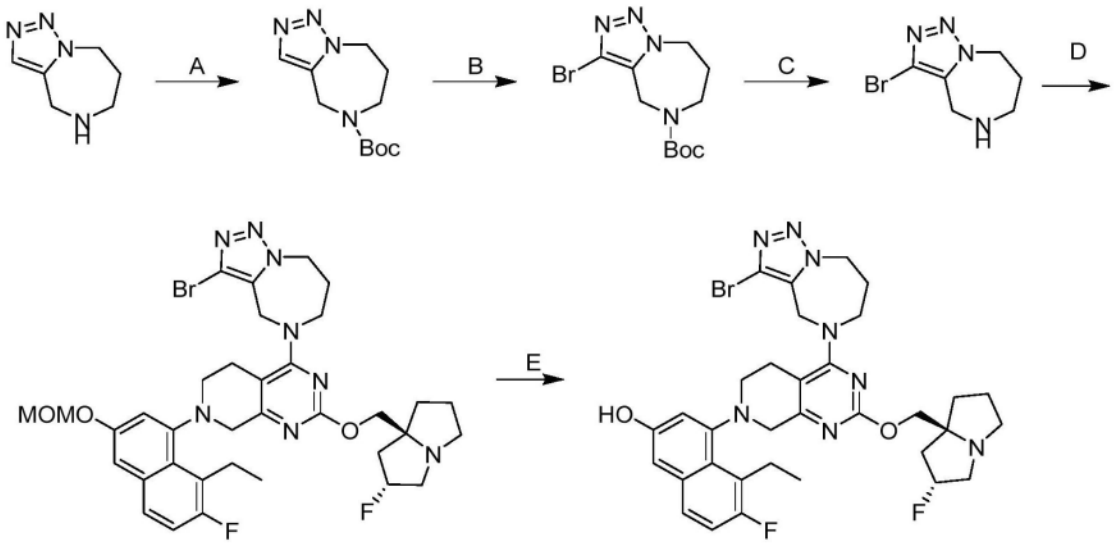
[0333] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.2,8.4Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.97(d,J=2.4Hz,2H),6.81-6.73(m,1H),5.49-5.26(m,1H),5.07-4.95(m,1H),4.90(br dd,J=3.6,6.4Hz,1H),4.68-4.62(m,1H),4.57(br d,J=2.8Hz,2H),4.44-4.33(m,1H),4.28-4.13(m,6H),4.11-4.01(m,2H),3.98-3.87(m,1H),3.68(br dd,J=2.4,17.2Hz,1H),3.55(br d,J=9.2Hz,1H),3.50-3.36(m,5H),3.23-3.07(m,3H),2.97-2.87(m,1H),2.74(br d,J=14.4Hz,1H),2.48-2.15(m,4H),2.12-1.90(m,4H),1.86-1.77(m,1H),1.16-1.05(m,3H),19F NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=-122.939,-173.651,LCMS(ESI,M+1):m/z=740.6。

实例284



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

基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇



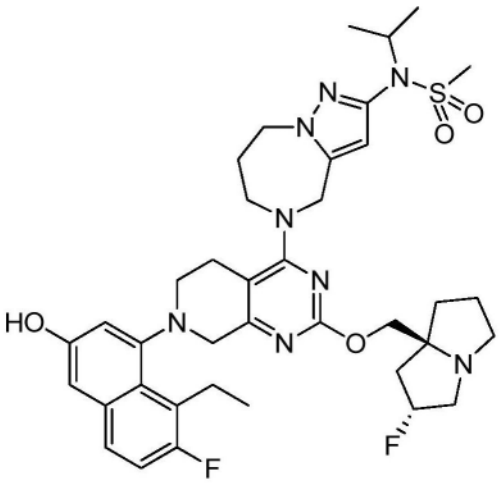
[0334] 步骤A.7,8-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5,6,7,8-四氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓(1.00g,1.0当量)和Boc2O(3.16g,2.0当量)在DCM(8.0mL)中的混合物中添加DMAP(88.4mg,0.10当量)和TEA(2.20g,3.0当量)。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.09g,63%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=239.0。

[0335] 步骤B.3-溴-7,8-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向7,8-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(650mg,1.0当量)在MeCN(6.0mL)中的混合物中添加NBS(1.46g,3.0当量)。将反应在90℃下搅拌4小时。将反应用水(80mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1)和反相HPLC[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(640mg,72%产率)。LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=316.9,318.9。

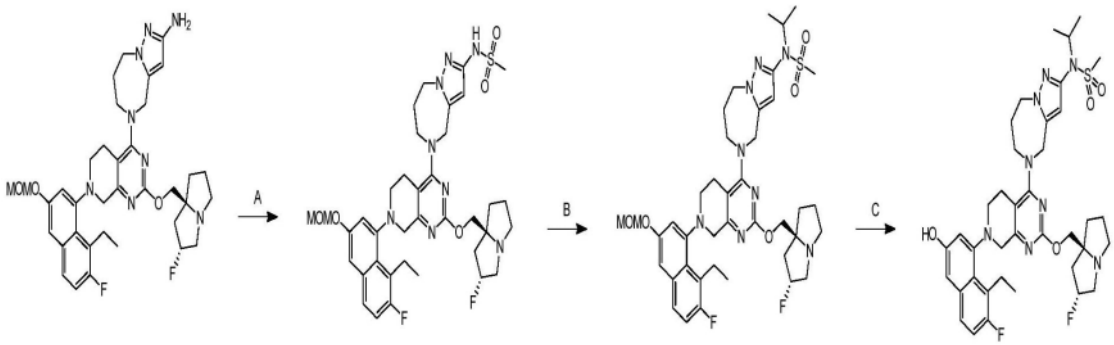
[0336] 步骤C.3-溴-5,6,7,8-四氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓:向3-溴-7,8-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在MeCN(1.0mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,1.0mL,13当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物在真空下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(110mg,粗品),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0337] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈灰白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),7.03-6.92(m,2H),5.49-5.27(m,1H),4.92(br s,1H),4.83-4.72(m,2H),4.66-4.58(m,1H),4.24-4.02(m,5H),3.69(br d,J=18.0Hz,1H),3.55-3.46(m,2H),3.46-3.37(m,4H),3.28-3.12(m,3H),2.71(br d,J=14.4Hz,1H),2.46-2.24(m,3H),2.23-2.14(m,2H),2.13-2.03(m,2H),2.01-1.89(m,1H),1.11(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=695.0,697.0。

实例285



N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-异丙基甲烷磺酰胺



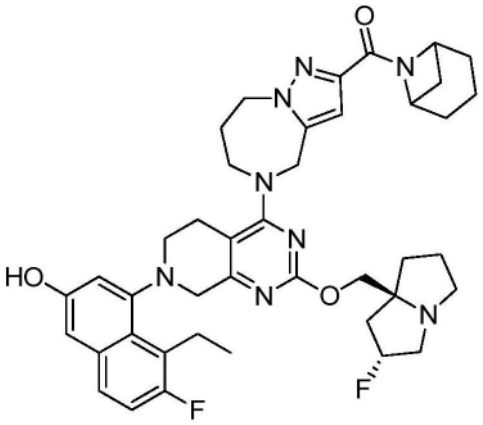
[0338] 步骤A.N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲烷磺酰胺:在冰浴中向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(300mg,1.0当量)在吡啶(4mL)中的混合物中添加Ms2O(116mg,1.5当量)。将反应升温至20℃并搅拌4小时。将混合物用水(10mL)稀释,并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(300mg,86%产率);1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=9.74(br s,1H),7.76-7.69(m,1H),7.36-7.28(m,2H),7.17-7.11(m,1H),5.96(s,1H),5.35-5.16(m,3H),4.98-4.64(m,2H),4.35(br d,J=5.6Hz,2H),3.94-3.75(m,4H),3.64(br d,J=17.6Hz,1H),3.42(s,3H),3.29-3.26(m,3H),3.19-3.12(m,2H),3.10-3.03(m,2H),3.01-2.94(m,4H),2.83-2.76(m,1H),2.15(br s,2H),2.01(br s,2H),1.93(br d,J=1.2Hz,2H),1.86-1.66(m,4H),1.07(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=753.2。

[0339] 步骤B.N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-异丙基甲烷磺酰胺:在0℃下向N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)

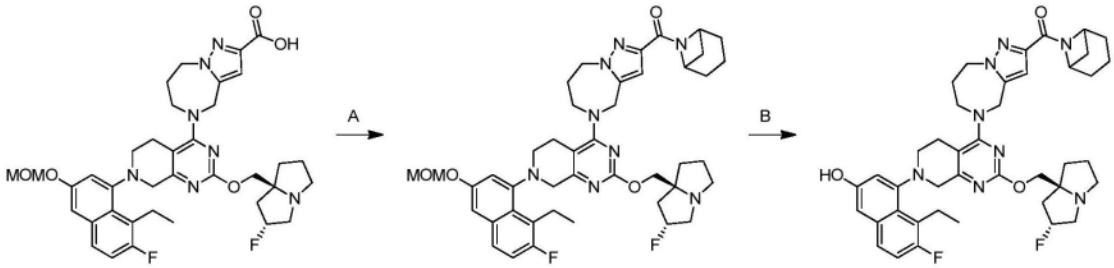
甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲烷磺酰胺(80mg,1.0当量)在吡啶(1.57g,177当量)中的混合物中添加甲基磺酰基甲烷磺酸酯(68mg,3.5当量)。将反应在20℃下搅拌4小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈橙色固体的标题化合物(50mg,54%产率);1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.60-7.51(m,1H),7.24-7.16(m,2H),7.05-6.98(m,1H),6.18-5.97(m,1H),5.36-5.15(m,3H),4.93-4.53(m,2H),4.52-4.35(m,3H),4.26-4.15(m,1H),4.15-4.04(m,1H),4.03-3.80(m,3H),3.79-3.69(m,1H),3.59-3.51(m,3H),3.50-3.45(m,1H),3.43-3.31(m,2H),3.30-3.20(m,2H),3.18-3.11(m,2H),3.11-3.04(m,3H),3.03-2.89(m,1H),2.69-2.56(m,1H),2.35-2.04(m,5H),2.00-1.79(m,3H),1.73-1.64(m,1H),1.29-1.16(m,6H),1.16-1.08(m,3H);19FNMR(400MHz,氯仿-d)δ=-119.247,-173.073;LCMS(ESI,M+1):m/z=795.1。

[0340] 步骤C.N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-异丙基甲烷磺酰胺:向N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-异丙基甲烷磺酰胺(45mg,1.0当量)在ACN(106μL)中的混合物中添加HCl•MeOH(4M,15当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将反应过滤并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:27%-57%,经10min]纯化,以得到呈橙色固体的标题化合物(7.96mg,18%产率,0.22当量,FA)。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=9.80-9.55(m,1H),7.64-7.54(m,1H),7.28-7.19(m,1H),7.04-6.93(m,2H),6.15-6.08(m,1H),5.35-5.11(m,1H),4.98-4.84(m,1H),4.79-4.67(m,1H),4.51-4.36(m,2H),4.27-4.13(m,1H),4.09-3.97(m,1H),3.96-3.77(m,4H),3.65-3.54(m,1H),3.45-3.37(m,2H),3.25-3.21(m,1H),3.17-3.11(m,1H),3.10-3.02(m,6H),3.01-2.95(m,1H),2.86-2.76(m,1H),2.70-2.63(m,1H),2.25-2.11(m,1H),2.07-2.01(m,1H),2.00-1.87(m,3H),1.85-1.66(m,3H),1.11-0.98(m,9H);1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ=7.61-7.52(m,1H),7.27-7.19(m,1H),7.03-6.92(m,2H),6.15-6.07(m,1H),5.34-5.12(m,1H),4.94-4.83(m,1H),4.77-4.67(m,1H),4.47-4.33(m,2H),4.24-4.11(m,1H),4.11-4.00(m,1H),3.99-3.77(m,4H),3.59-3.52(m,1H),3.45-3.34(m,1H),3.33-3.19(m,2H),3.19-3.13(m,1H),3.12-3.06(m,3H),3.05-3.04(m,3H),3.03-2.97(m,1H),2.87-2.76(m,1H),2.71-2.62(m,1H),2.25-2.10(m,1H),2.09-2.02(m,1H),2.01-1.86(m,3H),1.86-1.65(m,3H),1.09-0.92(m,9H);19F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ=-121.213,-171.797;LCMS(ESI,M+1):m/z=751.7。

实例286

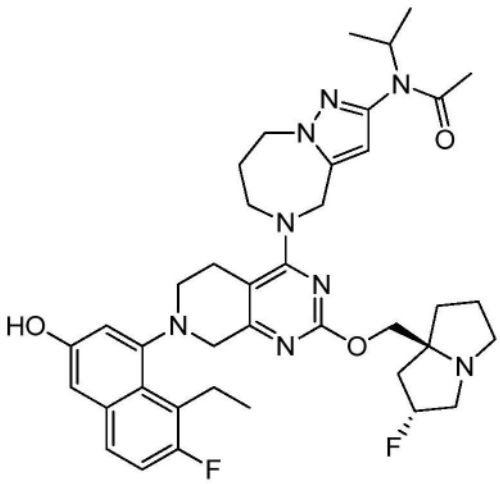


6-氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



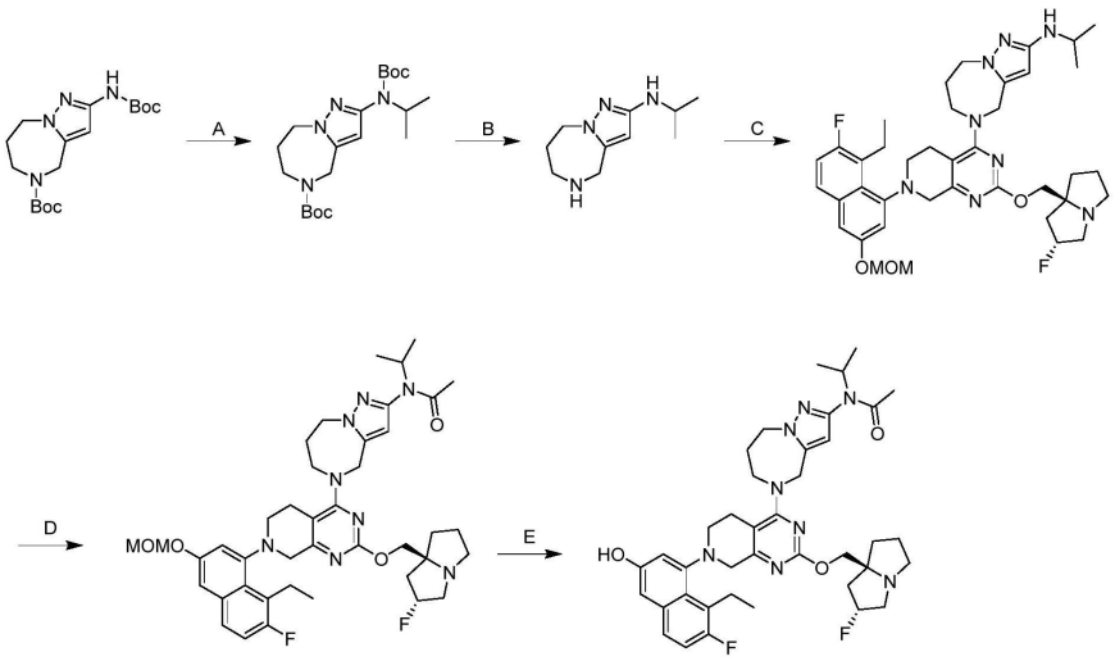
[0341] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈黄色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.4Hz,1H),7.01-6.93(m,2H),6.71-6.65(m,1H),5.36-5.16(m,1H),5.01(td,J=3.2,6.0Hz,2H),4.56-4.44(m,3H),4.27-4.15(m,1H),4.11-3.96(m,4H),3.71-3.61(m,1H),3.54(br dd,J=2.4,8.8Hz,1H),3.44-3.38(m,2H),3.27-3.10(m,6H),3.02-2.92(m,1H),2.78-2.68(m,1H),2.66-2.56(m,1H),2.39-2.18(m,4H),2.15-2.02(m,4H),1.98-1.82(m,5H),1.75-1.64(m,2H),1.17-1.05(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=739.4

实例287



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

a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-异丙基乙酰胺



[0342] 步骤A.2-((叔丁氧基羰基)(异丙基)氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在THF(1mL)中的混合物中添加NaH(56.7mg,60%纯度,5.0当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。向上述混合物中添加2-碘丙烷(482mg,10当量)。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(3mL)淬灭,并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(50.0mg,40%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=395.2。

[0343] 步骤B.N-异丙基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:向2-((叔丁氧基羰基)(异丙基)氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(50.0mg,1.0当量)在MeCN(0.5mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4.0M,2.0mL)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物用饱和NaHCO3水溶液(3.0mL)调节pH至8,并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(23.0mg,89%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=195.2。

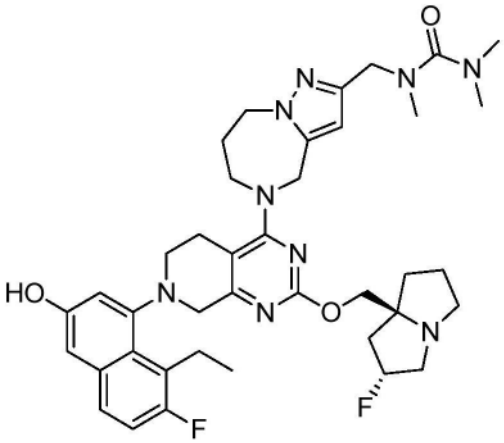
[0344] 步骤C.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-异丙基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(50.0mg,1.0当量)和N-异丙基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(21.0mg,1.5当量)在DMF(0.5mL)中的混合物中添加DIEA(27.9mg,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(40.0mg,73%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=717.5。

[0345] 步骤D.N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟

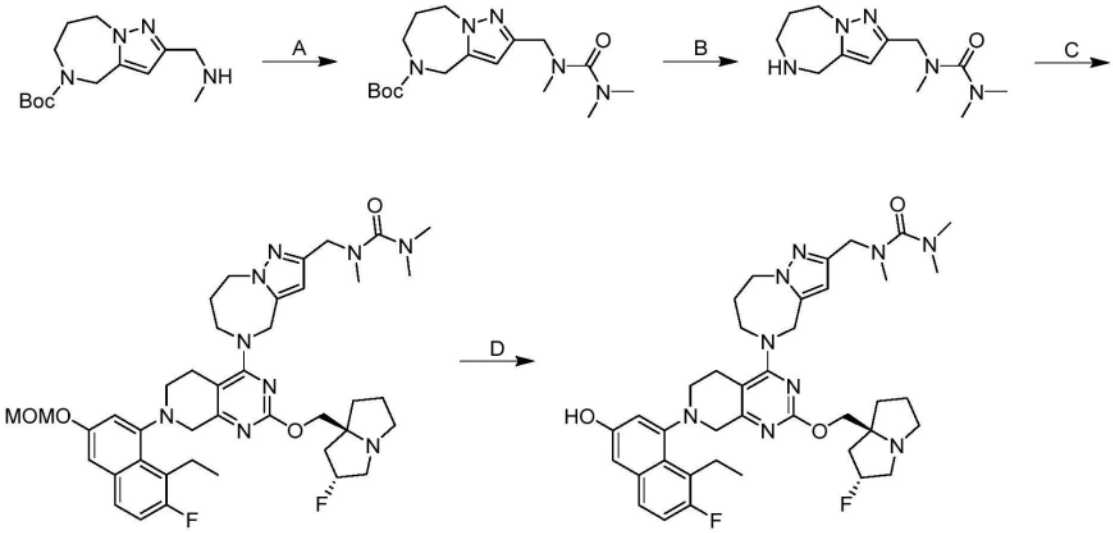
四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-异丙基乙酰胺:在0℃下向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-异丙基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(60mg,1.0当量)在THF(2mL)中的混合物中添加DMF(285mg,46当量)和NaH(5.02mg,60%纯度,1.5当量)。将反应在20℃下搅拌30分钟。在0℃下向所得混合物中添加在THF(1mL)中的Ac2O(17.1mg,2.0当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物用饱和NaHCO3水溶液(5mL)稀释,并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(50mg,77%产率);1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.60-7.55(m,1H),7.23-7.17(m,2H),7.03-7.00(m,1H),5.96-5.92(m,1H),5.35-5.14(m,3H),4.93-4.80(m,2H),4.65-4.55(m,1H),4.55-4.40(m,2H),4.26-4.17(m,1H),4.14-4.03(m,1H),4.02-3.93(m,2H),3.91-3.81(m,1H),3.80-3.71(m,1H),3.56-3.51(m,3H),3.49-3.43(m,1H),3.42-3.31(m,2H),3.30-3.19(m,2H),3.18-3.05(m,3H),3.02-2.92(m,1H),2.65-2.55(m,1H),2.38-2.22(m,2H),2.20-2.05(m,3H),2.00-1.84(m,3H),1.83-1.80(m,3H),1.15-1.10(m,3H),1.08-1.02(m,6H);19F NMR(400MHz,氯仿-d)δ=-119.097,-173.140;LCMS(ESI,M+1):m/z=759.1。

[0346] 步骤E.N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-异丙基乙酰胺:向N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-异丙基乙酰胺(45mg,1.0当量)在ACN(112μL)中的混合物中添加HCl•MeOH(4M,0.2mL,15当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,溶解在MeOH(1mL)中,用固体NaHCO3中和,过滤,并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:21%-51%,经10min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(42mg,96%产率,0.3当量,FA)。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=10.75-8.99(m,1H),7.63-7.56(m,1H),7.29-7.19(m,1H),7.02-6.95(m,2H),6.08-6.02(m,1H),5.33-5.12(m,1H),4.96-4.84(m,1H),4.80-4.70(m,1H),4.68-4.58(m,1H),4.52-4.38(m,2H),4.09-3.97(m,1H),3.96-3.89(m,1H),3.88-3.77(m,3H),3.59(br d,J=16.0Hz,2H),3.48-3.38(m,2H),3.18-3.07(m,2H),3.07-3.01(m,2H),3.00-2.91(m,1H),2.84-2.75(m,1H),2.65-2.58(m,1H),2.29-2.15(m,1H),2.07-2.01(m,1H),2.00-1.86(m,3H),1.85-1.76(m,1H),1.76-1.66(m,2H),1.65-1.52(m,3H),1.10-1.01(m,3H),1.00-0.84(m,6H);19F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=-121.409,-172.099;LCMS(ESI,M+1):m/z=715.5。

实例288



1-((5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲基)-1,3,3-三甲基脲



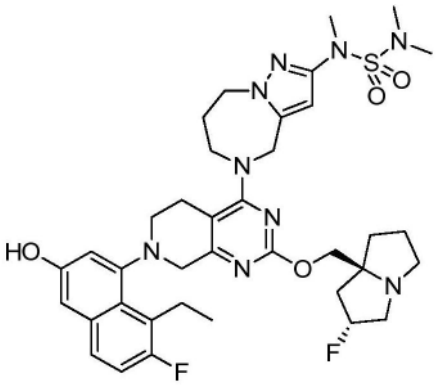
[0347] 步骤A.2-((1,3,3-三甲基脲基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-((甲基氨基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(80.0mg,1.0当量)和N,N-二乙基丙烷-2-胺(742mg,20当量)在DCM(0.5mL)中的混合物中添加二甲基氨基甲酰氯(61.4mg,2.0当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(40mg,39%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=352.1。

[0348] 步骤B.1,1,3-三甲基-3-((5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲基)脲:将2-((1,3,3-三甲基脲基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(30.0mg,1.0当量)在HCl/二噁烷(4M,1.0mL,47当量)中的混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物在真空下浓缩,以得到呈白色油状物的标题化合物(24.0mg),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。

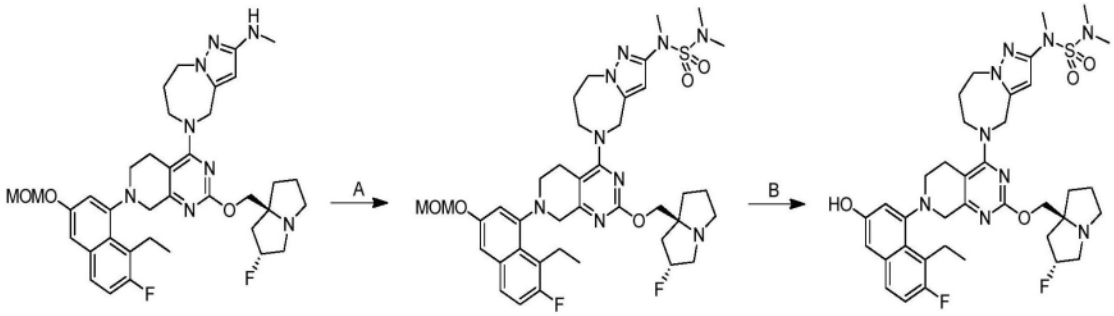
[0349] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.52(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.15(t,J=9.6Hz,1H),6.97(s,2H),6.17(s,1H),5.44(s,1H),5.10-4.96(m,1H),4.76(br dd,J=3.6,16.4Hz,2H),4.51-4.37(m,2H),4.34-4.15(m,4H),4.13-4.00(m,2H),3.98-3.84(m,1H),3.69(br d,J=17.6Hz,

1H),3.57-3.47(m,1H),3.46-3.34(m,3H),3.27-3.14(m,3H),3.12-3.01(m,1H),2.93-2.53(m,10H),2.41-2.18(m,3H),2.17-1.97(m,4H),1.95-1.83(m,1H),1.18-1.01(m,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=730.3。

实例289



7-(8-乙基-7-氟-3-羟基-1-萘基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-((二甲基氨磺酰基)甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶

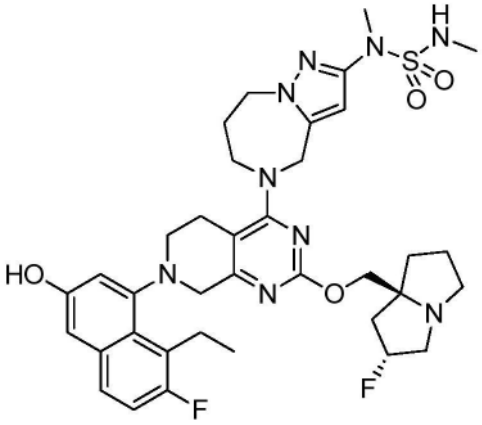


[0350] 步骤A.7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-((二甲基氨磺酰基)甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(200mg,1.0当量)在吡啶(490mg,21当量)中的混合物中添加二甲基氨磺酰氯(104mg,2.5当量)和THF(0.50mL)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(77.0mg,31%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=796.5。

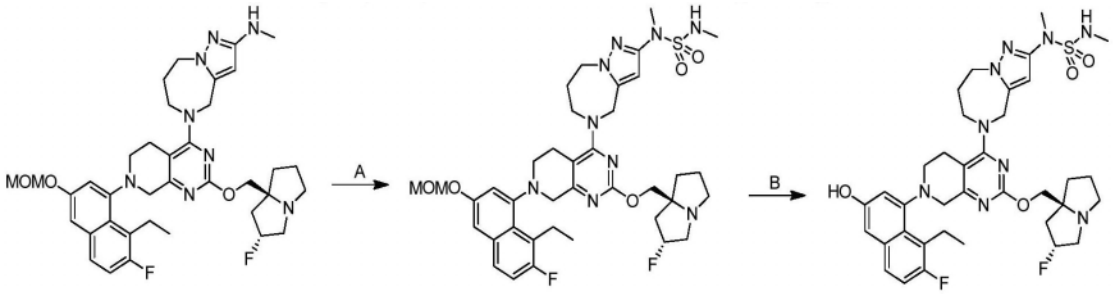
[0351] 步骤B.7-(8-乙基-7-氟-3-羟基-1-萘基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-((二甲基氨磺酰基)甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-((二甲基氨磺酰基)甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(77.0mg,1.0当量)在ACN(0.50mL)中的混合物中添加HCl·MeOH(4M,1.0mL,41当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,溶解在甲醇(3.0mL)中,用固体NaHCO3中和,过滤,通过制备型HPLC[Phenomenex Luna C18 250×50mm

×15μm;A:水(FA),B:ACN;B%:22%-52%,经15min]纯化并冻干,以得到呈黄色固体的标题化合物(72.0mg,98%产率,FA盐)。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ=7.58(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.23(t,J=9.2Hz,1H),6.99(s,2H),6.13(s,1H),5.35-5.14(m,1H),4.90(br d,J=16.4Hz,1H),4.69(br d,J=16.4Hz,1H),4.36(br s,2H),4.10(br d,J=12.8Hz,1H),4.00-3.74(m,4H),3.59(br s,1H),3.41(br d,J=8.0Hz,1H),3.34-3.22(m,2H),3.15(s,4H),3.13-3.07(m,3H),3.03(br s,1H),2.87-2.78(m,1H),2.66(s,7H),2.22-2.10(m,1H),2.09-1.97(m,2H),1.96-1.86(m,2H),1.84-1.66(m,3H),1.05(br t,J=7.2Hz,3H);19F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ=-121.273,-171.969;LCMS(ESI,M+1):m/z=752.5。

实例290



7-(8-乙基-7-氟-3-羟基-1-萘基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-((甲基氨磺酰基)甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶

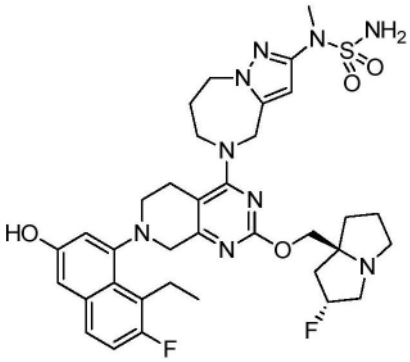


[0352] 步骤A.7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-((甲基氨磺酰基)甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(120mg,1.0当量)在吡啶(490mg,35当量)中的混合物中添加甲基氨磺酰氯(56.4mg,2.5当量)和THF(0.50mL)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(52.0mg,38%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=782.4。

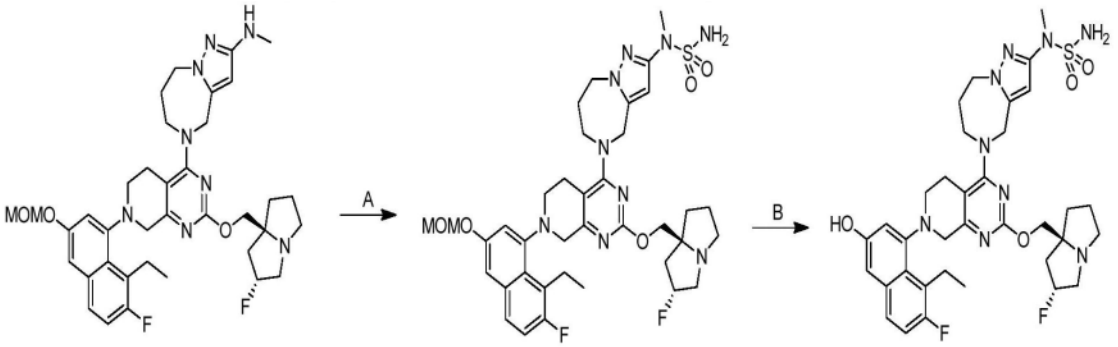
[0353] 步骤B.7-(8-乙基-7-氟-3-羟基-1-萘基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-

7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-((甲基氨磺酰基)甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-((甲基氨磺酰基)甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(52.0mg,1.0当量)在ACN(0.50mL)中的混合物中添加HCl•MeOH(4M,1.0mL,60当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,溶解在甲醇(3.0mL)中,用固体NaHCO3中和,过滤,通过制备型HPLC[Phenomenex Luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:23%-53%,经58min]纯化并冻干,以得到呈灰白色固体的标题化合物(12.2mg,24%产率,FA盐)。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=9.84-9.58(m,1H),7.59(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.52-7.37(m,1H),7.24(t,J=9.2Hz,1H),6.99(s,2H),6.15(s,1H),5.35-5.14(m,1H),4.98-4.85(m,1H),4.68(br d,J=16.0Hz,1H),4.42-4.29(m,2H),4.10(br dd,J=2.4,12.0Hz,1H),3.96-3.76(m,4H),3.59(br d,J=17.6Hz,1H),3.42(br d,J=7.2Hz,2H),3.16-3.01(m,7H),2.98(s,1H),2.87-2.75(m,1H),2.70-2.62(m,1H),2.45(d,J=4.8Hz,3H),2.15(br dd,J=6.8,7.6Hz,1H),2.06(br d,J=7.6Hz,1H),2.04-1.91(m,3H),1.77(br s,2H),1.76-1.65(m,2H),1.06(t,J=7.2Hz,3H);19F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=-121.371,-171.962;LCMS(ESI,M+1):m/z=738.4。

实例291



7-(8-乙基-7-氟-3-羟基-1-萘基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-((氨磺酰基)甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶

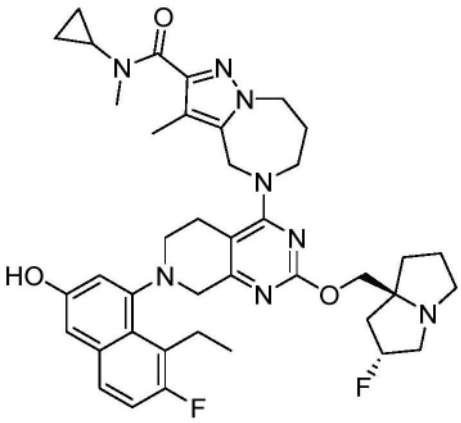


[0354] 步骤A.7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-((氨磺酰基)甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶:向5-(7-(8-乙基-7-氟-

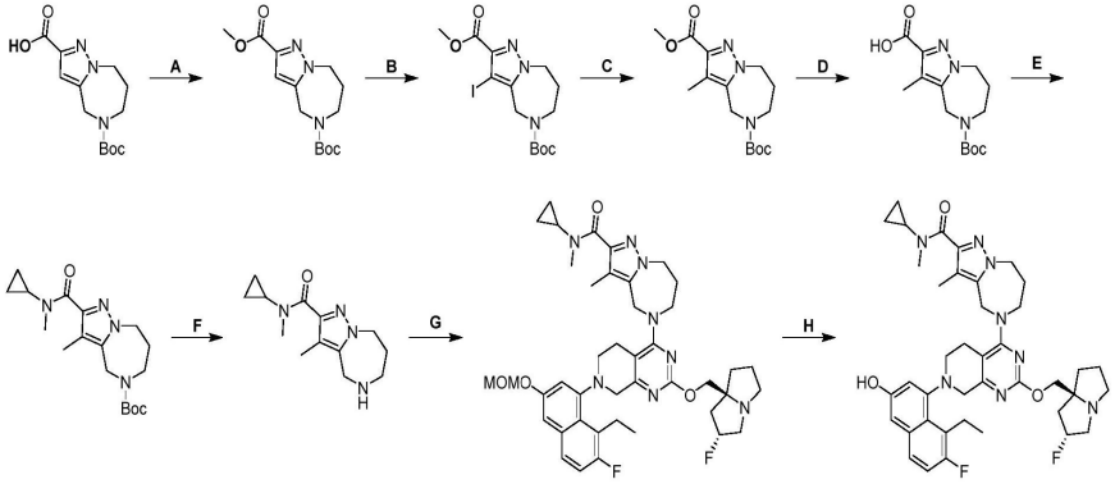
3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(120mg,1.0当量)在吡啶(490mg,35当量)中的混合物中添加在THF(0.50mL)中的氨磺酰氯(50.3mg,2.5当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(46.0mg,34%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=768.4。

[0355] 步骤B.7-(8-乙基-7-氟-3-羟基-1-萘基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-((氨磺酰基)甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-((氨磺酰基)甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(46.0mg,1.0当量)在ACN(0.50mL)中的混合物中添加HCl•MeOH(1.0mL,66当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,溶解在甲醇(3.0mL)中,用固体NaHCO3中和,过滤,通过制备型HPLC[Phenomenex Luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:20%-50%,经58min]纯化并冻干,以得到呈橙色固体的标题化合物(12.4mg,27%产率,FA盐)。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ=7.57(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.23(br t,J=9.2Hz,1H),6.98(s,2H),6.17(s,1H),5.41-5.17(m,1H),4.94-4.83(m,1H),4.68(br d,J=16.0Hz,1H),4.32(br s,2H),4.14-4.06(m,1H),4.06-3.94(m,2H),3.93-3.77(m,3H),3.42(br d,J=9.2Hz,1H),3.27-3.10(m,6H),3.06(s,3H),2.91-2.83(m,1H),2.66(br d,J=4.4Hz,1H),2.13(br d,J=4.0Hz,2H),2.06(br s,1H),2.02-1.96(m,1H),1.95-1.71(m,5H),1.04(br t,J=7.2Hz,3H);19F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ=-121.153,-171.917;LCMS(ESI,M+1):m/z=724.6。

实例292



N-环丙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,3-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



[0356] 步骤A.7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯:向5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(5.0g,1.0当量)在MeOH(25mL)中的溶液中添加重氮甲基(三甲基)硅烷(2M,18mL,2.0当量)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将反应过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(2.40g,81%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=296.2。

[0357] 步骤B.3-碘-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯:向7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(2.40g,1.0当量)在CH3COOH(25mL)中的溶液中添加NIS(3.70g,2.0当量)。将混合物在80℃下搅拌0.5小时。将反应在0℃下用饱和NaHCO3溶液(80mL)淬灭。将滤液用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(2.05g,59%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=422.1。

[0358] 步骤C.3-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯:将3-碘-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(2.0g,1.0当量)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(4.80g,50%纯度,4.0当量)、Pd(dppf)Cl2(347mg,0.1当量)和K2CO3(2.0g,3.0当量)在DMF(20mL)中的混合物脱气并用N2吹扫3次。将混合物在N2气氛下在100℃下搅拌5小时。将反应过滤,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(1.20g,82%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=310.2。

[0359] 步骤D.5-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸:向3-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(3.0g,1.0当量)在THF(15mL)中的溶液中添加LiOH·H_2O(1.20g,3.0当量)、MeOH(7.5mL)和H_2O(15mL)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应浓缩。将残余物用HCl(2.5ml,2M)调节至pH 8。将残余物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(2.50g,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=296.2。

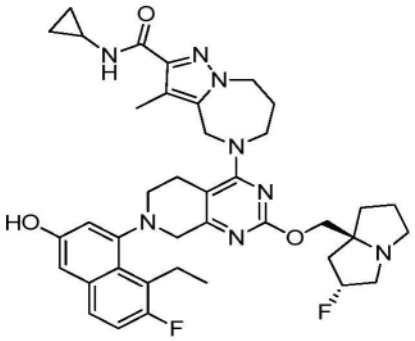
[0360] 步骤E.2-(环丙基(甲基)氨基甲酰基)-3-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(1.0g,1.0当量)在DMF(10mL)中的溶液中添加HATU(2.0g,

1.5当量)、N-甲基环丙胺(1.20g,3.0当量,HCl)和N,N-二乙基丙烷-2-胺(3.50g,8.0当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应过滤。将滤液通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(1.10g,93%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=349.2。

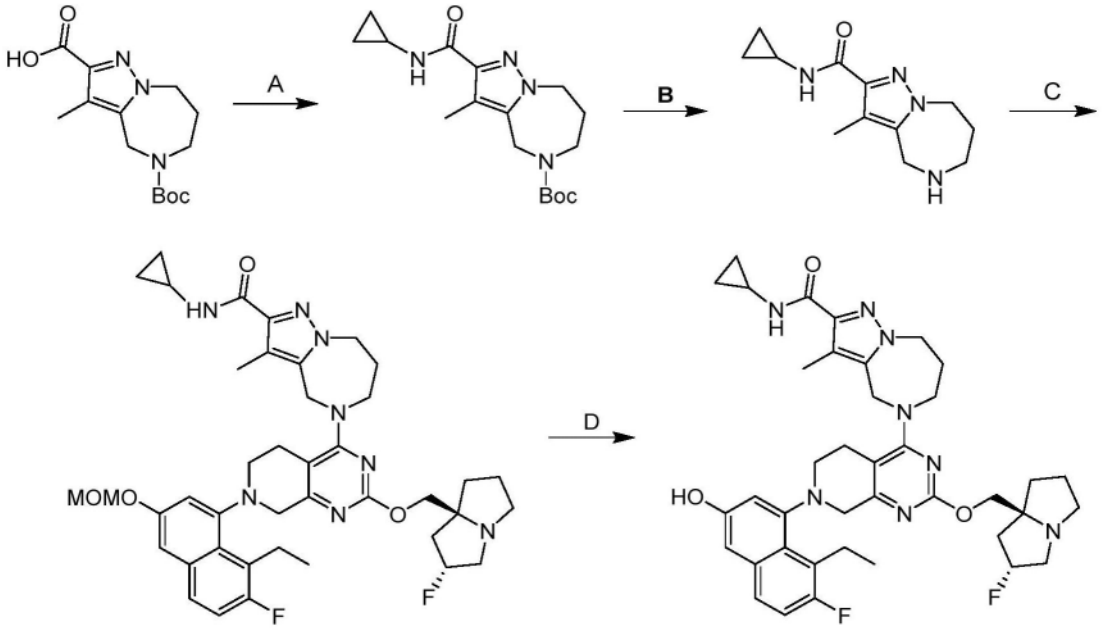
[0361] 步骤F.N-环丙基-N,3-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在0℃下向2-(环丙基(甲基)氨基甲酰基)-3-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(1.10g,1.0当量)在ACN(12mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4M,11mL)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应浓缩。将残余物在0℃下用饱和NaOH溶液(10mL)调节至pH 10。将反应用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(877mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=249.1。

[0362] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.51(s,1H),7.51-7.48(m,1H),7.13(t,J=9.4Hz,1H),6.96(s,2H),5.46-5.30(m,1H),4.75(d,J=7.4Hz,1H),4.53-4.36(m,2H),4.25-3.94(m,5H),3.68-3.63(m,1H),3.55-3.36(m,6H),3.26-3.12(m,3H),3.11-3.03(m,3H),2.89(s,1H),2.68(d,J=14.8Hz,1H),2.51-2.21(m,4H),2.21-1.85(m,8H),1.08(t,J=7.2Hz,3H),0.88-0.34(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=727.5。

实例293



N-环丙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

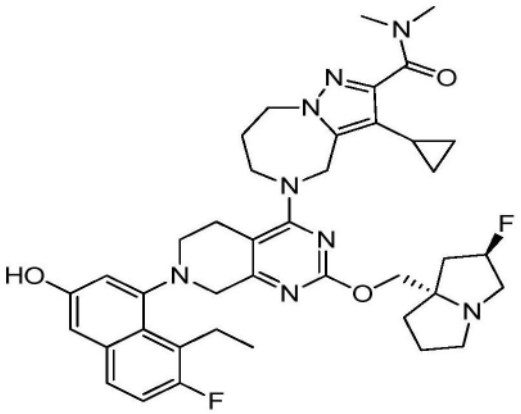


[0363] 步骤A.2-(环丙基氨基甲酰基)-3-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(1.0g,1.0当量)在DMF(10mL)中的溶液中添加HATU(1.9g,1.5当量)、环丙胺(0.966g,5.0当量)和N,N-二乙基丙烷-2-胺(1.31g,3.0当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应过滤。将滤液通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(1.00g,87%产率)。

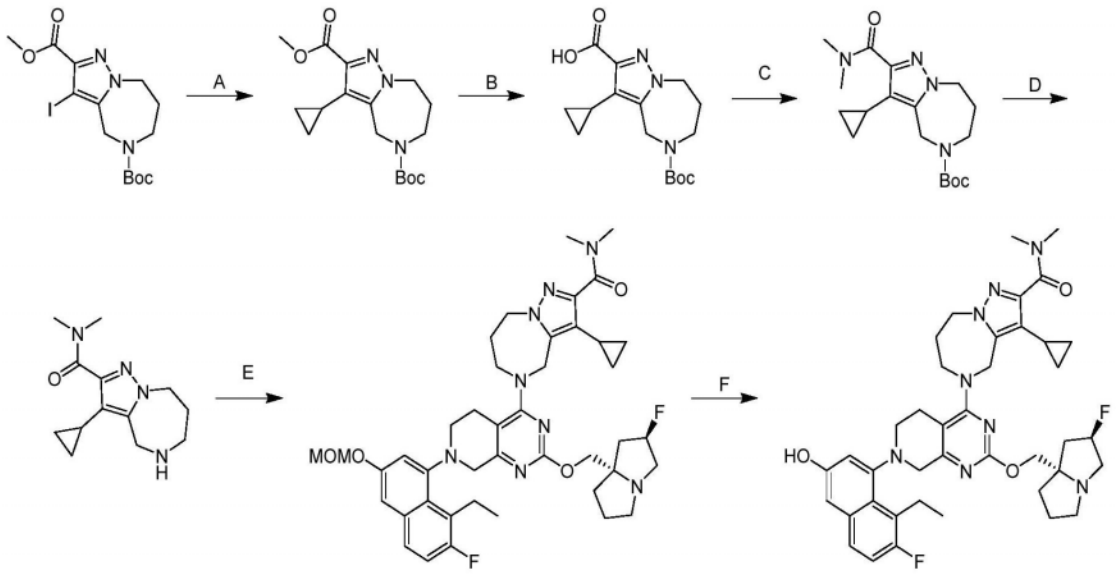
[0364] 步骤B.N-环丙基-3-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在0℃下向2-(环丙基氨基甲酰基)-3-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(1.00g,1.0当量)在ACN(10mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4M,10mL)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应浓缩。将残余物在0℃下用饱和NaOH溶液(10mL)调节至pH 10。将反应用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(650mg,粗品)。

[0365] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.53-8.49(m,1H),7.54-7.47(m,1H),7.18-7.10(m,1H),6.99-6.90(m,2H),5.46-5.24(m,1H),4.87-4.81(m,1H),4.75-4.64(m,1H),4.53-4.43(m,1H),4.43-4.33(m,1H),4.19-4.02(m,4H),4.00-3.90(m,1H),3.69-3.59(m,1H),3.36(s,6H),3.27-3.09(m,3H),2.81-2.65(m,2H),2.45-2.33(m,1H),2.32(s,3H),2.23(s,2H),2.16-2.01(m,4H),1.96-1.86(m,1H),1.14-1.05(m,3H),0.82-0.73(m,2H),0.62-0.54(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=713.2。

实例294



3-环丙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



[0366] 步骤A.3-环丙基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯:向3-碘-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(3.0g,1当量)在DMF(48mL)中的溶液中添加环丙基硼酸(1.22g,2当量)和K2CO3(2.95g,3当量),并且然后脱气并用N2气氛吹扫。在N2下向反应中添加Pd(dppf)Cl2(521mg,0.1当量)。将反应在100℃下搅拌4小时。将反应通过硅藻土过滤,用水(500mL)稀释,并用乙酸乙酯(4×150mL)萃取。将有机相经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯=30/1至1/2)纯化,然后将其浓缩并通过反相色谱法[0.1% FA条件]纯化,以得到呈棕色油状物的标题化合物(1.9g,79%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=349.1。

[0367] 步骤B.5-(叔丁氧基羰基)-3-环丙基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸:在0℃下向3-环丙基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(1.8g,1.0当量)在MeOH(18mL)中的溶液中添加NaOH(1M,10.7mL,2.0当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物的pH在0℃下用1M HCl水溶液调节至3。将混合物用水(30mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将有机相经Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到呈棕色固体的标题化合物(1.6g);LCMS(ESI,M+1):m/z=322.1。

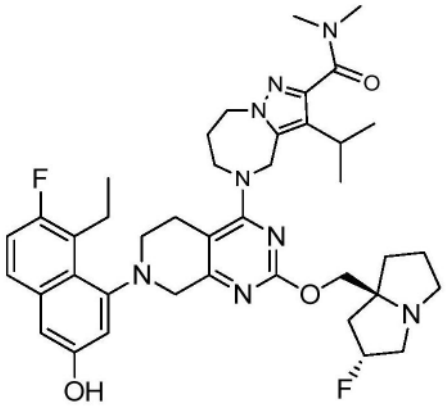
[0368] 步骤C.3-环丙基-2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二

氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-3-环丙基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(1.4g,1.0当量)在DMF(5mL)中的溶液中添加EDCI(1.67g,2.0当量)、HOBt(706mg,1.2当量)、TEA(4.4g,10当量)和N-甲基甲胺(2M,11mL,5.0当量)。将混合物在40℃下搅拌66小时。将反应过滤并通过反相快速色谱法[0.1%FA条件]纯化,以得到呈棕色油状物的标题化合物(1.3g,88%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=349.1。

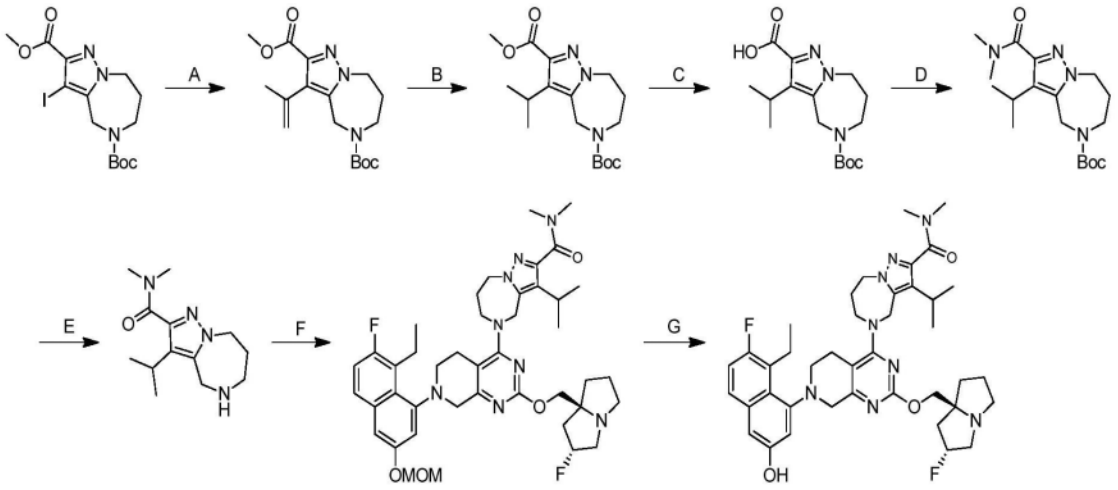
[0369] 步骤D.3-环丙基-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在0℃下向3-环丙基-2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(200mg,1.0当量)在ACN(1mL)中的溶液中缓慢添加HCl·二噁烷(4M,3.00mL,21当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将反应在0℃下浓缩。然后向粗产物中缓慢添加在0℃下的MeOH(4mL)和NaHCO3(pH=8),并且然后过滤并浓缩。将残余物溶解在DCM:MeOH=10:1(5mL)中并搅拌10分钟。将混合物过滤并将滤饼用DCM:MeOH=10:1(2×5mL)洗涤。将有机相浓缩,以得到呈棕色油状物的标题化合物(120mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=249.1。

[0370] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.53(s,1H),7.51(dd,J=5.8,8.8Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),6.93(br d,J=2.8Hz,2H),5.41-5.22(m,1H),5.07(br d,J=16.4Hz,1H),4.82(br d,J=16.4Hz,1H),4.51-4.34(m,2H),4.22-4.08(m,3H),4.06-3.91(m,2H),3.79-3.70(m,1H),3.53-3.32(m,5H),3.28(br s,1H),3.24-3.13(m,2H),3.13-3.03(m,4H),3.00(s,3H),2.78-2.66(m,1H),2.38-2.09(m,5H),2.08-1.83(m,3H),1.68-1.58(m,1H),1.08(t,J=7.2Hz,3H),0.86-0.59(m,2H),0.53-0.20(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=727.5。

实例295



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-异丙基-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



[0371] 步骤A.3-(丙-1-烯-2-基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯:将3-碘-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(2g,1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.60g,2当量)和Cs2CO3(4.64g,3当量)在二噁烷(12mL)和H_2O(3mL)中的混合物脱气并用N2吹扫3次。添加Pd(dppf)Cl_2(347mg,0.1当量),并将混合物在N2气氛下在90℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.35g,84%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=336.1。

[0372] 步骤B.3-异丙基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯:在N2气氛下将Pd/C(200mg,10%纯度)添加到MeOH(10mL)中。添加3-(丙-1-烯-2-基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(1.8g,1当量),并将混合物脱气并用H2吹扫3次。将混合物在H2(15Psi)气氛下在25℃下搅拌12小时。将混合物通过硅藻土垫过滤。将滤饼用MeOH(50mL)洗涤。将滤液浓缩,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(1.75g,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=338.2。

[0373] 步骤C.5-(叔丁氧基羰基)-3-异丙基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸:向3-异丙基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(1.65g,1当量)在MeOH(10mL)中的溶液中添加NaOH(998mg,5当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。在低于10℃将混合物的pH用1M HCl调节至3。将混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(1.5g,94%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=324.1。

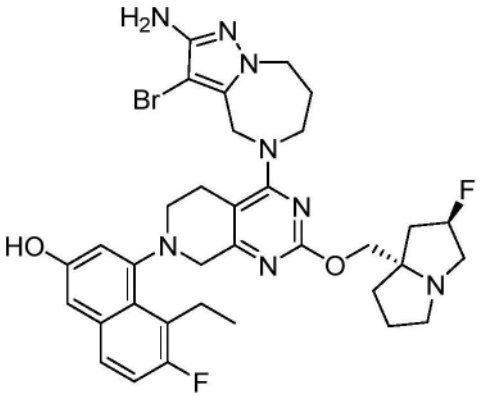
[0374] 步骤D.2-(二甲基氨基甲酰基)-3-异丙基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-3-异丙基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(500mg,1当量)和Me2NH(在THF中2M,2.32mL,3当量)在DMF(4mL)中的溶液中添加HATU(1.18g,2当量)和N,N-二乙基丙烷-2-胺(400mg,2当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈红色油状物的标题化合物(450mg,82%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=351.2。

[0375] 步骤E.3-异丙基-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-

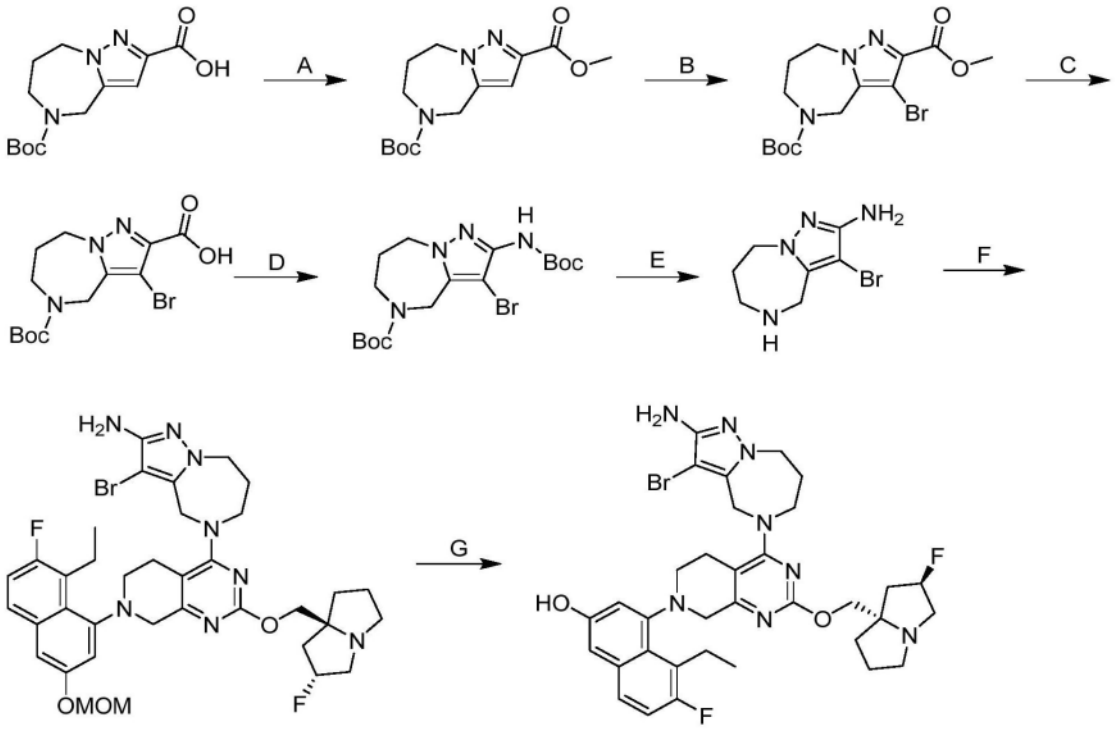
2-甲酰胺:向2-(二甲基氨基甲酰基)-3-异丙基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(250mg,1当量)在MeOH(2mL)中的溶液中添加HCl•MeOH(4M,2mL)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应浓缩。将残余物溶解在MeOH(3mL)中。添加Na2HCO3(1g),并将混合物搅拌0.5小时。将混合物过滤。将滤饼用MeOH(10mL)洗涤。将滤液浓缩,以得到呈红色油状物的标题化合物(150mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=251.1。

[0376] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈白色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.50(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.4Hz,1H),6.99-6.94(m,2H),5.39-5.33(m,1H),5.33-5.17(m,1H),4.58(br dd,J=4.4,16.2Hz,1H),4.52-4.39(m,2H),4.16-4.01(m,4H),3.76(ddd,J=3.2,10.0,14.0Hz,1H),3.69-3.61(m,1H),3.48-3.35(m,3H),3.26-3.16(m,3H),3.16-3.11(m,2H),3.08(s,3H),3.04-2.97(m,2H),2.95(s,3H),2.63(br d,J=12.8Hz,1H),2.32-1.78(m,9H),1.21(d,J=7.2Hz,3H),1.17(d,J=7.2Hz,3H),1.11(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=729.3。

实例296



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



[0377] 步骤A.7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯:向5-叔丁氧基羰基-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(2.00g,1.0当量)在MeOH(10mL)和DCM(20mL)中的溶液中添加重氮甲基(三甲基)硅烷(2M,2.0当量)。将混合物用饱和NaHCO3溶液(50mL)洗涤,并用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(1.92g,90%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=296.1

[0378] 步骤B.3-溴-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯:向4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5-二甲酸05-叔丁基02-甲基酯(1.00.g,1.0当量)在AcOH(10mL)和ACN(5mL)中的溶液中添加NBS(1.21g,2.0当量)。将混合物在40℃下搅拌5小时。向混合物(200mL)中缓慢滴加NaHCO3溶液,并且然后用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至石油醚/乙酸乙酯=0/1)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.20mg,92%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=374.0

[0379] 步骤C.3-溴-5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸:向3-溴-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5-二甲酸05-叔丁基02-甲基酯(1.20g,1.0当量)在MeOH(12mL)和H_2O(4mL)中的溶液中添加LiOH(384mg,5.0当量)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将反应用EtOAc(20mL×2)洗涤。将水相用2M HCl溶液(50mL)酸化,并且然后用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(803mg,69%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=360.0

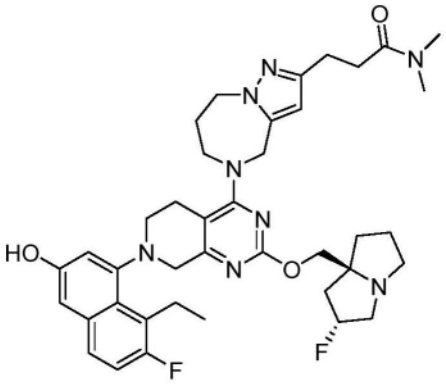
[0380] 步骤D.3-溴-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向3-溴-5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(703mg,1.0当量)在甲苯(6mL)中的混合物中添加4 Å分子筛

(200mg,1.0当量)、TEA(815μL,3.0当量)、DPPA(1.5当量)和2-甲基丙烷-2-醇(4.34g,30当量),并在氮气下在110℃下搅拌16小时。将混合物过滤,并将滤液用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法[柱SiO2:Welch Ultimate XB-SiOH 250×50×10μm;A:己烷,B:EtOH(0.1%FA),B%:1%-30%,经15min]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(366mg,43%产率)。

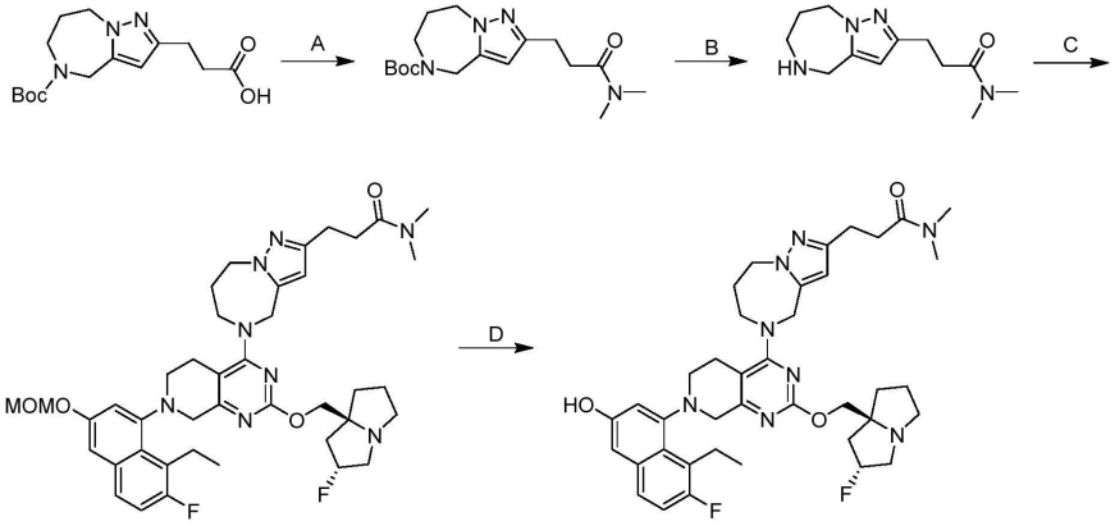
[0381] 步骤E.3-溴-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:向3-溴-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(200mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的溶液中添加HCl•MeOH(4M,5mL)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(803mg,69%产率);1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.46-7.32(m,1H),7.29-7.14(m,1H),4.61-4.47(m,4H),3.66-3.57(m,2H),2.20(brs,2H)。

[0382] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.50(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.00-6.93(m,2H),5.45-5.26(m,1H),4.78-4.63(m,2H),4.07(s,5H),4.01-3.84(m,2H),3.73-3.60(m,1H),3.52-3.44(m,2H),3.43-3.35(m,4H),3.20-3.06(m,2H),2.74-2.63(m,1H),2.47-1.85(m,9H),1.15-1.07(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=711.3;

实例297



3-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N,N-二甲基丙酰胺

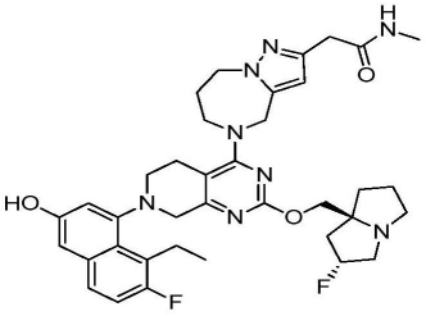


[0383] 步骤A.2-(3-(二甲基氨基)-3-氧代丙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向3-(5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)丙酸(300mg,1.0当量)在THF(6.0mL)中的溶液中添加HATU(553mg,1.5当量)、N,N-二乙基丙烷-2-胺(376mg,3.0当量)和(CH3)2NH(727μL,2.0M,1.5当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将反应用水(20mL)稀释,并用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×40mm×15μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:23%-53%,10分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(100mg,31%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=337.1。

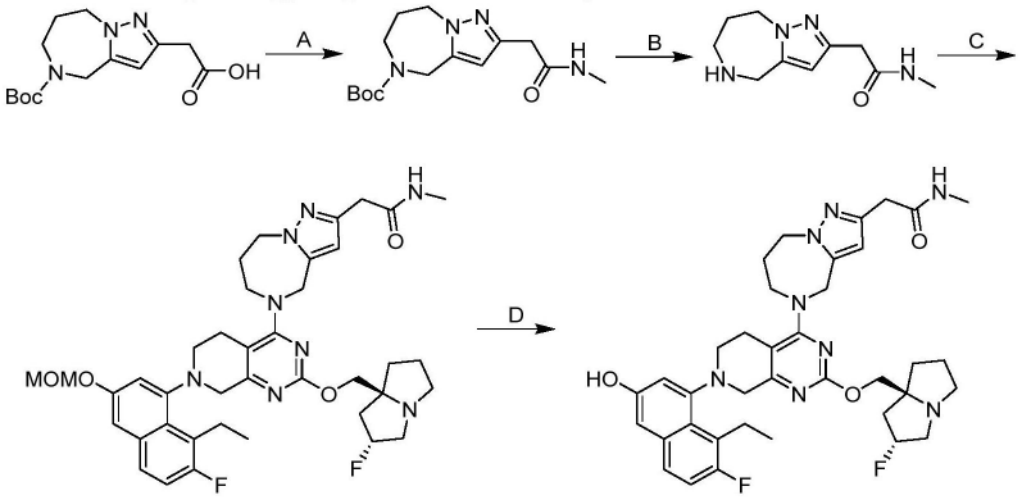
[0384] 步骤B.N,N-二甲基-3-(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)丙酰胺:向2-(3-(二甲基氨基)-3-氧代丙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)中的溶液中添加HCl/MeOH(4.0mL,4.0M)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将反应在减压下浓缩,以给出残余物。将残余物通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge150×25mm×5μm;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:2%-32%,8分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(50.0mg,71%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=237.1。

[0385] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈白色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.00-6.87(m,2H),6.05(d,J=1.6Hz,1H),5.35-5.17(m,1H),4.95(br d,J=16.0Hz,1H),4.78-4.69(m,1H),4.47-4.34(m,2H),4.26-3.82(m,5H),3.70(br d,J=18.8Hz,1H),3.56-3.34(m,3H),3.24-3.09(m,5H),3.03-2.95(m,4H),2.90(s,3H),2.82(br d,J=8.0Hz,2H),2.74-2.63(m,3H),2.32-2.12(m,3H),2.09-1.82(m,5H),1.18-1.05(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=715.4。

实例298



2-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-甲基乙酰胺

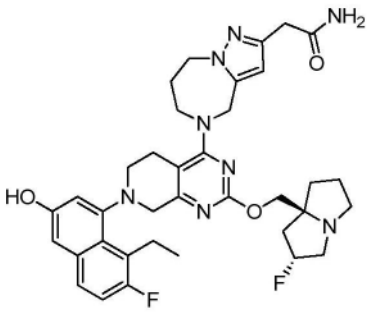


[0386] 步骤A.2-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)乙酸(200mg,1.0当量)在THF(6.0mL)中的溶液中添加HATU(386mg,1.5当量)、N,N-二乙基丙烷-2-胺(262mg,3.0当量)和$MeNH_2$(8.37mL,2.0M,25当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将反应在20℃下通过NH_4Cl溶液(20mL)淬灭,并且然后用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(200mg,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=309.1。

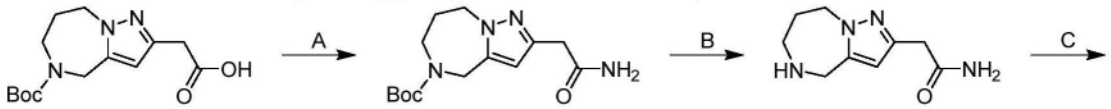
[0387] 步骤B.N-甲基-2-(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)乙酰胺:向2-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(200mg,1.0当量)在MeOH(2.0mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(1.33mL,4.0M)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将反应浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(200mg,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=209.1。

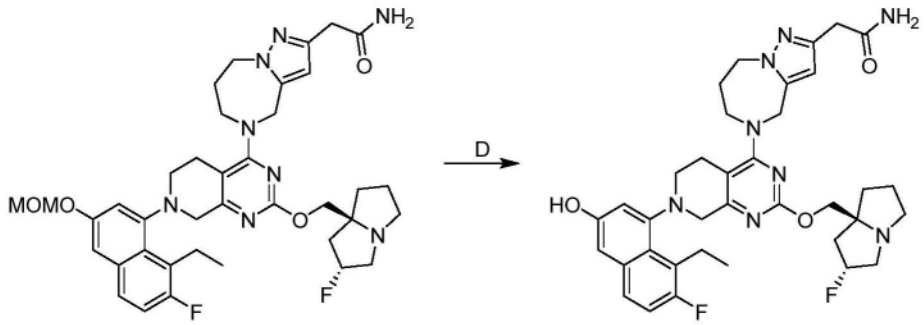
[0388] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈白色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),6.96(br d,J=4.4Hz,2H),6.15(s,1H),5.33-5.19(m,1H),5.00-4.93(m,2H),4.80-4.72(m,2H),4.64-4.55(m,2H),4.50-4.34(m,2H),4.27-3.86(m,5H),3.76-3.62(m,1H),3.56-3.36(m,5H),3.14(br s,1H),3.25-3.13(m,1H),3.03-2.94(m,1H),2.73(s,3H),2.28(br s,5H),2.00-1.84(m,3H),1.11(br t,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=687.5

实例299



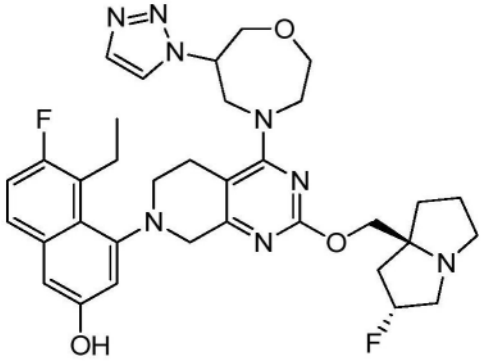
2-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)乙酰胺



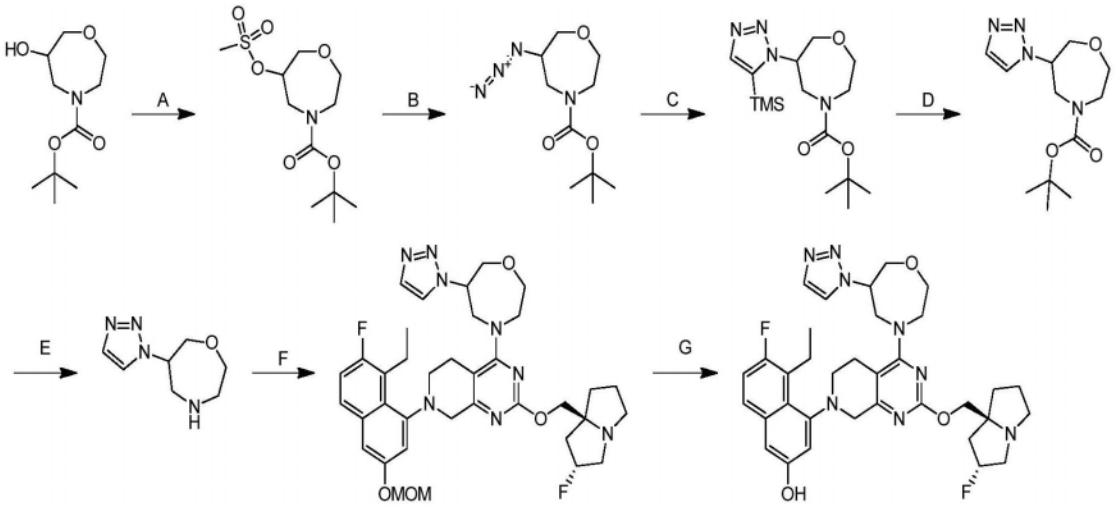


[0389] 根据实例298合成,除了在第一步中使用NH_4Cl代替$MeNH_2$。获得呈黄色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.96(br d,J=5.2Hz,2H),6.19(s,1H),5.40-5.23(m,1H),4.84-4.73(m,2H),4.44(br s,2H),4.24-3.99(m,5H),3.69(br d,J=18.4Hz,1H),3.54-3.34(m,6H),3.27(br s,1H),3.18(br d,J=8.8Hz,2H),3.07(br d,J=5.6Hz,1H),2.72(br d,J=10.0Hz,1H),2.44-1.81(m,9H),1.11(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=673.4。

实例300



4-(4-(6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚



[0390] 步骤A.6-((甲基磺酰基)氧基)-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸叔丁酯:在0℃下向6-羟基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸叔丁酯(2g,1.0当量)和TEA(2.33g,2.5当量)在THF(20mL)中的溶液中滴加MsCl(2.9g,2.8当量)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将所得混合物在0℃下用饱和NaHCO3水溶液(5mL)淬灭,用H_2O(40mL)洗涤,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过柱色谱法[SiO2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/2]纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(2.8g,98%产率);1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=4.84(br d,J=4.4Hz,1H),3.99-3.34(m,8H),3.20(s,3H),1.42(s,9H)

[0391] 步骤B.6-叠氮基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸叔丁酯:向6-甲基磺酰基氧基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸叔丁酯(1.8g,1.0当量)在DMF(18mL)中的溶液中缓慢添加NaN3(2.46g,6.2当量)。将混合物在70℃下搅拌12小时。在0℃下向反应中添加饱和Na2CO3水溶液直至约pH 9。将反应通过添加H_2O(40mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过柱色谱法[SiO2,石油醚/乙酸乙酯=100/0至8/1]纯化,以得到呈棕色油状物的标题化合物(1.3g,84%产率);1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=3.85-3.35(m,9H),1.41(d,J=6.4Hz,9H)

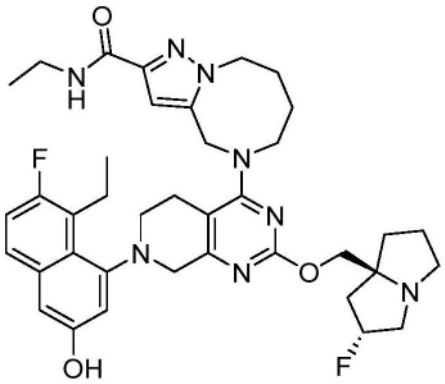
[0392] 步骤C.6-(5-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸叔丁酯:在N2气氛下向6-叠氮基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸叔丁酯(1.2g,1.0当量)在THF(12mL)中的溶液中添加CuI(94mg,0.1当量)、TEA(200mg,0.4当量)和乙炔基(三甲基)硅烷(1.95g,4.0当量)。将反应在N_2气氛下在50℃下搅拌12小时。将反应通过硅藻土过滤。将所得混合物用水(40mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过反相[0.1% FA条件]纯化,以得到呈棕色油状物的标题化合物(1.55g,80%产率);1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.08(s,1H),3.92-3.41(m,9H),1.53-1.43(m,9H),0.31(s,9H)

[0393] 步骤D.6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸叔丁酯:向6-(5-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸叔丁酯(1.3g,1.0当量)在THF(5mL)中的溶液中添加TBAF(1M,15.27mL,4.0当量)。将反应在45℃下搅拌2小时。将反应用水(40mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将有机相经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[0.1% FA条件]纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(0.68g,66%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=269.1。

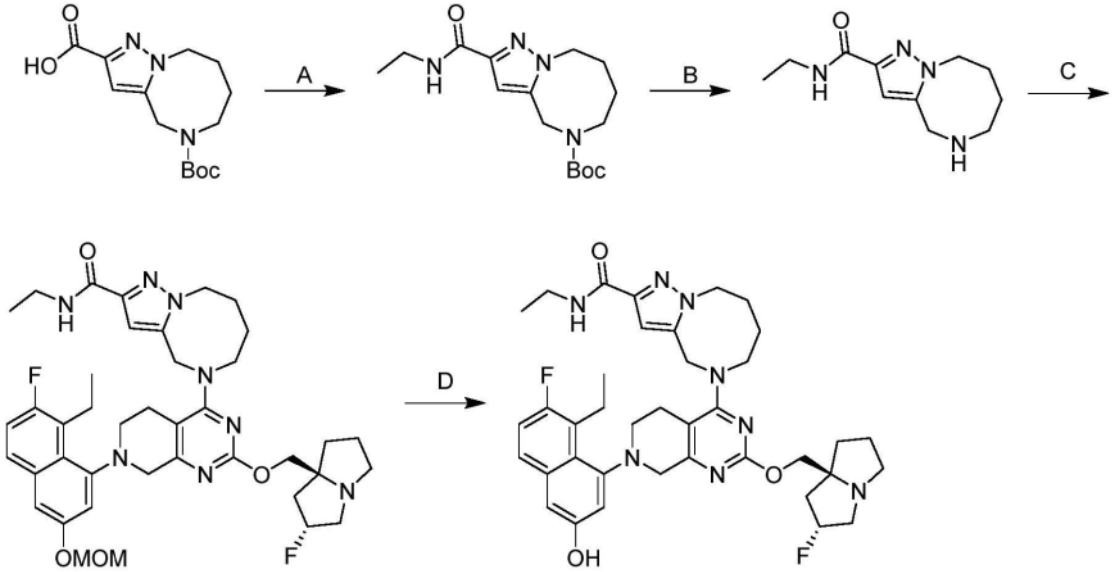
[0394] 步骤E.6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,4-氧氮杂环庚烷:在0℃下向6-(三唑-1-基)-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸叔丁酯(0.68g,1.0当量)在ACN(3mL)中的溶液中缓慢添加HCl•二噁烷(4M,7mL,11当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将反应浓缩。将粗产物溶解在MeOH(4mL)中。添加NaHCO3(0.5g),并将混合物搅拌0.2小时。将混合物过滤,浓缩,并溶解在[DCM:MeOH=10:1(3×5mL)]中。将混合物过滤并浓缩,以得到呈棕色油状物的标题化合物(420mg,98.5%产率)。

[0395] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈粉色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.52(s,1H),8.21-8.14(m,1H),7.81-7.75(m,1H),7.56-7.46(m,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),7.03-6.93(m,2H),5.70-5.56(m,1H),5.51-5.32(m,1H),4.81-4.66(m,1H),4.60-4.42(m,1H),4.40-4.14(m,5H),4.09-3.95(m,3H),3.93-3.74(m,2H),3.68-3.58(m,1H),3.56-3.46(m,3H),3.38(dt,J=2.4,7.2Hz,2H),3.26-3.05(m,3H),2.81-2.68(m,1H),2.53-2.30(m,2H),2.29-2.19(m,1H),2.17-2.07(m,2H),2.06-1.94(m,1H),1.11(dt,J=2.8,7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=647.5。

实例301



N-乙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-2-甲酰胺



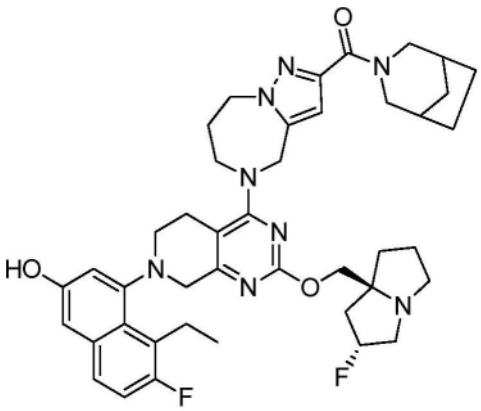
[0396] 步骤A.2-(乙基氨基甲酰基)-6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-5

(4H)-甲酸叔丁酯:向5-叔丁氧基羰基-6,7,8,9-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2-甲酸(100mg,1.0当量)和乙胺(15.3mg,1.0当量)在DMF(3.0mL)中的溶液中添加HATU(386mg,3.0当量)和DIEA(438mg,10当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将反应用水(30mL)稀释,并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩,以给出残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO2,石油醚/乙酸乙酯=0:1)纯化,以给出呈无色油状物的标题化合物(20mg,18%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=323.2。

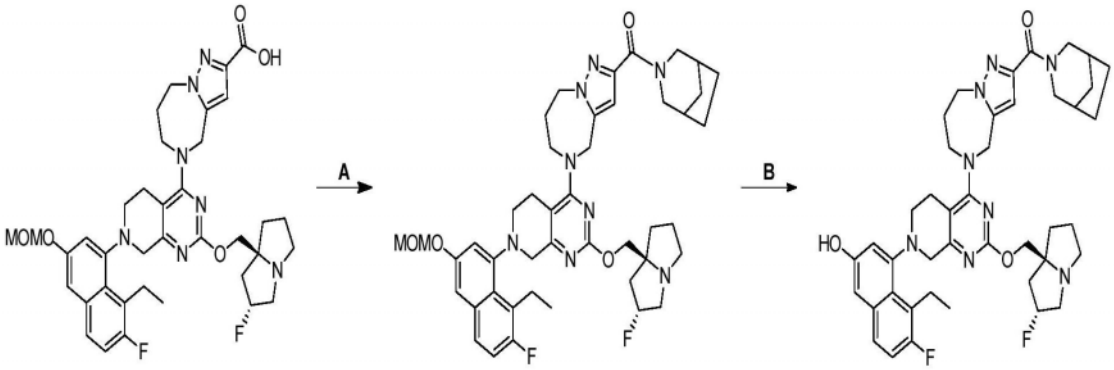
[0397] 步骤B.N-乙基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2-甲酰胺:将2-(乙基氨基甲酰基)-6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-5(4H)-甲酸叔丁酯(20mg,1.0当量)在MeCN(1.0mL)和HCl/二噁烷(4M,1.0mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。将反应浓缩,以得到标题化合物(50mg,粗品),LCMS(ESI,M+1):m/z=223.2。

[0398] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈黄色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.71(br s,1H),8.08(t,J=6.0Hz,1H),7.59(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.24(t,J=9.2Hz,1H),6.98(s,2H),6.52(s,1H),5.32-5.13(m,1H),4.97 -4.82(m,2H),4.55-4.35(m,2H),3.94-3.76(m,3H),3.68-3.58(m,3H),3.44-3.37(m,1H),3.31-3.17(m,4H),3.10-2.95(m,4H),2.82-2.74(m,1H),2.61-2.55(m,2H),2.32(s,1H),2.06-1.67(m,9H),1.56-1.41(m,1H),1.06(q,J=6.8Hz,6H);LCMS(ESI,M+1):m/z=701.3。

实例302



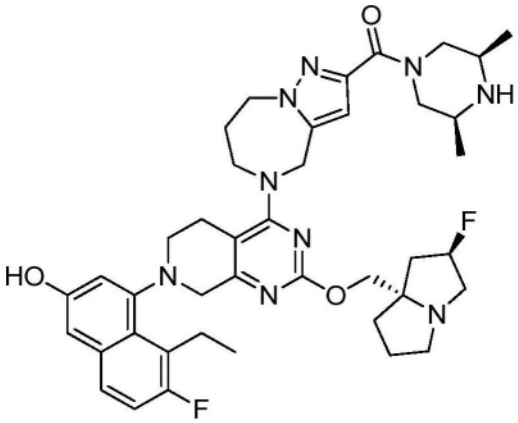
3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



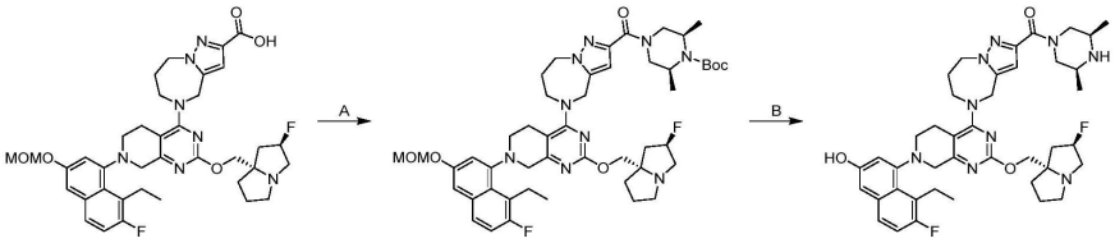
[0399] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl代替TFA。获得呈灰白色固体的标题

化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.53(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.16(t,J=9.6Hz,1H),6.99(s,2H),6.66-6.51(m,1H),5.49-5.25(m,1H),5.11-4.95(m,1H),4.90(br s,1H),4.86-4.83(m,1H),4.62-4.52(m,2H),4.42(br t,J=13.6Hz,1H),4.36-4.13(m,4H),4.07(br dd,J=5.2,17.2Hz,2H),3.68(br d,J=17.6Hz,1H),3.61-3.53(m,1H),3.41(br d,J=4.0Hz,4H),3.31-3.19(m,3H),3.18-3.09(m,1H),2.88(br d,J=12.4Hz,1H),2.82-2.71(m,1H),2.44-2.15(m,6H),2.13-1.87(m,4H),1.79-1.50(m,6H),1.13(br dd,J=2.4,4.4Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=753.7。

实例303

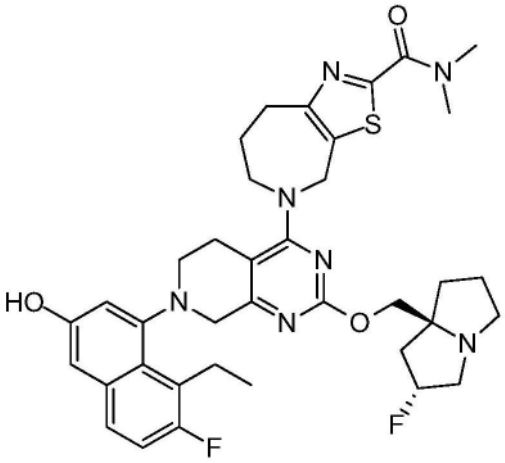


((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

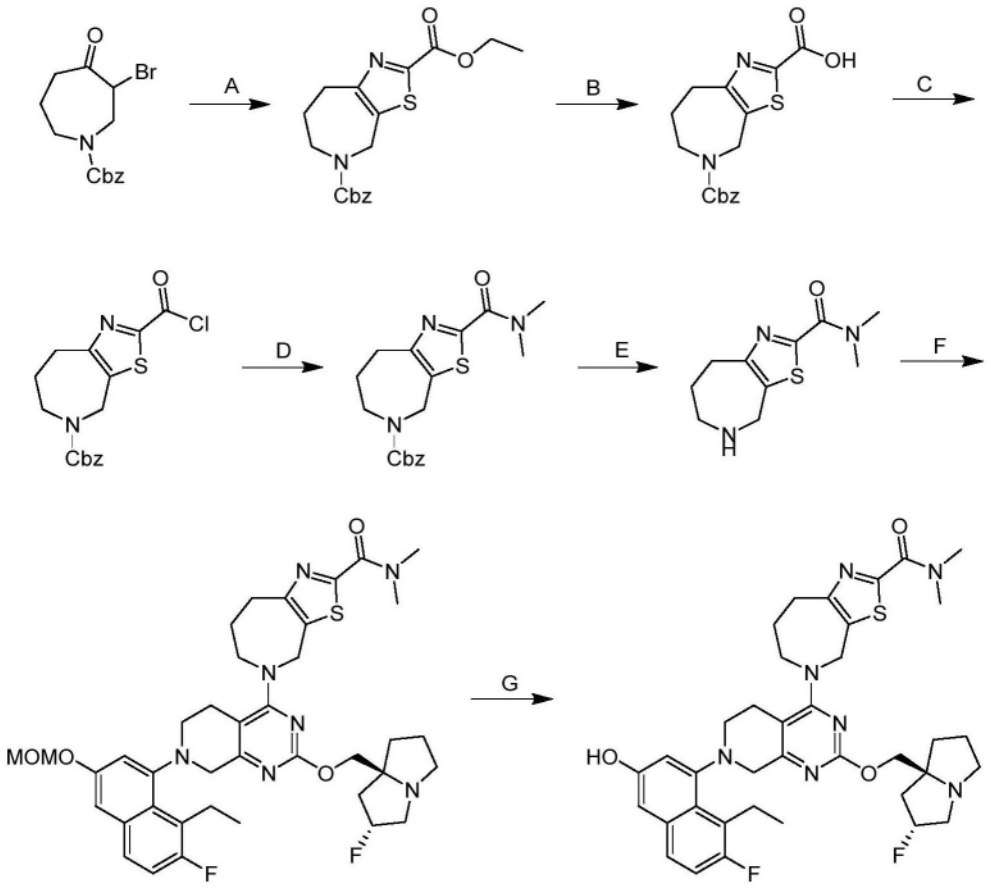


[0400] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为白色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=9.68(s,1H),7.66-7.52(m,1H),7.24(t,J=9.6Hz,1H),6.99(s,2H),6.48(s,1H),5.34-5.12(m,1H),5.00(br d,J=15.2Hz,1H),4.74(br d,J=17.2Hz,1H),4.62-4.43(m,3H),4.41-4.29(m,1H),4.24-4.06(m,1H),3.95-3.76(m,4H),3.60(br d,J=16.8Hz,1H),3.51-3.39(m,1H),3.31-3.24(m,4H),3.22-3.13(m,1H),3.12-3.01(m,3H),2.97(br s,1H),2.85-2.74(m,1H),2.64-2.59(m,2H),2.27-2.10(m,3H),2.08-2.03(m,1H),2.00-1.90(m,3H),1.83-1.68(m,3H),1.06(br t,J=6.8Hz,3H),0.99(br d,J=2.8Hz,3H),0.92(br s,3H);19F NMR(376MHz,二甲基亚砜-d6)δ=-121.318,-171.999;LCMS(ESI,M+1):m/z=756.2。

实例304



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



[0401] 步骤A.7,8-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-苄基2-乙基酯:向3-溴-4-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸苄基酯(1.50g,1.0当量)在EtOH(15mL)中的溶液中加入2-氨基-2-硫代乙酸乙酯(1.22g,2.0当量)。将反应在80℃下搅拌24小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:UniSil 10-120C18 50×250mm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:35%-65%,22min)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(300mg,34%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=361.2。

[0402] 步骤B.5-((苄氧基)羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-噻唑并[5,4-c]氮杂卓-2-甲酸:向

4,6,7,8-四氢噻唑并[5,4-c]氮杂卓-2,5-二甲酸05-苄基02-乙基酯(620mg,1.0当量)在THF(5mL)和H2O(1.5mL)中的溶液中加入NaOH(688mg,10当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。完成后,将残留物的pH用HCl(2M)调节至4。将混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液(2×15mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(540mg,94%产率)。

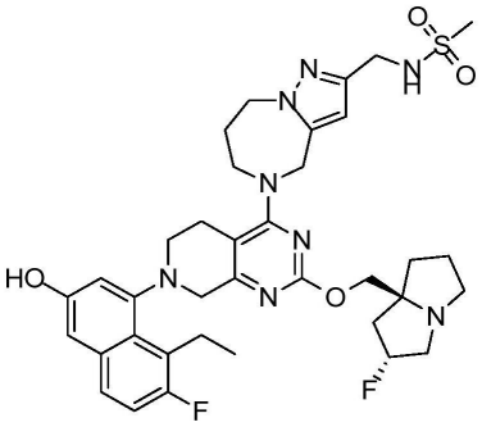
[0403] 步骤C.2-(氯羰基)-7,8-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]氮杂卓-5(6H)-甲酸苄基酯:向5-苄氧基羰基-4,6,7,8-四氢噻唑并[5,4-c]氮杂卓-2-甲酸(500mg,1.0当量)在DCM(1mL)和DMF(0.1mL)中的溶液中加入在DCM(1mL)中的草酰氯(382mg,2.0当量)。将反应在25℃下搅拌5分钟。将反应浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(520mg,98%产率)。

[0404] 步骤D.2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]氮杂卓-5(6H)-甲酸苄基酯:向2-(氯羰基)-7,8-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]氮杂卓-5(6H)-甲酸苄基酯(560mg,1.0当量)在DCM(5mL)中的溶液中加入二甲胺(2M,1.60mL,2.0当量)。将反应在20℃下搅拌10分钟。将反应浓缩并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(210mg,37%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=360.6。

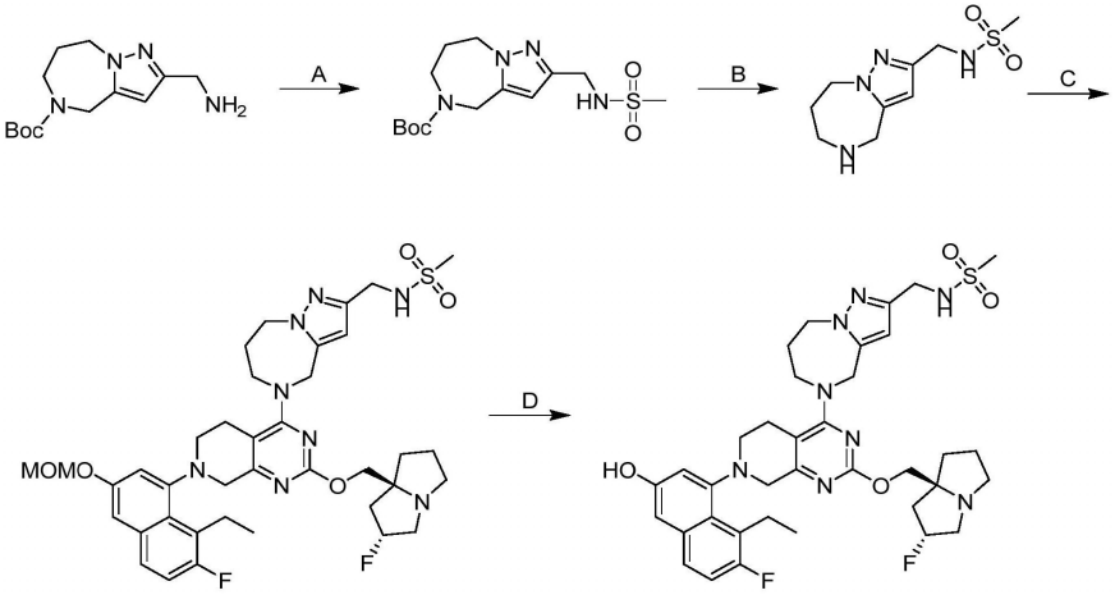
[0405] 步骤E.N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-噻唑并[5,4-c]氮杂卓-2-甲酰胺:在0℃下向2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]氮杂卓-5(6H)-甲酸苄基酯(30.0mg,1.0当量)在DCM(0.5mL)中的溶液中加入TMSI(735mg,44当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物用水(5mL)稀释并用DCM(2×5mL)洗涤。将水溶液冻干,以得到作为黄色固体的标题化合物(55.0mg,粗品)。

[0406] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为橙色固体(FA盐)的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.97(d,J=3.2Hz,2H),5.45-5.21(m,1H),5.10(br dd,J=11.2,16.0Hz,1H),4.82-4.75(m,1H),4.67-4.47(m,1H),4.26-4.10(m,3H),4.09-4.00(m,2H),3.65(br d,J=17.6Hz,1H),3.59-3.47(m,4H),3.38(br d,J=5.8Hz,2H),3.29-3.14(m,5H),3.13-2.99(m,5H),2.75(br d,J=14.0Hz,1H),2.32-2.09(m,4H),2.07-1.85(m,4H),1.11(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=704.3。

实例305



N-((5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲基)甲磺酰胺

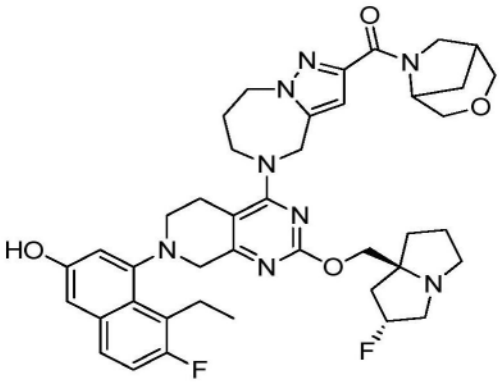


[0407] 步骤A.2-(甲基磺酰胺基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下,向2-(氨基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)和TEA(114mg,3.0当量)在DCM(1mL)中的混合物中加入甲磺酰氯(0.370g,8.6当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物用冰水(10mL)淬灭并用DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[水(FA 0.1%)/乙腈]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(80mg,62%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=344.9。

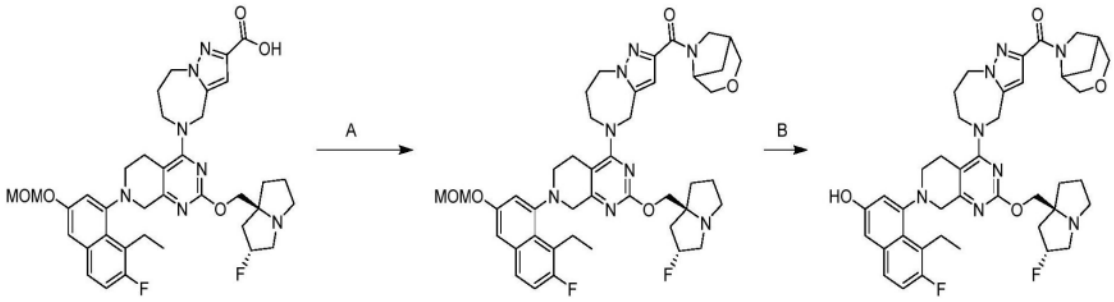
[0408] 步骤B.N-((5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲基)甲磺酰胺:向2-(甲基磺酰胺基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(118mg,1.0当量)在MeCN(1mL)中的混合物中加入HCl·二噁烷(4M,5.8mL,67当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(80.6mg,粗品)并且将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0409] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为灰白色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.49(br d,J=1.2Hz,1H),7.16-7.08(m,1H),6.94(s,2H),6.28(d,J=2.8Hz,1H),5.38-5.12(m,1H),4.94-4.87(m,2H),4.51-4.38(m,2H),4.17(s,2H),4.13-3.98(m,5H),3.72(br d,J=2.0Hz,1H),3.54-3.45(m,1H),3.44-3.34(m,2H),3.25-3.09(m,5H),2.98(dt,J=5.6,9.2Hz,1H),2.83(d,J=1.2Hz,3H),2.75-2.65(m,1H),2.30-2.11(m,3H),2.11-1.91(m,4H),1.89-1.78(m,1H),1.12(dt,J=2.0,7.2Hz,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z=723.3。

实例306

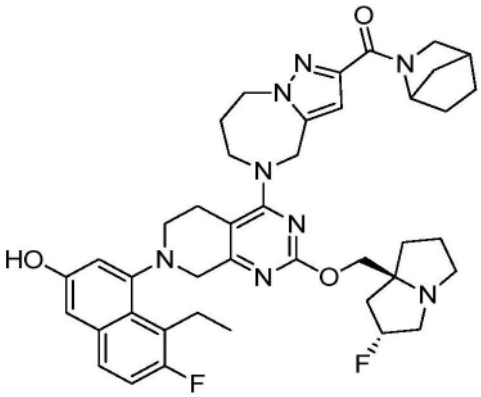


3-氧杂-6-氮杂双环[3.2.1]辛-6-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

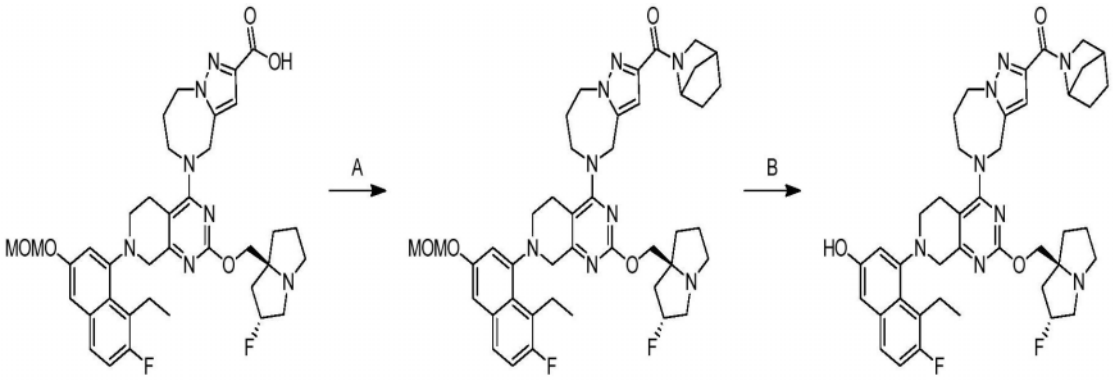


[0410] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为黄色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.97(s,2H),6.78-6.70(m,1H),5.46-5.27(m,1H),4.96(br d,J=18.8Hz,2H),4.62-4.39(m,3H),4.32-3.89(m,7H),3.81-3.62(m,4H),3.55(br t,J=11.6Hz,2H),3.49-3.33(m,5H),3.28-3.09(m,3H),2.73(br d,J=14.4Hz,1H),2.46-2.17(m,5H),2.14-1.88(m,6H),1.11(q,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=755.9。

实例307

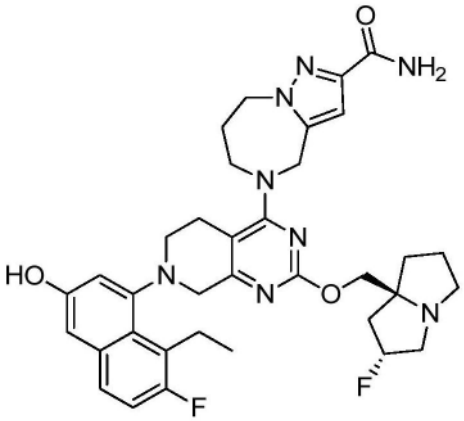


2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

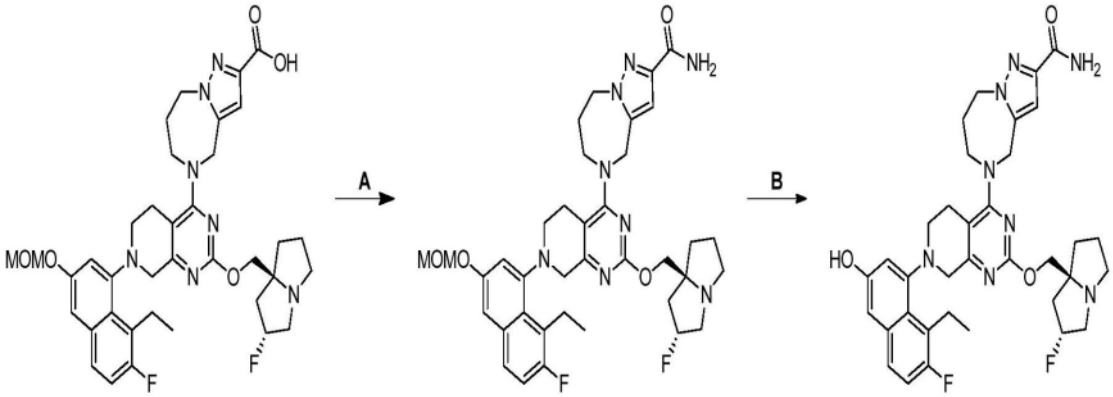


[0411] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为橙色固体(FA盐)的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝7.53(dd,J＝5.6,8.8Hz,1H),7.16(t,J＝9.2Hz,1H),6.99(s,2H),6.68(br dd,J＝3.2,6.0Hz,1H),5.48-5.24(m,1H),5.21-4.86(m,2H),4.74-4.67(m,1H),4.60-4.49(m,2H),4.29-3.97(m,5H),3.87-3.61(m,2H),3.59-3.46(m,2H),3.45-3.36(m,3H),3.25-2.95(m,5H),2.83-2.70(m,1H),2.66(br s,1H),2.47-2.14(m,4H),2.12-1.88(m,4H),1.85-1.62(m,4H),1.59-1.44(m,2H),1.13(br d,J＝7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝739.5。

实例308



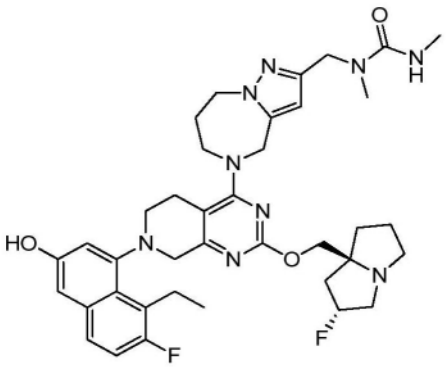
5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



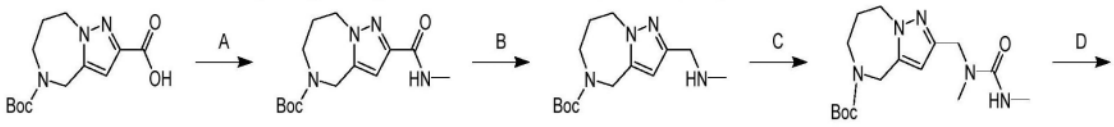
[0412] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝7.53(dd,J＝5.6,8.8Hz,1H),7.16(t,J＝9.6Hz,

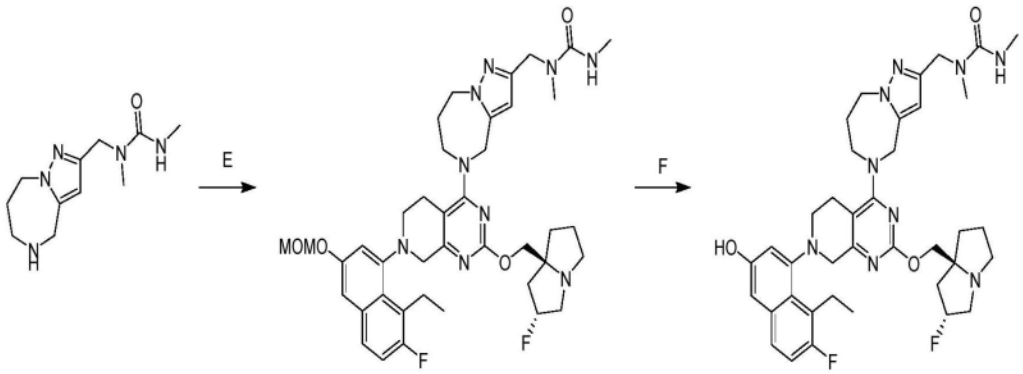
1H),6.93(s,2H),6.74(s,1H),5.49-5.27(m,1H),5.04-4.94(m,1H),4.84(br s,1H),4.64-4.47(m,2H),4.29-3.99(m,5H),3.68(br d,J＝17.6Hz,1H),3.56(br d,J＝9.2Hz,1H),3.49(br s,5H),3.29-3.09(m,3H),2.76(br d,J＝14.0Hz,1H),2.48-2.18(m,4H),2.15-1.90(m,4H),1.13(t,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝659.5。

实例309



1-((5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲基)-1,3-二甲基脲





[0413] 步骤A.2-(甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(20.0g,1.0当量)在DMF(20mL)中的溶液中加入HATU(5.41g,2.0当量)、甲胺(960mg,2.0当量,HCl)和N,N-二乙基丙-2-胺(2.76g,3.0当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物过滤并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(1.28mg,59%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝295.1。

[0414] 步骤B.2-((甲基氨基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下向2-(甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(1.00g,1.0当量)在THF(10mL)中的溶液中加入BH3·Me2S(10M,3.4mL,10当量)。将反应在80℃下搅拌2小时。将混合物用HCl(2M)淬灭并在40℃下搅拌0.5

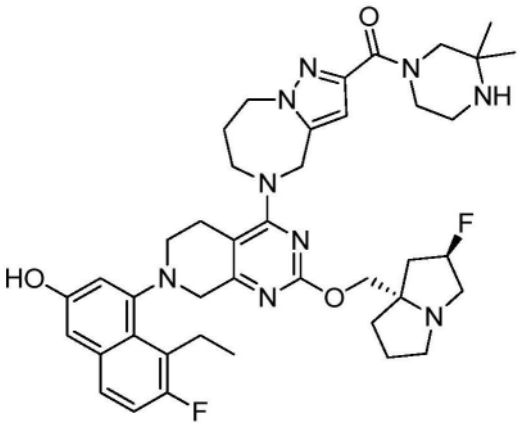
小时。将混合物浓缩并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(270mg,25%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=281.1。

[0415] 步骤C.2-((1,3-二甲基脲基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-((甲基氨基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(60.0mg,1.0当量)在DCM(0.5mL)中的溶液中加入TEA(65.0mg,3.0当量)和甲基氨基甲酰氯(40.0mg,2.0当量)。将反应在20℃下搅拌10分钟。将混合物浓缩并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(50.0mg,65%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=338.0。

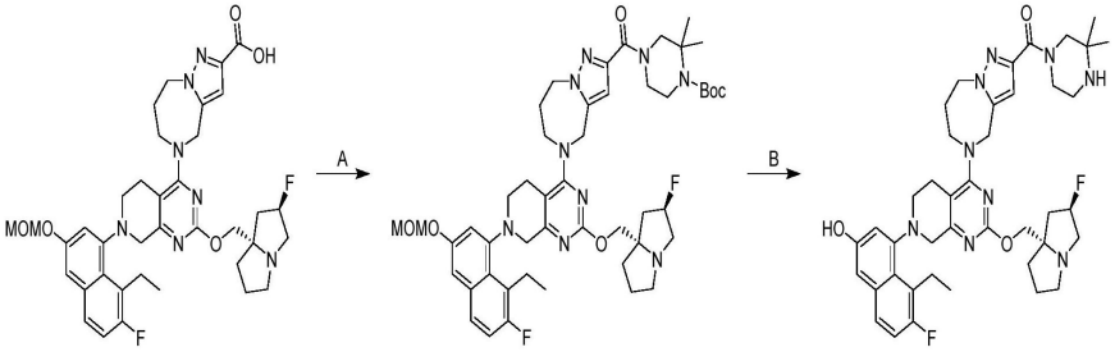
[0416] 步骤D.1,3-二甲基-1-((5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲基)脲:将2-((1,3-二甲基脲基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(40.0mg,1.0当量)在HCl·二噁烷(4M,1.00mL,67当量)中的溶液在20℃下搅拌0.5小时。将反应浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(35.0mg,粗品,HCl)。

[0417] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物;1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.19-7.11(m,1H),6.98-6.93(m,2H),6.11(s,1H),5.39-5.20(m,1H),5.02-4.92(m,1H),4.73(br d,J=4.8Hz,1H),4.48-4.39(m,3H),4.37-4.29(m,1H),4.20-4.12(m,2H),4.11-4.04(m,2H),4.01-3.90(m,1H),3.73-3.65(m,1H),3.54-3.46(m,1H),3.43-3.36(m,2H),3.24(br s,2H),3.18(br d,J=8.4Hz,2H),3.05(td,J=4.4,9.6Hz,1H),2.84-2.73(m,6H),2.71(br d,J=11.6Hz,1H),2.32-2.23(m,2H),2.23-2.17(m,1H),2.14-1.94(m,5H),1.92-1.84(m,1H),1.15-1.09(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=716.6。

实例310

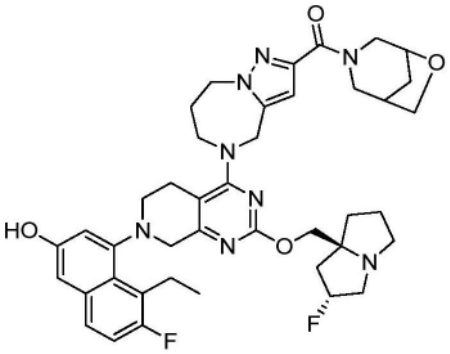


(3,3-二甲基哌嗪-1-基)(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

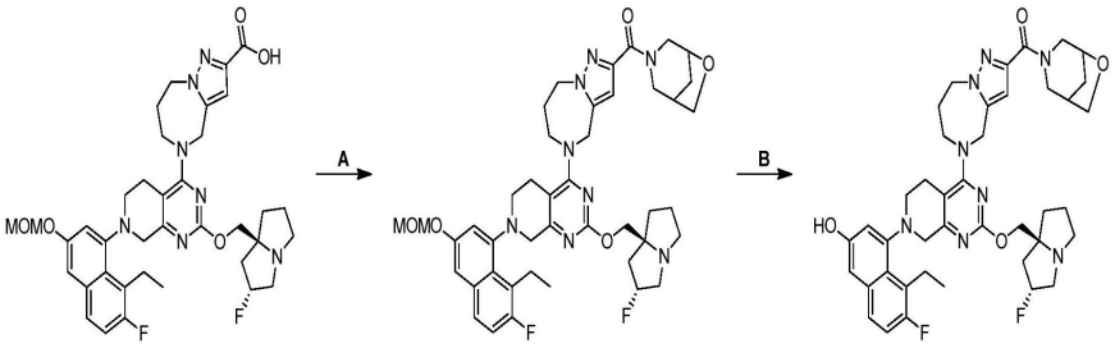


[0418] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为橙色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ＝9.69(s,1H),7.69-7.53(m,1H),7.24(t,J＝9.2Hz,1H),6.99(s,2H),6.61-6.32(m,1H),5.33-5.11(m,1H),5.09-4.91(m,1H),4.74(br d,J＝16.4Hz,1H),4.60-4.38(m,2H),4.16(br d,J＝2.4Hz,1H),3.94-3.73(m,5H),3.65-3.51(m,2H),3.44(br d,J＝12.0Hz,2H),3.28-3.14(m,3H),3.13-3.02(m,3H),2.97(br s,1H),2.86-2.77(m,1H),2.73(br t,J＝4.8Hz,2H),2.63(br s,1H),2.26-2.02(m,3H),1.98-1.89(m,3H),1.84-1.68(m,3H),1.06(br t,J＝6.4Hz,3H),1.01(br s,3H),0.92(br d,J＝4.8Hz,3H);19F NMR(376MHz,二甲基亚砜-d6)δ＝-121.333,-171.977;LCMS(ESI,M+1):m/z＝756.7。

实例311



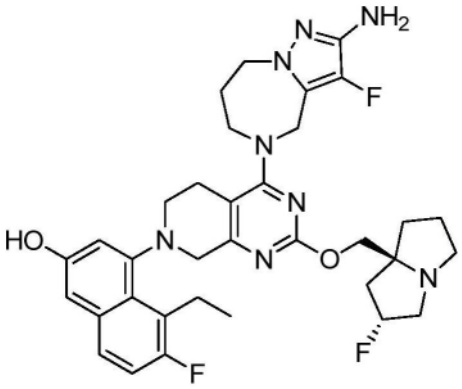
6-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



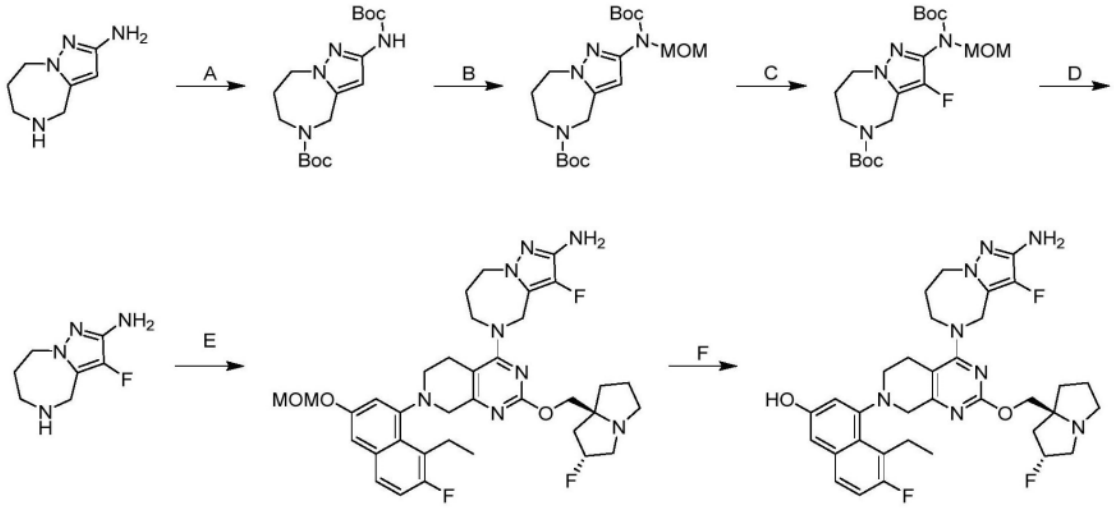
[0419] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝7.53(dd,J＝5.6,8.8Hz,1H),7.16(t,J＝9.2Hz,1H),6.99(s,2H),6.64-6.57(m,1H),5.44-5.22(m,1H),5.11-4.90(m,2H),4.68-4.31(m,

4H),4.24-3.78(m,7H),3.69(br d,J＝17.6Hz,2H),3.56(br d,J＝9.2Hz,1H),3.48-3.34(m,6H),3.30-2.86(m,5H),2.67-2.50(m,1H),2.41-2.22(m,4H),2.21-1.91(m,6H),1.19-1.06(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝755.6。

实例312



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



[0420] 步骤A.2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:将5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(1.00g,1.0当量)溶解于(Boc)2O(10mL)中,并将混合物在60℃下搅拌2小时。将混合物用水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×8mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯＝10/1至1/1)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(2.20g,93%产率);LCMS(ESI,M+1,M-55):m/z＝353.2,297.2。

[0421] 步骤B.2-((叔丁氧基羰基)(甲氧基甲基)氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下向2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(2.00g,1.0当量)在THF(50mL)中的溶液中缓慢分部分加入NaH(454mg,60%纯度,2.0当量)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,并且然后在0℃下缓慢滴加溴(甲氧基)甲烷(1.06g,1.5当量)。将混合物在25℃下搅拌30分钟。将混合物用水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,

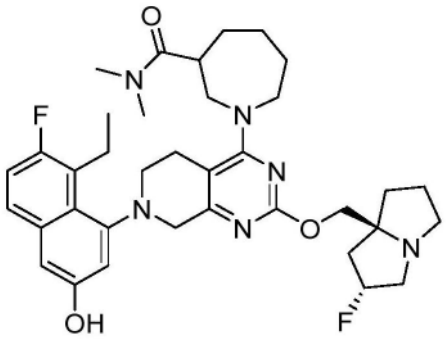
并通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯＝5/1至1/1)纯化,以得到标题化合物(1.60g,67％产率)作为白色固体的;1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝6.36-6.08(m,1H),5.15(s,2H),4.38(br s,2H),4.32-4.28(m,2H),3.68(br s,2H),3.41(s,3H),1.92(br s,2H),1.51(s,9H),1.43(s,9H)。LCMS(ESI,M+1,M-55):m/z＝397.2,341.2。

[0422] 步骤C.2-((叔丁氧基羰基)(甲氧基甲基)氨基)-3-氟-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-((叔丁氧基羰基)(甲氧基甲基)氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(1.50g,1.0当量)在乙腈(5mL)中的溶液中加入Select F(1.34g,1.0当量)。将混合物在40℃下搅拌2小时。将反应过滤并用甲醇(50mL)洗涤。将滤液减压浓缩至干。将混合物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×40mm×15μm;A:[水(FA)];B:ACN,B％:45％-75％,10min)和(柱:Phenomenex luna C18 150×40mm×15μm;流动相:[水(FA)-ACN];B％:45％-75％,10min))纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(600mg,38％产率)。LCMS(ESI,M+23):m/z＝437.2。

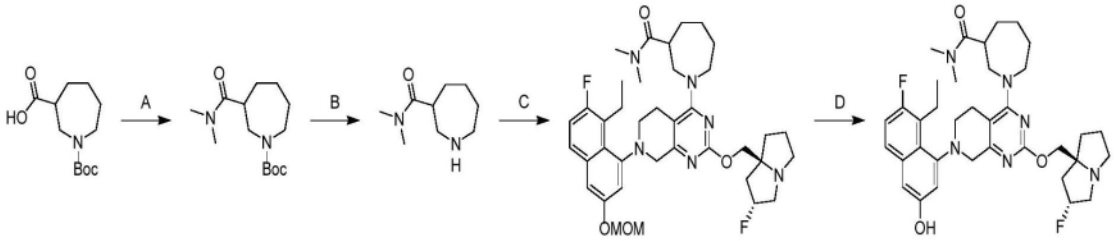
[0423] 步骤D.3-氟-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:向2-((叔丁氧基羰基)(甲氧基甲基)氨基)-3-氟-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(500mg,1.0当量)在甲醇(12.5mL)中的溶液中加入HCl•MeOH(4M,12.5mL)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将反应减压浓缩至干。将残余物溶解于甲醇(3mL)中并用NaHCO3调节至pH＝8。将混合物用甲醇(2mL)稀释0.5小时并过滤。将滤液减压浓缩至干。将残余物用二氯甲烷/甲醇(10/1,3mL)稀释并过滤。将滤液减压浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(140mg,68％产率)。

[0424] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为白色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝7.51(dd,J＝5.6,9.2Hz,1H),7.14(t,J＝9.2Hz,1H),7.02-6.92(m,2H),5.34(br s,1H),4.80-4.60(m,1H),4.24-4.16(m,2H),4.12-3.96(m,4H),3.66(br d,J＝17.2Hz,1H),3.56-3.44(m,2H),3.44-3.36(m,3H),3.24-3.12(m,4H),3.04-2.92(m,1H),2.72(br d,J＝14.0Hz,1H),2.332-2.16(m,3H),2.12-2.04(m,2H),2.04-1.76(m,4H),1.11(t,J＝7.2Hz,3H)LCMS(ESI,M+1):m/z＝649.4。

实例313



1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基氮杂环庚烷-3-甲酰胺

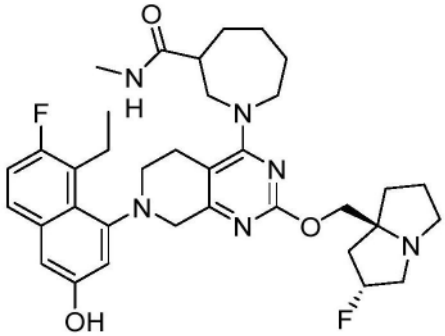


[0425] 步骤A.3-(二甲基氨基甲酰基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:向1-(叔丁氧基羰基)氮杂环庚烷-3-甲酸(100mg,1.0当量)在DCM(0.1mL)中的溶液中加入HATU(234mg,1.5当量)、N,N-二乙基丙-2-胺(159mg,3.0当量)和N-甲基甲胺(50.2mg,1.5当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应浓缩并用快速硅胶色谱法[ISCO®;4gSepaFlash® Silica Flash Column,洗脱液:20%-80%乙酸乙酯/石油醚梯度,15mL/分钟]纯化,以得到作为黄色胶状物的标题化合物(105mg,95%产率)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.02-3.75(m,2H),3.16-3.08(m,3H),3.06-2.96(m,2H),2.95-2.90(m,3H),1.95-1.79(m,2H),1.78-1.57(m,3H),1.47(d,J=2.0Hz,9H),1.44-1.32(m,1H)。

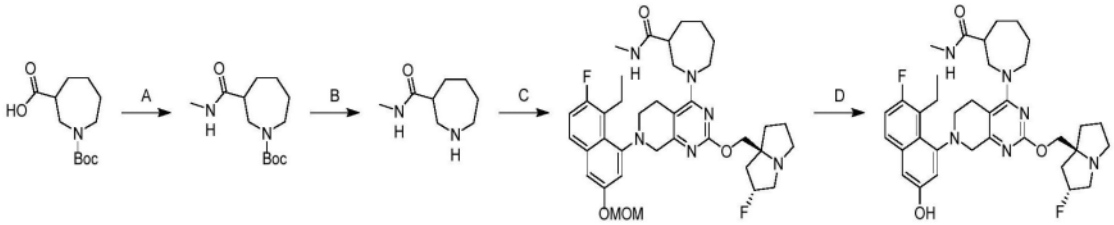
[0426] 步骤B.N,N-二甲基氮杂环庚烷-3-甲酰胺:向3-(二甲基氨基甲酰基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在二噁烷(0.5mL)中的溶液中加入HCl/二噁烷(0.5mL,4.0M,5.4当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应浓缩,以得到作为黄色胶状物的标题化合物(60mg,粗品)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=3.47-3.32(m,3H),3.30-3.23(m,1H),3.19-3.13(m,1H),3.11(s,3H),2.95(s,3H),2.18-2.06(m,1H),2.05-1.93(m,1H),1.93-1.81(m,2H),1.80-1.65(m,2H)。

[0427] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色固体(FA盐)的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.50(br s,1H),7.56-7.44(m,1H),7.35(br d,J=8.0Hz,1H),7.28-7.22(m,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.03-6.91(m,2H),5.51-5.27(m,1H),4.45-3.97(m,5H),3.78-3.59(m,2H),3.57-3.43(m,5H),3.42-3.33(m,2H),3.23(br d,J=3.2Hz,1H),3.19(s,3H),3.16-3.07(m,2H),2.96(s,3H),2.81-2.69(m,1H),2.49-2.25(m,2H),2.23-2.06(m,3H),2.02-1.83(m,4H),1.83-1.62(m,2H),1.60-1.22(m,2H),1.09(q,J=6.4Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=649.4。

实例314



1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基氮杂环庚烷-3-甲酰胺

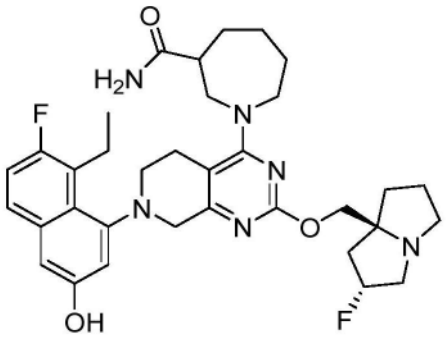


[0428] 步骤A.3-(甲基氨基甲酰基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:向1-(叔丁氧基羰基)氮杂环庚烷-3-甲酸(100mg,1.0当量)在DCM(1.0mL)中的溶液中加入HATU(234mg,1.5当量)、N,N-二乙基丙-2-胺(159mg,3.0当量)和甲胺(36.1mg,1.3当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应浓缩并用快速硅胶色谱法[ISCO®;4gSepaFlash® Silica Flash Column,洗脱液:0-100%乙酸乙酯/石油醚;梯度:15mL/分钟]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(100mg,76%产率)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.07(br d,J=3.6Hz,1H),3.64-3.45(m,2H),3.25(ddd,J=5.2,9.2,14.0Hz,1H),2.78(br s,3H),2.67-2.55(m,1H),1.98-1.80(m,2H),1.79-1.54(m,3H),1.47(s,9H),1.42-1.34(m,1H)。

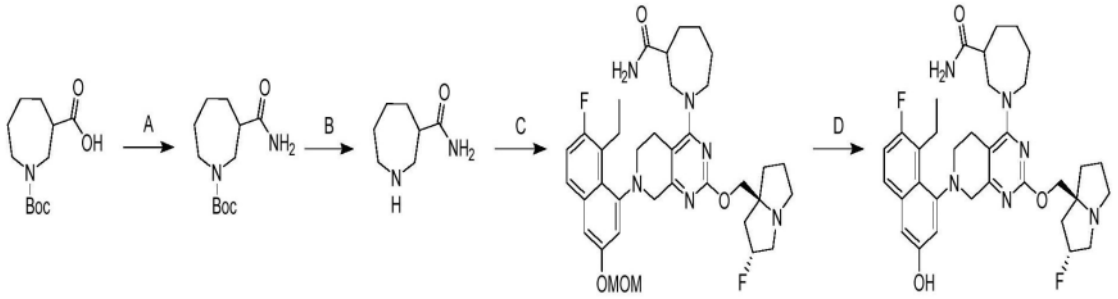
[0429] 步骤B.N-甲基氮杂环庚烷-3-甲酰胺:向3-(甲基氨基甲酰基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在二噁烷(0.5mL)中的溶液中加入HCl/二噁烷(0.5mL,4.0M,5.4当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应浓缩,以得到作为黄色胶状物的标题化合物(60mg,粗品)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=3.46-3.38(m,1H),3.28(br d,J=4.4Hz,1H),3.15(ddd,J=4.0,8.8,13.2Hz,1H),2.86(s,5H),2.84-2.79(m,1H),2.12-2.00(m,1H),1.98-1.78(m,4H),1.77-1.64(m,1H)。

[0430] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.53(s,1H),7.60-7.40(m,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.06-6.87(m,2H),5.42-5.25(m,1H),4.68-4.62(m,1H),4.45-4.24(m,1H),4.24-3.89(m,4H),3.78-3.64(m,1H),3.64-3.57(m,3H),3.56-3.35(m,5H),3.28-2.92(m,4H),2.76-2.73(m,3H),2.44-2.17(m,2H),2.15-1.99(m,3H),1.99-1.84(m,4H),1.73(q,J=12.0Hz,2H),1.55-1.33(m,1H),1.18(t,J=7.2Hz,3H),1.14-1.05(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=635.4。

实例315



1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氮杂环庚烷-3-甲酰胺

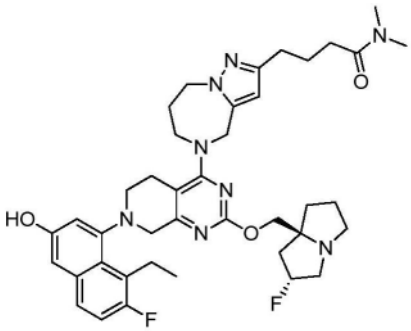


[0431] 步骤A.3-氨基甲酰基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:向1-(叔丁氧基羰基)氮杂环庚烷-3-甲酸(100mg,1.0当量)在DCM(1.0mL)中的溶液中加入HATU(234mg,1.5当量)、N,N-二乙基丙-2-胺(159mg,3.0当量)和NH_4Cl(28.6mg,1.3当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(90mg,90%产率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=13.80(br s,1H),8.76(dd,J=1.2,4.4Hz,1H),8.53(dd,J=1.2,8.4Hz,1H),7.31(br d,J=16.0Hz,1H),6.76(br s,1H),3.75-3.42(m,3H),3.20-2.94(m,3H),1.79-1.60(m,3H),1.59-1.44(m,2H),1.39(s,9H)。

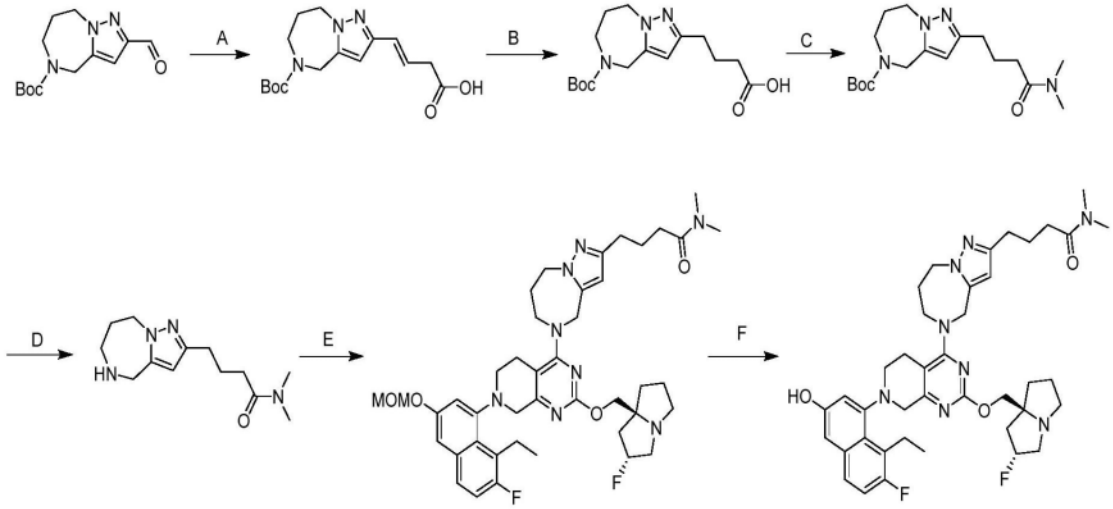
[0432] 步骤B.氮杂环庚烷-3-甲酰胺:向3-氨基甲酰基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(90.0mg,1.0当量)在二噁烷(0.5mL)中的溶液中加入HCl/二噁烷(0.5mL,4.0M,5.4当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应浓缩,以得到作为黄色胶状物的标题化合物(60mg,粗品)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.50(dd,J=1.2,4.4Hz,1H),8.16(dd,J=1.2,8.4Hz,1H),7.31(dd,J=4.4,8.4Hz,1H),3.07-3.00(m,4H),2.91(d,J=8.4Hz,2H),2.60-2.51(m,4H)。

[0433] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为棕色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.59-7.49(m,1H),7.18(t,J=9.2Hz,1H),7.11-6.99(m,2H),5.69-5.47(m,1H),4.72-4.60(m,1H),4.52-4.38(m,1H),4.33-4.09(m,2H),4.06-3.82(m,5H),3.80(br s,1H),3.59-3.33(m,5H),3.29-2.73(m,4H),2.72-2.50(m,2H),2.48-2.17(m,4H),2.10-1.93(m,4H),1.81-1.44(m,2H),1.23-1.08(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=621.4。

实例316



4-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N,N-二甲基丁酰胺



[0434] 步骤A.(E)-4-(5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)丁-3-烯酸:在0℃下将2-甲酰基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(500mg,1.0当量)和2-羧乙基(三苯基)膦鎓;溴化物(860mg,1.1当量)在THF(12mL)中的混合物加入t-BuOK(3.77mL,1.0M,2.0当量)中持续1小时。将混合物脱气并用N2吹扫3次,并且然后在20℃下,在N2气氛下搅拌16小时。将反应浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×40mm×15μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:23%-53%,10分钟]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(100mg,17%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=322.2。

[0435] 步骤B.4-(5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)丁酸:在N2气氛下向(E)-4-(5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)丁-3-烯酸(100mg,1.0当量)在EtOH(4.0mL)中的溶液中加入Pd/C(30mg)。将混合物脱气并用H2吹扫3次。将混合物在H2(15Psi)下在20℃下搅拌1小时。将反应过滤并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(100mg,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=324.1

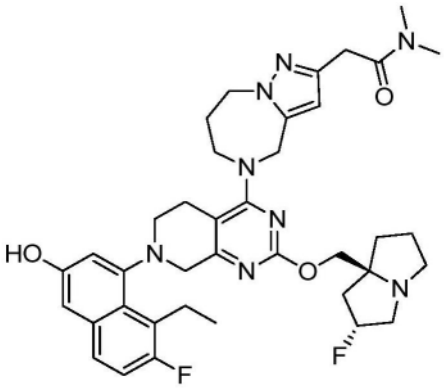
[0436] 步骤C.2-(4-(二甲基氨基)-4-氧代丁基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向4-(5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)丁酸(100mg,1.0当量)在THF(2.0mL)中的溶液中加入HATU(176mg,1.5当量)、N,N-二乙基丙-2-胺(120mg,3.0当量)和(CH3)2NH(309μL,2.0M,2.0当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将反应用水(20mL)稀释并用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(100mg,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=351.2。

[0437] 步骤D.N,N-二甲基-4-(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)丁酰胺:向2-(4-(二甲基氨基)-4-氧代丁基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)的溶液中加入HCl/MeOH(2.0mL,4.0M)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将反应浓缩并用制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:1%-30%,10分钟]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(50.0mg,70%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=251.2。

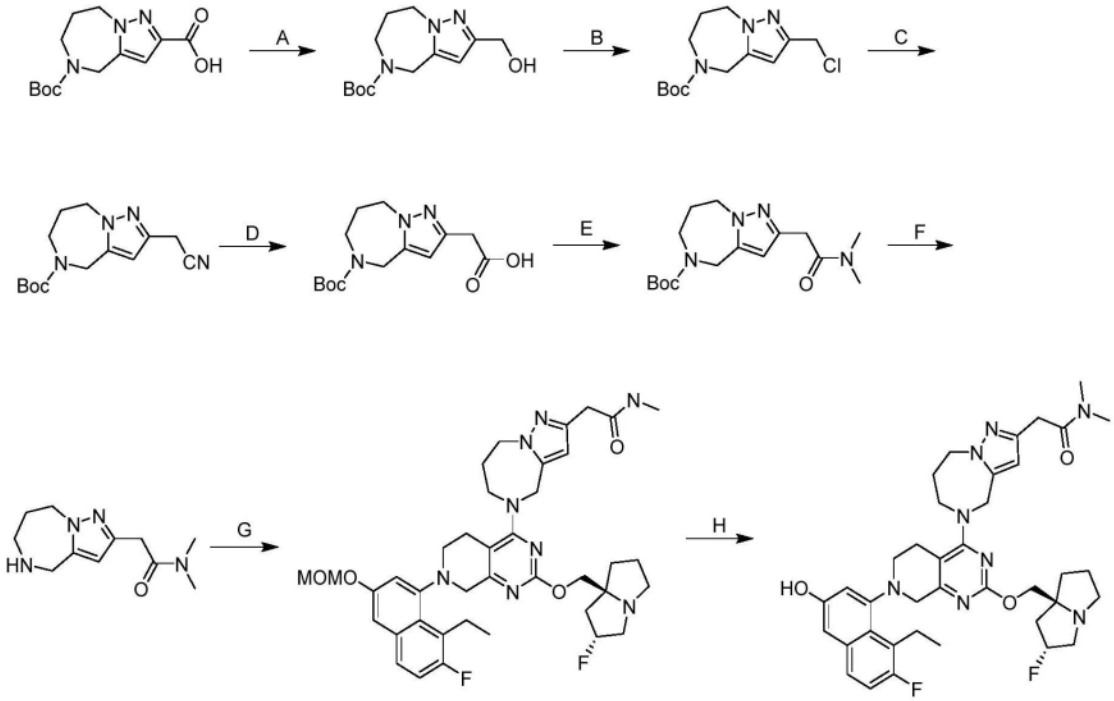
[0438] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。1H NMR

(400MHz,甲醇-d4)δ=8.64-8.42(m,1H),7.51(dd,J=5.8,9.2Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),6.98-6.91(m,2H),6.07(s,1H),5.44-5.25(m,1H),4.80-4.72(m,2H),4.41(br d,J=4.4Hz,2H),4.26-4.13(m,3H),4.08(br d,J=17.6Hz,1H),4.00-3.89(m,1H),3.70(br d,J=17.6Hz,1H),3.55-3.48(m,1H),3.47-3.33(m,5H),3.18(br d,J=8.8Hz,2H),2.99(d,J=1.6Hz,3H),2.90(s,3H),2.72(br s,1H),2.62-2.55(m,2H),2.45-2.05(m,9H),1.95-1.84(m,3H),1.11(br t,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=729.5。

实例317



2-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N,N-二甲基乙酰胺



[0439] 步骤A.2-(羟甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下在N2下,将5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(8.5g,1.0当量)在THF(150mL)中的混合物加入BH3.THF(121mL,1.0M,4.0当量)。将混合物在60℃下在N2气氛下搅拌12小时。将反应在0℃下用MeOH(200mL)淬灭,浓缩,并用制备型HPLC[柱:120g Flash Column WelchUltimate XB_C18 20-40μm;120A;流动相:

MeCN/H_2O;流速:85mL/分钟;梯度B%:5-40%,20分钟;40%5分钟]纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物(5.7g,71%产率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=8.13(s,1H),6.06(s,1H),4.92(br s,1H),4.50-4.23(m,6H),3.62(br s,2H),1.71(br s,2H),1.34(br s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=268.2。

[0440] 步骤B.2-(氯甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下将2-(羟甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(2.50g,1.0当量)、MsCl(4.05g,3.8当量)和TEA(2.84g,3.0当量)在DCM(30mL)中的混合物脱气并用N2吹扫3次。将混合物在20℃下在N2气氛下搅拌3小时。在0℃下将反应用NaHCO3溶液(3×50mL)淬灭,并且然后用EtOAc(50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(2.80g,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=286.1。

[0441] 步骤C.2-(氰基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(氯甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(2.80g,1.0当量)在DMF(30mL)中的溶液中加入NaCN(1.55g,3.2当量)。将混合物在60℃下搅拌3小时。在0℃下将反应用水(200mL)稀释并用EtOAc(3×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩,并用柱色谱法[SiO2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至0/1]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.40g,52%产率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=6.12(s,1H),4.42(s,2H),4.38-4.31(m,2H),3.88(s,2H),3.62(br s,2H),1.72(br s,2H),1.33(br s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=277.1。

[0442] 步骤D.2-(5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)乙酸:向2-(氰基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(700mg,1.0当量)在EtOH(15mL)和水(3mL)中的溶液中加入NaOH(203mg,2.0当量)。将混合物在90℃下搅拌3小时。然后将反应用水(30mL)稀释并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(700mg,94%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=296.1。

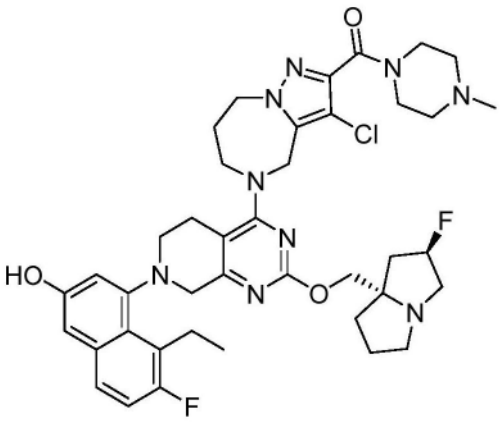
[0443] 步骤E.2-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)乙酸(200mg,1.0当量)在THF(6mL)中的溶液中加入N,N-二乙基丙-2-胺(262mg,3.0当量)、HATU(386mg,1.5当量)和(CH3)2NH(677μL,2M,2.0当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将反应用水(30mL)稀释并用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(200mg,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=323.2。

[0444] 步骤F.N,N-二甲基-2-(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)乙酰胺:向2-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(200mg,1.0当量)在MeOH(3.0mL,)中的溶液中加入HCl/MeOH(3.0mL,4.0M,19当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将反应浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(200mg,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=223.2。

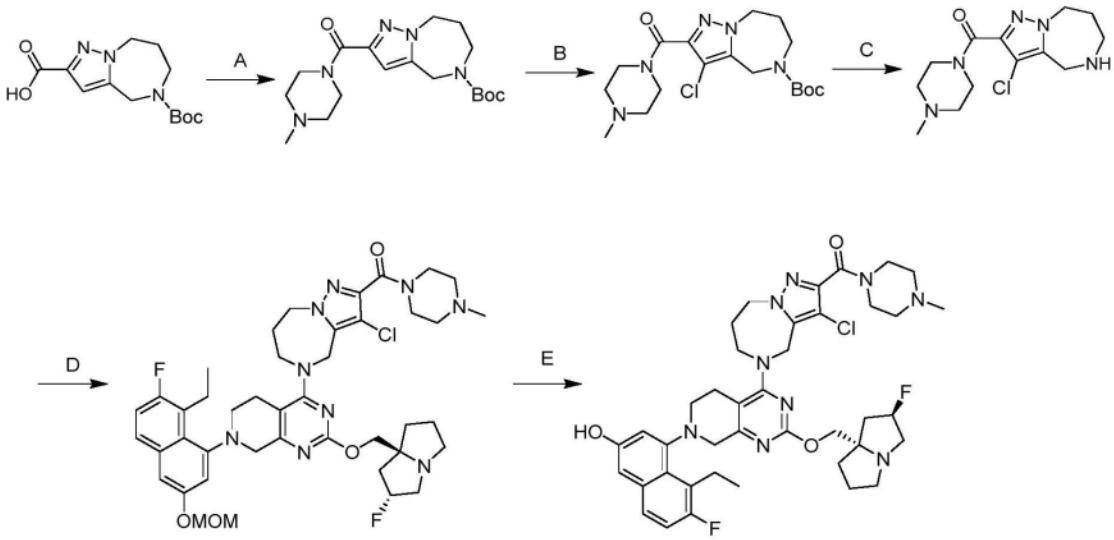
[0445] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.52(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),6.99-6.91(m,

2H),6.13(s,1H),5.46-5.26(m,1H),4.83-4.77(m,2H),4.47-4.39(m,2H),4.28-4.20(m,1H),4.20-4.12(m,2H),4.11-3.98(m,2H),3.75-3.63(m,3H),3.55-3.36(m,6H),3.23-3.13(m,3H),3.10(s,3H),2.95(s,3H),2.78-2.63(m,1H),2.45-2.17(m,4H),2.14-1.94(m,4H),1.14-1.05(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=701.4。

实例318



(3-氯-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮



[0446] 步骤A:2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-叔丁氧基羰基-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(1.00g,1.0当量)在DMF(10.0mL)中的溶液中加入1-甲基哌嗪(356mg,1.0当量)、HATU(4.05g,3.0当量)和N,N-二乙基丙-2-胺(4.59g,10.0当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。之后,将反应用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并用柱色谱法[SiO2,二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,以得到作为红色固体的标题化合物(1.20g,90%产率,97%纯度)。LCMS(ESI,M+1):m/z=364.3。

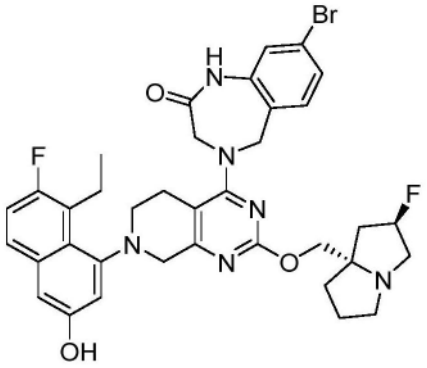
[0447] 步骤B:3-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二

氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(1.20g,1.0当量)在DMF(15.0mL)中的溶液中加入NCS(553mg,1.3当量)。将混合物在20℃下搅拌24小时。将反应用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(200mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并用柱色谱法(SiO2,二氯甲烷/甲醇=20/1至10/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(400mg,32%产率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=4.53(s,2H),4.46-4.39(m,2H),3.67(br s,2H),3.27-2.90(m,4H),2.80-2.60(m,4H),2.52(br s,3H),1.82(br s,2H),1.36(s,9H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=398.2。

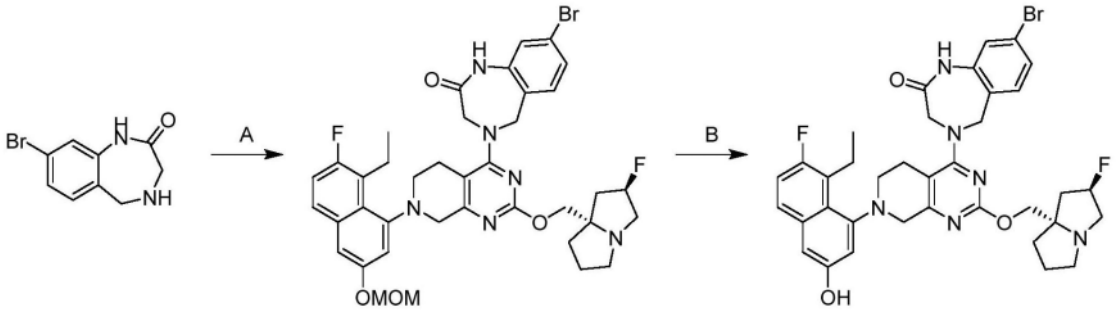
[0448] 步骤C:(3-氯-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮:将3-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(400mg,1.0当量)在MeCN(4.0mL)和HCl/二噁烷(4M,4.00mL,15.9当量)中的溶液在20℃下搅拌1小时。将反应浓缩,以得到作为无色油状物的标题化合物(500mg,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=298.1。

[0449] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,CD3OD)δ=7.51(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.15(t,J=9.6Hz,1H),7.00-6.93(m,2H),5.37-5.19(m,1H),5.05-4.89(m,2H),4.83-4.56(m,2H),4.55-4.38(m,2H),4.15-3.95(m,5H),3.80-3.62(m,5H),3.56-3.36(m,4H),3.25-3.12(m,4H),3.05-2.96(m,1H),2.71(br d,J=15.2Hz,1H),2.55-2.43(m,4H),2.30-1.80(m,8H),1.40-1.25(m,1H),1.10(t,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=776.3。

实例319



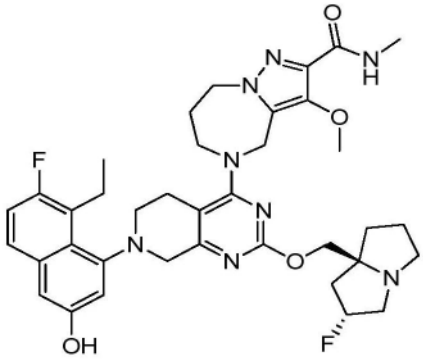
8-溴-4-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂卓-2-酮



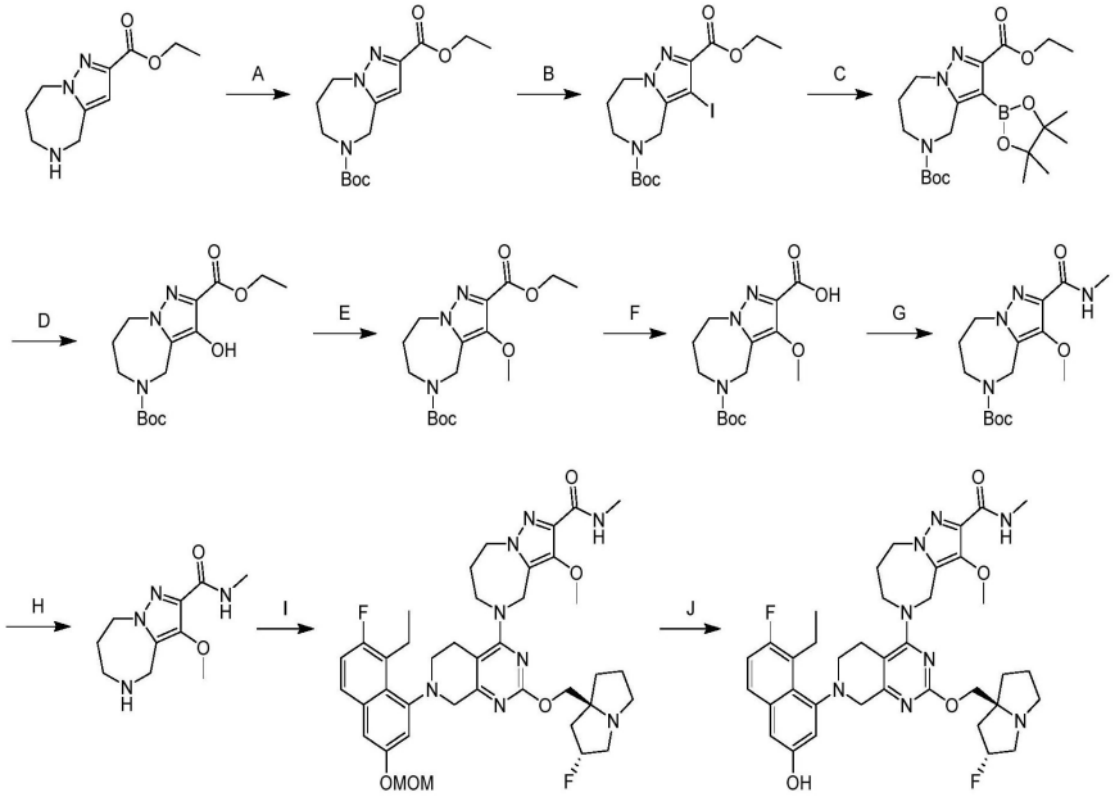
[0450] 根据实例248合成,除了在最后步骤中使用TFA代替HCl。获得作为白色固体(TFA盐)的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.52(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.28-7.10

(m,5H),7.02-6.90(m,2H),5.66-5.42(m,1H),5.12-5.02(m,2H),4.60-4.59(m,1H),4.66(d,J＝5.6Hz,3H),4.05-3.67(m,6H),3.62-3.44(m,2H),3.27-3.07(m,2H),2.89-2.07(m,8H),0.93(q,J＝7.6Hz,3H);1LCMS(ESI,M+1):m/z＝721.2

实例320



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲氧基-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



[0451] 步骤A.7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-乙基酯:向5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸乙酯(8.40g,1.0当量,HCl)在DCM(100mL)中的溶液中加入TEA(10.4g,3.0当量)和Boc2O(14.9g,2.0当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物用水(50mL)稀释并用DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯＝10/1至1/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(9.90g,92%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝310.0。

[0452] 步骤B.3-碘-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔

丁基2-乙基酯:向7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-乙基酯(4.00g,1.0当量)在AcOH(40mL)中的溶液中加入1-碘吡咯烷-2,5-二酮(5.82g,2.0当量)。将反应在80℃下搅拌1小时。将反应用饱和NaHCO3水溶液(100mL)中和并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用Na2SO3(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(4.70g,82%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=436.0。

[0453] 步骤C.3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-乙基酯:向3-碘-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5-二甲酸05-叔丁基02-乙基酯(1.80g,1.0当量)和4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(5.29g,10当量)在MeCN(18mL)中的溶液中加入双(三苯基膦)氯化钯(II)(303mg,0.10当量)和TEA(1.26g,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并经反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(1.00g,50%产率);LCMS(ESI,M-137):m/z=297.8。

[0454] 步骤D.3-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-乙基酯:向3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-乙基酯(970mg,1.0当量)在THF(10mL)和H_2O(3mL)中的溶液中加入H_2O_2(1.10g,30%纯度,4.3当量)和NaOH(178mg,2.0当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将反应用饱和Na2SO3溶液(10mL)淬灭并用DCM(10×3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(550mg,26%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=326.1。

[0455] 步骤E 3-甲氧基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-乙基酯:向3-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-乙基酯(540mg,1.0当量)在DMF(5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(688mg,3.0当量)和MeI(2.36g,10当量)。将反应在20℃下搅拌4小时。在20℃下将反应通过添加NH_4Cl水溶液(4mL)淬灭并用EtOAc(3×3mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并经反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(260mg,40%产率)。

[0456] 步骤F.5-(叔丁氧基羰基)-3-甲氧基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸:向3-甲氧基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-乙基酯(100mg,1.0当量)在THF(1mL)和H_2O(0.3mL)中的溶液中加入NaOH(118mg,10当量)。将反应在20℃下搅拌12小时。将残余物的pH用HCl(2M)调节至4。将混合物用EtOAc(3×3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(70.0mg,65%产率);LCMS(ESI,M-73):m/z=237.7。

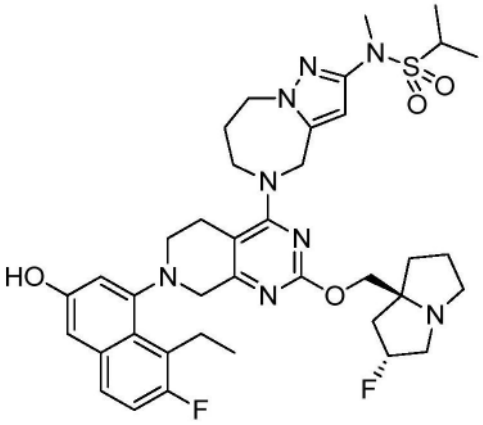
[0457] 步骤G.3-甲氧基-2-(甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-叔丁氧基羰基-3-甲氧基-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(60.0mg,1.0当量)和甲胺(65.0mg,5.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中加入HATU(110mg,1.5当量)和N,N-二乙基丙-2-胺(199mg,8.0当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物过滤并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(60.0mg,96%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=325.3。

[0458] 步骤H.3-甲氧基-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲

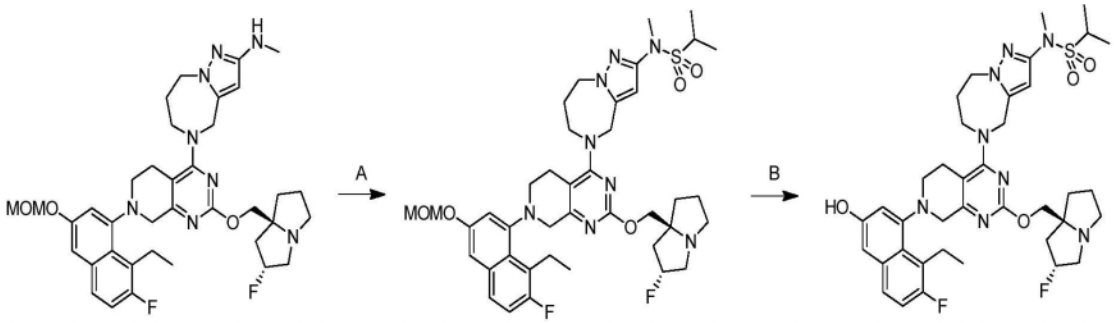
酰胺:将3-甲氧基-2-(甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(50.0mg,1.0当量)在HCl•二噁烷(4M,1mL,26当量)中的混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(50mg,粗品,HCl)。

[0459] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为灰白色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.57-7.48(m,1H),7.15(t,J=9.6Hz,1H),6.97(s,2H),5.66-5.45(m,1H),5.04-4.93(m,1H),4.71(br t,J=14.8Hz,1H),4.54-4.36(m,4H),4.32-4.21(m,1H),4.11-3.96(m,2H),3.91-3.77(m,6H),3.70(d,J=17.6Hz,1H),3.59-3.47(m,1H),3.40-3.34(m,3H),3.28-3.12(m,2H),2.88(s,3H),2.80-2.50(m,3H),2.48-2.37(m,1H),2.36-2.12(m,4H),2.07-1.95(m,1H),1.10(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=703.3。

实例321



N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-甲基丙烷-2-磺酰胺

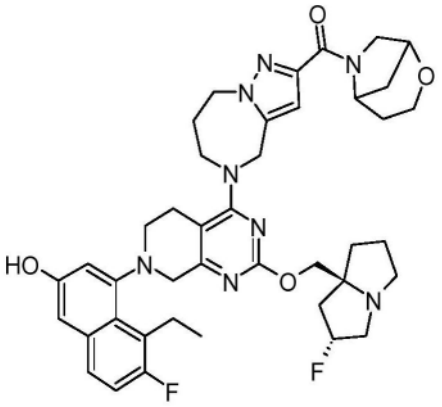


[0460] 步骤A.N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-甲基丙烷-2-磺酰胺:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(100mg,1.0当量)在吡啶(138mg,12当量)中的混合物中加入在THF(141μL)中的丙烷-2-磺酰氯(62.1mg,3.0当量)。将反应在20℃下搅拌4小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(64.0mg,55%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=795.6。

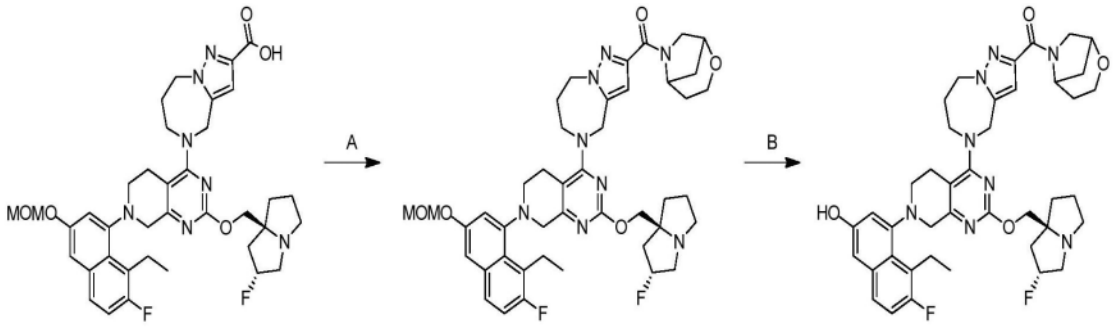
[0461] 步骤B.N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡

咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-甲基丙烷-2-磺酰胺:向N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-甲基丙烷-2-磺酰胺(59.0mg,1.0当量)在ACN(0.50mL)中的混合物中加入HCl·MeOH(4M,1.0mL,54当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,溶解于甲醇(3.0mL)中,用固体NaHCO3中和,过滤并通过制备型HPLC[Phenomenex Luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:20%-50%,经10min]纯化并冻干,以得到作为橙色固体(FA盐)的标题化合物(18.0mg,31%产率)。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=9.83-9.60(m,1H),7.59(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.24(t,J=9.6Hz,1H),6.99(s,2H),6.15(s,1H),5.38-5.09(m,1H),4.91(br d,J=16.4Hz,1H),4.69(br d,J=16.0Hz,1H),4.47-4.26(m,2H),4.16-4.01(m,1H),3.97-3.75(m,4H),3.59(br d,J=17.6Hz,1H),3.54-3.46(m,1H),3.41(br d,J=7.6Hz,2H),3.22(s,3H),3.18-3.03(m,4H),3.02-2.95(m,1H),2.86-2.75(m,1H),2.64(br d,J=13.6Hz,1H),2.16(br s,1H),2.11-1.84(m,5H),1.83-1.65(m,3H),1.20-1.14(m,6H),1.07(br t,J=7.2Hz,3H);19FNMR(376MHz,二甲基亚砜-d6)δ=-121.393,-172.014;LCMS(ESI,M+1):m/z=751.5。

实例322



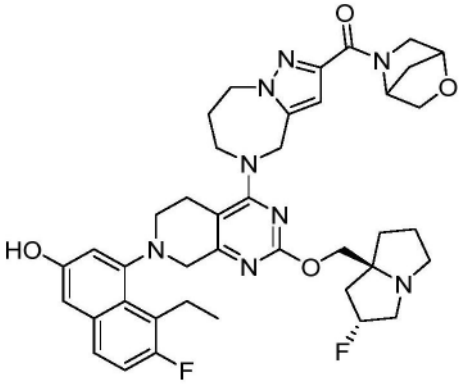
2-氧杂-6-氮杂双环[3.2.1]辛-6-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



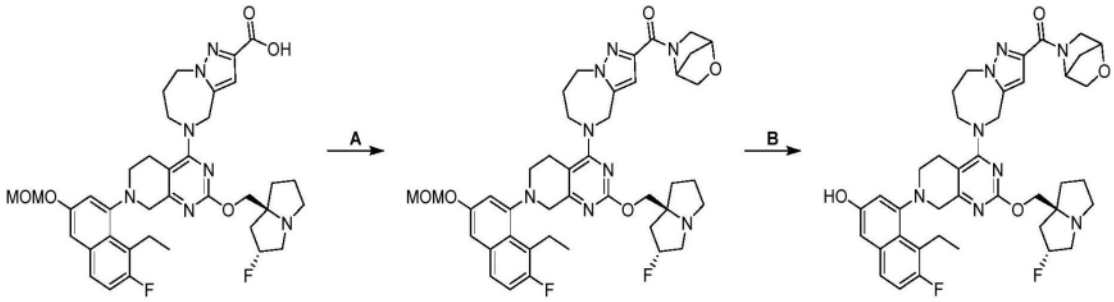
[0462] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为白色固体的标题化合物(31.7mg,21%产率);1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.20-7.09(m,1H),7.01-6.88(m,2H),6.78-6.68(m,1H),5.34-5.01(m,2H),5.00-4.87(m,1H),

4.64-4.44(m,4H),4.33-3.90(m,6H),3.86-3.62(m,4H),3.58-3.50(m,1H),3.44-3.38(m,1H),3.24-3.11(m,6H),3.02-2.89(m,1H),2.79-2.65(m,1H),2.42-2.03(m,5H),1.99(brs,7H),1.20-0.99(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=755.7。

实例323

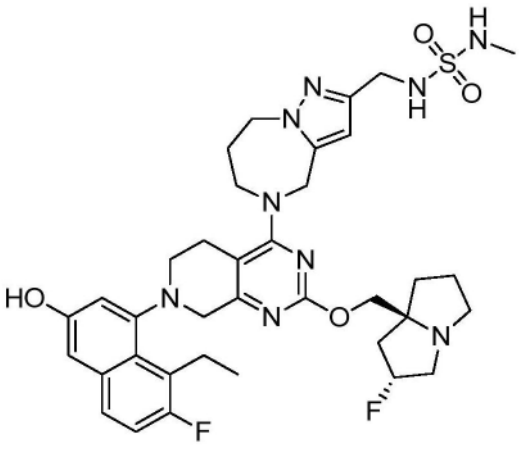


(2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

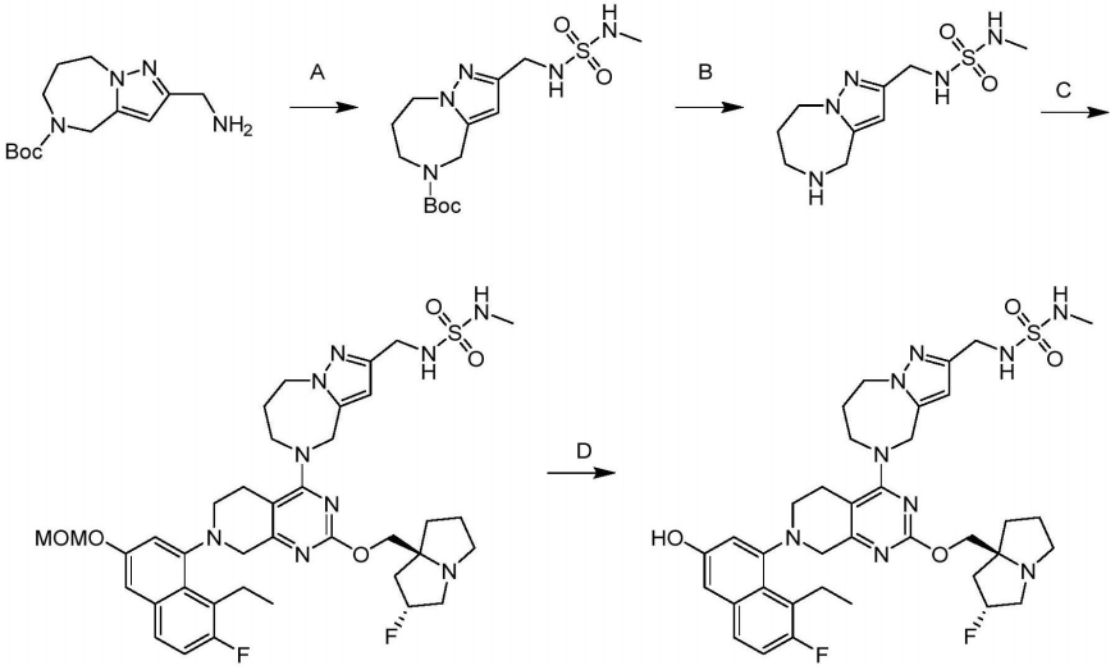


[0463] 根据实例233合成。获得作为黄色固体的标题化合物。15(t,J=12.0Hz,1H),7.03-6.93(m,2H),6.73(d,J=8.0Hz,1H),5.35-5.20(m,1H),5.10-4.95(m,1H),4.69(br d,J=4.0Hz,1H),4.60-4.50(m,2H),4.33-4.17(m,1H),4.16-3.97(m,5H),3.95-3.86(m,3H),3.73-3.64(m,1H),3.61-3.52(m,2H),3.45-3.38(m,2H),3.27-3.11(m,5H),3.03-2.94(m,1H),2.74(br d,J=16.0Hz,1H),2.44-2.02(m,6H),2.01-1.83(m,5H),1.19-1.06(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=741.6。

实例324



7-(8-乙基-7-氟-3-羟基-1-萘基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-((甲基氨磺酰基)氨基)甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶

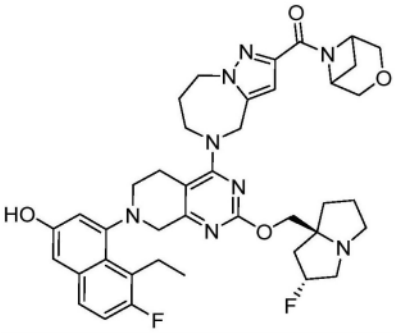


[0464] 步骤A.2-(((N-甲基氨磺酰基)氨基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(氨基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(140mg,1.0当量)和甲基氨磺酰氯(102mg,1.5当量)在DCM(2.0mL)中的溶液中加入TEA(159mg,3.0当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(3×6mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为白色油状物的标题化合物(115mg,60%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=360.0。

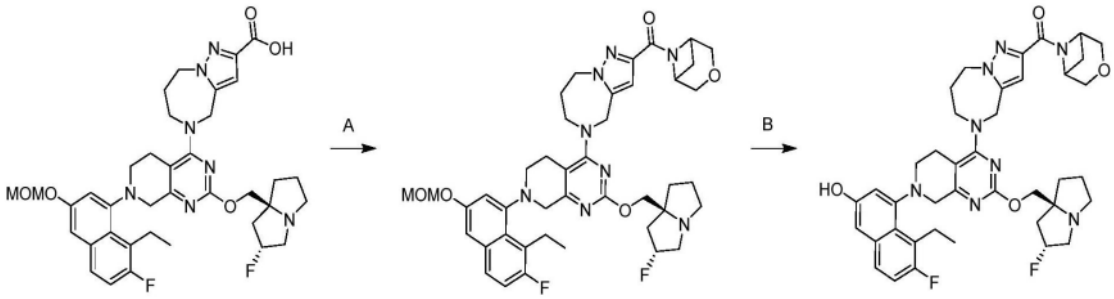
[0465] 步骤B.2-[(甲基氨磺酰基氨基)甲基]-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓:向2-(((N-甲基氨磺酰基)氨基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(95.0mg,1.0当量)在MeCN(1.0mL)中的溶液中加入HCl/二噁烷(4M,1.0mL,15当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物真空浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(110mg,粗品)并且将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0466] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为灰白色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.19-7.10(m,1H),6.96(br d,J=6.4Hz,2H),6.29(s,1H),5.37-5.19(m,1H),4.85(br d,J=7.2Hz,2H),4.47-4.37(m,2H),4.16-3.99(m,7H),3.73-3.64(m,1H),3.55-3.47(m,1H),3.45-3.34(m,2H),3.25-3.12(m,5H),3.05-2.96(m,1H),2.72(br d,J=11.6Hz,1H),2.55(s,3H),2.32-2.13(m,3H),2.12-1.93(m,4H),1.91-1.83(m,1H),1.13(br t,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=738.4。

实例325

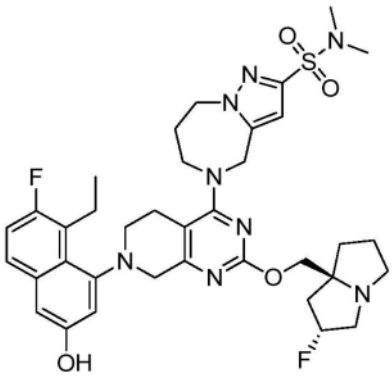


3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚-6-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

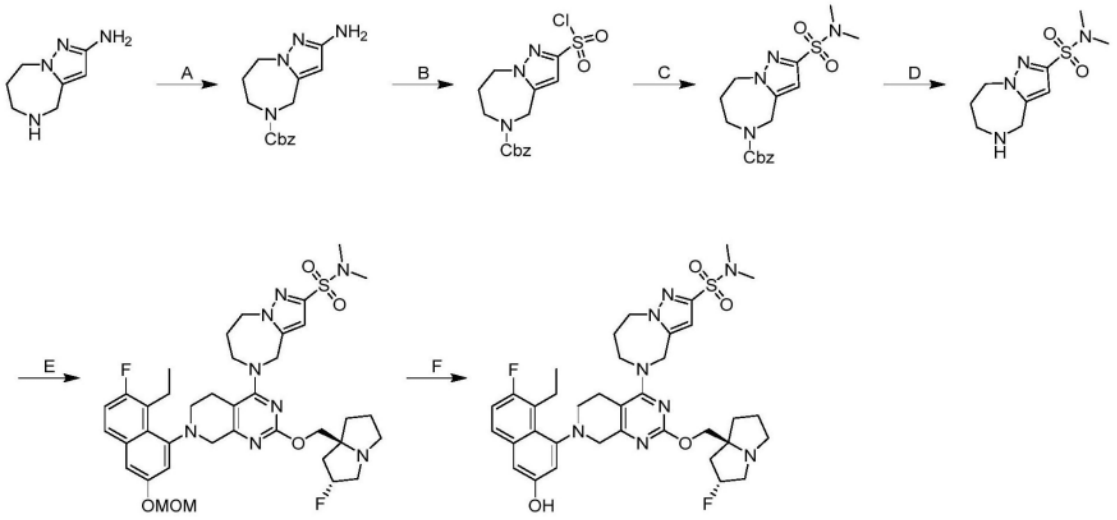


[0467] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为灰白色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.01-6.95(m,2H),6.72(s,1H),5.36-5.14(m,1H),5.09(br s,1H),5.05-4.92(m,1H),4.51(br s,3H),4.28-4.14(m,3H),4.11-3.97(m,4H),3.91(br dd,J=10.0,16.4Hz,2H),3.71-3.61(m,1H),3.57-3.50(m,1H),3.49-3.35(m,2H),3.24-3.12(m,5H),3.01-2.93(m,1H),2.80-2.69(m,2H),2.38-2.04(m,5H),2.03-1.70(m,5H),1.12(br s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=741.4。

实例326



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-磺酰胺



[0468] 步骤A.2-氨基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯:在0℃下向5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(500mg,1.0当量,HCl)、TEA(1.07g,4.0当量)在THF(10mL)中的混合物中加入CbzCl(452mg,1.0当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。向混合物中加入NaHCO3水溶液(20mL)并将混合物用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(450mg,56%产率);1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.39-7.29(m,5H),5.67-5.45(m,1H),5.13-5.09(m,2H),4.46-4.39(m,2H),4.23-4.18(m,2H),3.77-3.71(m,2H),1.97-1.85(m,2H)。

[0469] 步骤B.2-(氯磺酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯:在0℃下向2-氨基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯(500mg,1.0当量)在ACN(40mL)中的混合物中加入HCl(2.55g,37%纯度,14.8当量)在H_2O(0.9mL)中的溶液,然后加入NaNO2(241mg,2.0当量)在H_2O(0.8mL)中的水溶液。在0℃下搅拌45分钟搅拌后,向混合物中加入AcOH(945mg,9.0当量)、CuCl(86.4mg,0.5当量)和CuCl2(141mg,0.6当量)并且将反应在0℃下用SO2气体吹扫25分钟。将反应在0℃-15℃下搅拌12小时。将混合物倒入冰水(10mL)中并用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,以得到作为深绿色油状物的标题化合物(600mg,粗品)。

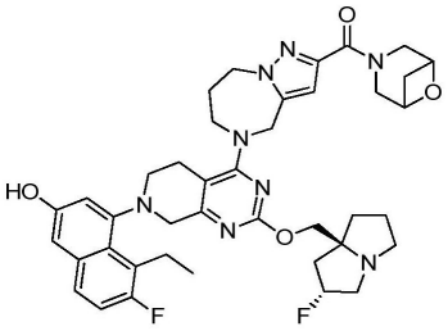
[0470] 步骤C.2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯:将2-(氯磺酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯(200mg,1.0当量)在N-甲基甲胺(在THF中2M,6.67mL,24当量)中的混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,用饱和NH_4Cl水溶液(5mL)稀释,并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(80mg,38%产率);1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.41-7.29(m,5H),6.67-6.44(m,1H),5.14-5.08(m,2H),4.61-4.56(m,1H),4.56-4.48(m,3H),3.86-3.79(m,2H),2.83-2.77(m,6H),2.05-1.94(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=378.9。

[0471] 步骤D.N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-磺酰胺:在氮气下向2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯(80mg,1.0当量)在MeOH(5mL,)中的混合物中加入NH_3·MeOH(12M,0.5mL,27

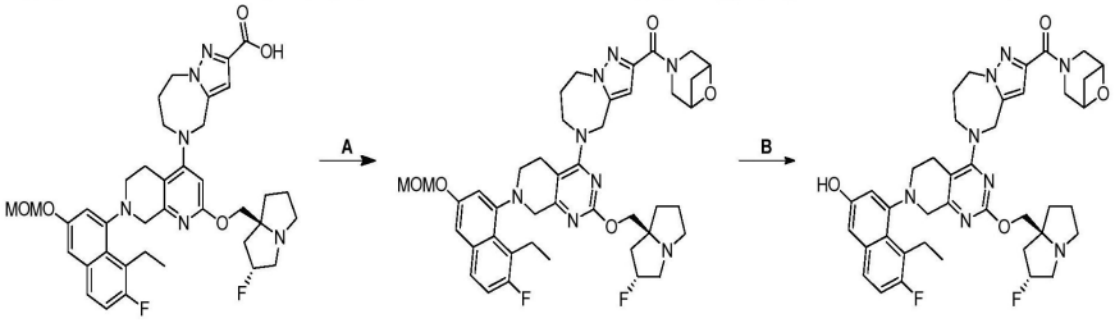
当量)和Pd/C(30mg,10%,1.0当量)。将反应脱气并用氢气吹扫3次。将反应在20℃下在氢气(15psi)气氛下搅拌1小时。将混合物过滤并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(40mg,粗品)。

[0472] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色油状物的标题化合物。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=9.73-9.64(m,1H),7.65-7.55(m,1H),7.28-7.20(m,1H),7.01-6.96(m,2H),6.64-6.60(m,1H),5.33-5.14(m,1H),5.05-4.97(m,1H),4.84-4.76(m,1H),4.61-4.53(m,2H),4.17-4.06(m,1H),3.95-3.88(m,1H),3.87-3.83(m,2H),3.83-3.76(m,1H),3.64-3.55(m,1H),3.46-3.39(m,1H),3.25-3.13(m,2H),3.13-3.02(m,3H),3.01-2.95(m,1H),2.84-2.75(m,1H),2.67-2.62(m,7H),2.26-2.18(m,1H),2.09-2.02(m,1H),2.01-1.91(m,3H),1.90-1.66(m,4H),1.10-1.03(m,3H);1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ=7.58-7.54(m,1H),7.27-7.20(m,1H),7.02-6.95(m,2H),6.64-6.60(m,1H),5.32-5.14(m,1H),5.08-4.94(m,1H),4.84-4.75(m,1H),4.63-4.48(m,2H),4.18-4.08(m,1H),3.97-3.74(m,4H),3.63-3.52(m,1H),3.31-3.22(m,2H),3.21-3.17(m,1H),3.12-3.01(m,3H),3.00(m,1H),2.83-2.75(m,1H),2.70-2.61(m,7H),2.26-2.16(m,1H),2.07-2.01(m,1H),2.01-1.90(m,3H),1.89-1.66(m,4H),1.09-1.01(m,3H);19F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ=-121.265,-171.924;LCMS(ESI,M+1):m/z=723.3。

实例327



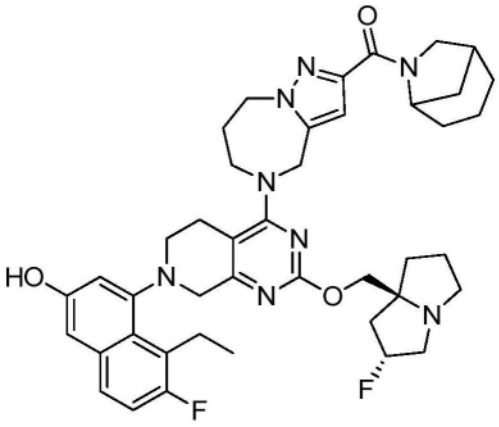
6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



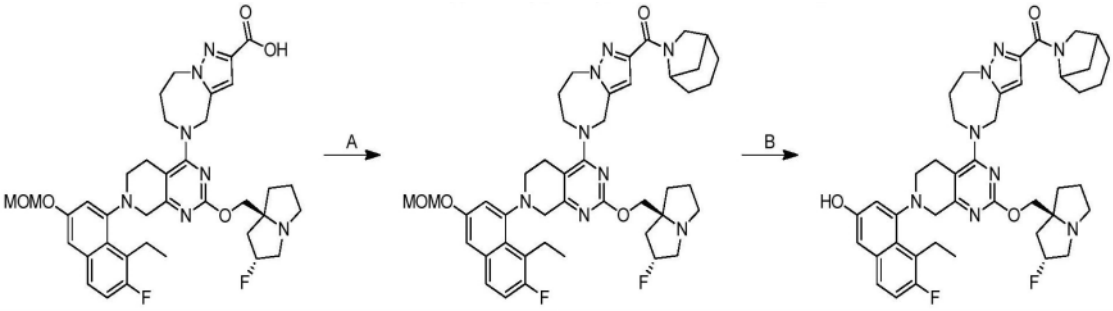
[0473] 根据实例233合成。获得作为灰白色固体的标题化合物(TFA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.52(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),6.98(s,2H),6.84-6.69(m,1H),5.66-5.44(m,1H),5.03-4.92(m,2H),4.75-4.62(m,2H),4.61-4.45(m,4H),4.44-4.33(m,1H),4.27-3.89(m,6H),3.83(br s,2H),3.77-3.66(m,2H),3.62-3.52(m,1H),3.49-3.35(m,3H),3.29-3.12(m,3H),2.79(br d,J=14.8Hz,1H),2.72-2.50(m,2H),2.48-

2.38(m,1H),2.37-2.25(m,3H),2.22-2.00(m,2H),1.94-1.83(m,1H),1.18-1.04(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝741.6。

实例328

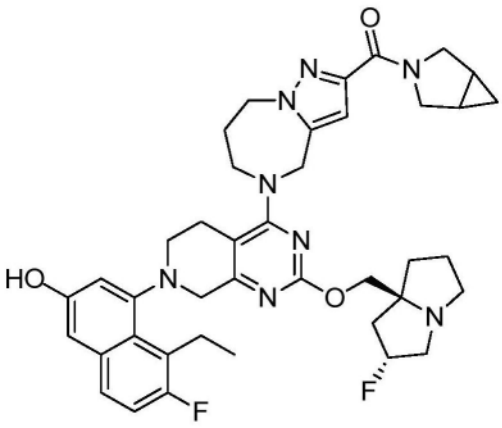


6-氮杂双环[3.2.1]辛-6-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

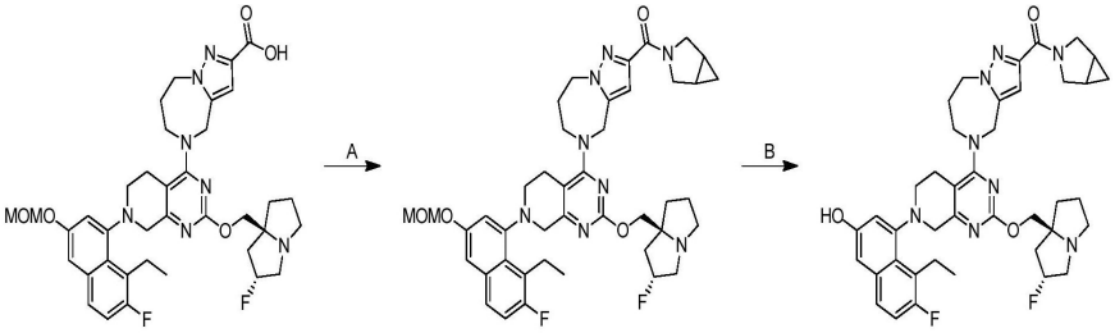


[0474] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为灰白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝7.51(dd,J＝6.0,9.2Hz,1H),7.14(t,J＝9.2Hz,1H),7.01-6.88(m,2H),6.78-6.60(m,1H),5.46-5.23(m,1H),5.09-4.89(m,2H),4.62-4.45(m,3H),4.31-4.10(m,3H),4.10-3.85(m,3H),3.72-3.50(m,3H),3.46-3.34(m,4H),3.27-3.05(m,4H),2.74(br d,J＝14.0Hz,1H),2.53-2.22(m,4H),2.21-2.14(m,1H),2.12-1.99(m,4H),1.97-1.84(m,2H),1.74-1.41(m,6H),1.18-1.01(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝753.4。

实例329

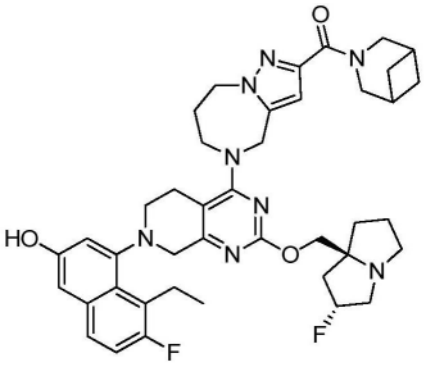


3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

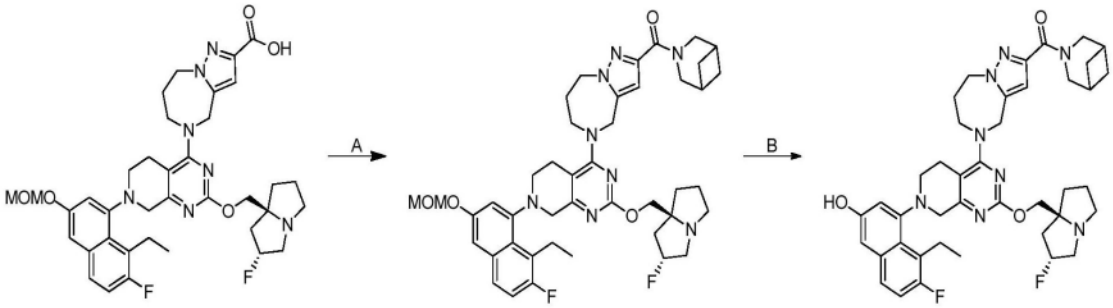


[0475] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为白色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.01-6.93(m,2H),6.67-6.63(m,1H),5.35-5.16(m,1H),5.08-4.93(m,1H),4.59-4.51(m,2H),4.30-4.13(m,2H),4.12-3.91(m,5H),3.87-3.79(m,1H),3.71-3.62(m,1H),3.58-3.36(m,4H),3.26-3.09(m,6H),3.03-2.94(m,1H),2.72(br d,J=16.4Hz,1H),2.38-2.11(m,3H),2.11-2.02(m,2H),1.99-1.80(m,3H),1.70-1.57(m,2H),1.15-1.05(m,3H),0.80-0.72(m,1H),0.10(q,J=4.0Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=725.6。

实例330



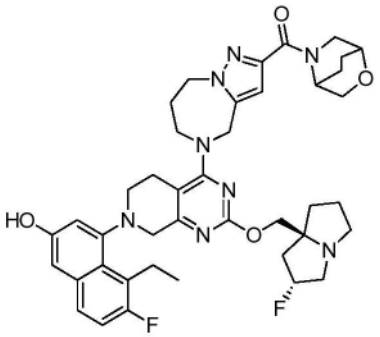
3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



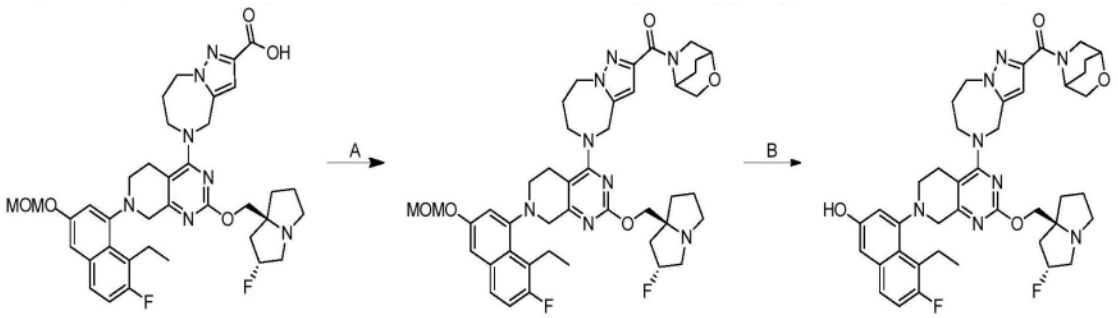
[0476] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为灰白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.6Hz,1H),6.97(s,2H),6.67(d,J=2.4Hz,1H),5.49-5.25(m,1H),5.07-4.82(m,2H),4.53

(br d,J＝4.8Hz,2H),4.30-4.16(m,3H),4.15-3.98(m,4H),3.89-3.75(m,2H),3.68(br d,J＝17.6Hz,1H),3.59-3.36(m,5H),3.27-3.12(m,4H),2.75(br d,J＝14.4Hz,1H),2.59-2.43(m,2H),2.43-1.91(m,10H),1.52-1.30(m,2H),1.10(br t,J＝7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝739.5。

实例331

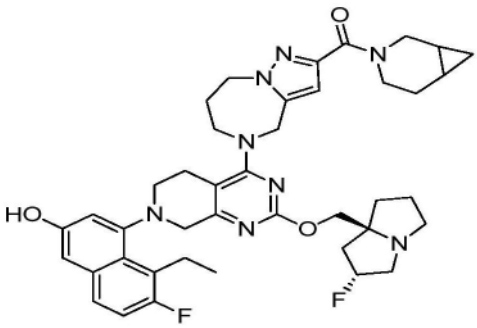


2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛-5-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



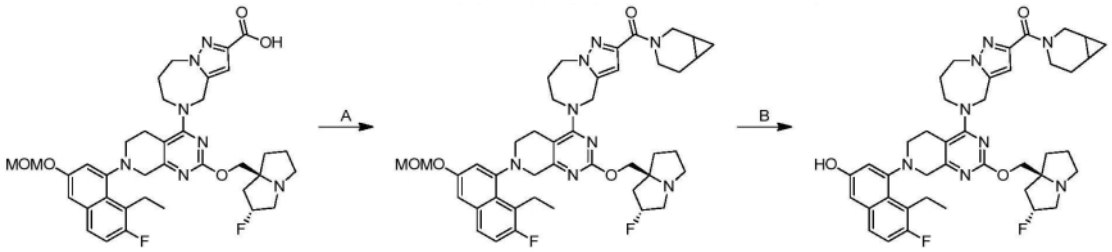
[0477] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为灰白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝7.51(dd,J＝5.6,9.2Hz,1H),7.14(t,J＝9.6Hz,1H),6.97(s,2H),6.76-6.63(m,1H),5.43-5.24(m,1H),5.13-4.88(m,2H),4.57-4.51(m,3H),4.24-4.02(m,7H),3.97(br d,J＝9.6Hz,1H),3.92-3.83(m,1H),3.72-3.50(m,3H),3.48-3.36(m,3H),3.27-3.07(m,5H),2.79-2.70(m,1H),2.42-2.22(m,3H),2.21-2.10(m,3H),2.09-1.90(m,5H),1.86-1.73(m,1H),1.11(br t,J＝7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝755.2。

实例332



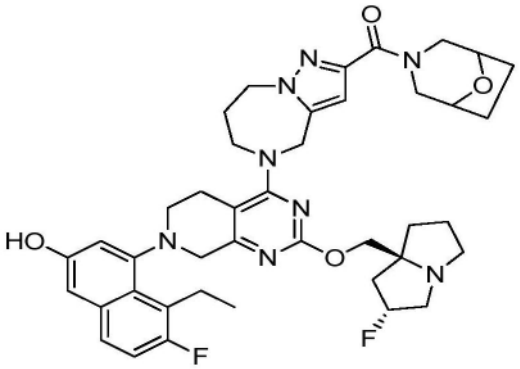
3-氮杂双环[4.1.0]庚-3-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,

7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

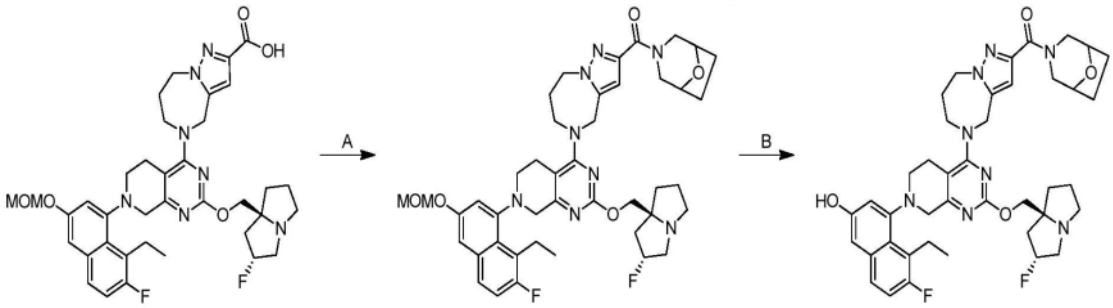


[0478] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为灰白色固体的标题化合物(FA盐);1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.14(s,1H),6.97(s,2H),6.65-6.53(m,1H),5.41-5.20(m,1H),5.10-4.95(m,1H),4.81(br s,1H),4.53(br s,3H),4.32-3.97(m,7H),3.89-3.61(m,2H),3.58-3.35(m,4H),3.27-3.03(m,5H),2.79-2.66(m,1H),2.50-1.65(m,12H),1.10(br t,J=6.8Hz,4H),0.76-0.15(m,1H),LCMS(ESI,M+1):m/z=739.4。

实例333

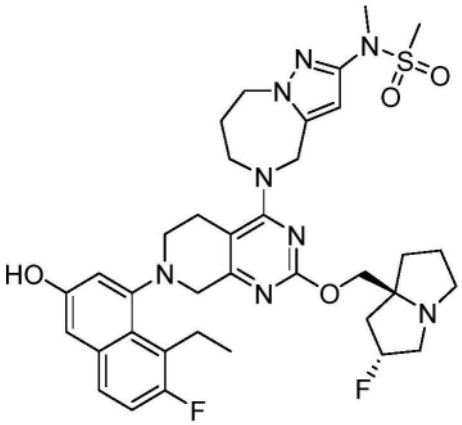


8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

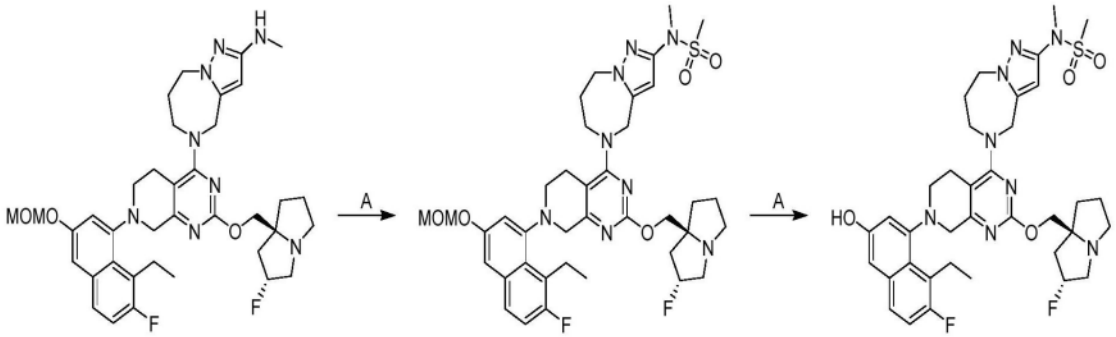


[0479] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为灰白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.14(s,1H),6.97(s,2H),6.61(s,1H),5.41-5.21(m,1H),5.08-4.94(m,1H),4.83-4.74(m,1H),4.65-4.47(m,3H),4.43(br s,1H),4.35-3.97(m,7H),3.67(br d,J=18.0Hz,1H),3.58-3.50(m,1H),3.47-3.34(m,4H),3.29-3.11(m,4H),3.10-3.01(m,2H),2.74(br d,J=13.6Hz,1H),2.37-2.17(m,3H),1.91(br s,9H),1.11(br t,J=7.2Hz,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z=755.5。

实例334



N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-甲基甲磺酰胺

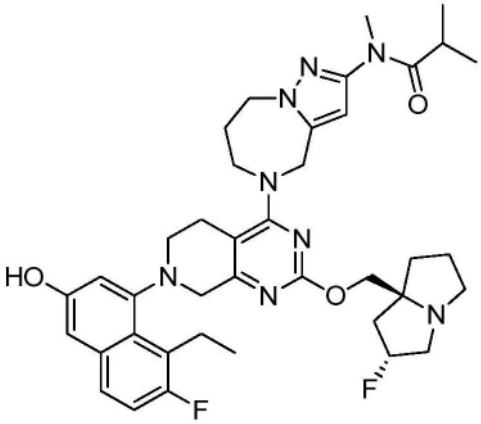


[0480] 步骤A.N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-甲基甲磺酰胺:在0℃下向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(95mg,1.0当量)在吡啶中(218mg,20当量)的混合物中加入甲磺酸酐(60mg,2.5当量)在THF(0.2mL)中的溶液。将反应在20℃下搅拌2小时。向混合物中加入水(1mL)并用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并且通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:29%-59%,经10min]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(50mg,46%产率);1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=7.76-7.69(m,1H),7.36-7.28(m,2H),7.15-7.11(m,1H),6.18-6.15(m,1H),5.35-5.13(m,3H),4.96-4.88(m,1H),4.75-4.66(m,1H),4.41-4.35(m,2H),4.14-4.06(m,1H),3.96-3.90(m,1H),3.90-3.78(m,3H),3.68-3.60(m,1H),3.48-3.41(m,4H),3.30-3.24(m,2H),3.23-3.12(m,5H),3.10(br s,2H),3.00-2.97(m,1H),2.97-2.92(m,3H),2.84-2.75(m,1H),2.68-2.61(m,1H),2.33(s,2H),2.08-2.03(m,1H),1.97-1.90(m,2H),1.85-1.78(m,1H),1.77(br s,2H),1.20-1.15(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=767.5。

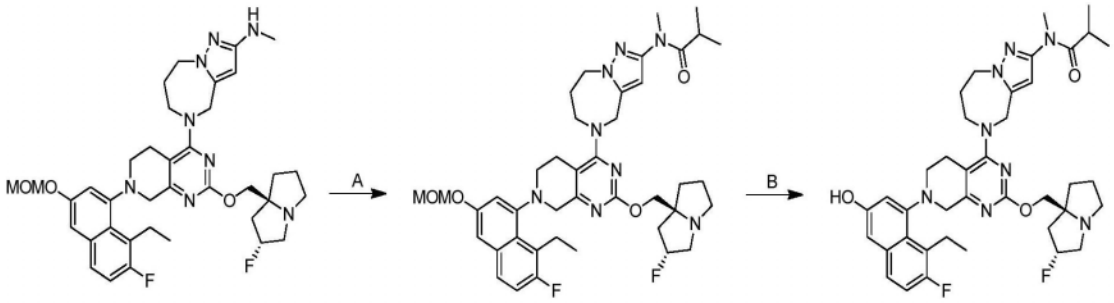
[0481] 步骤B.N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并

[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-甲基甲磺酰胺:向N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-甲基甲磺酰胺(40mg,1.0当量)在ACN(0.1mL)中的混合物中加入HCl•MeOH(4M,196μL,15当量)。将反应在15℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,溶解在MeOH(1mL)中,用固体NaHCO3中和,过滤,并且通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:24%-54%,经10min]纯化,以得到作为橙色固体的标题化合物(34.2mg)(FA盐)。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=9.79-9.60(m,1H),7.63-7.54(m,1H),7.28-7.20(m,1H),7.02-6.93(m,2H),6.20-6.14(m,1H),5.35-5.15(m,1H),4.95-4.87(m,1H),4.74-4.66(m,1H),4.45-4.32(m,2H),4.14-4.04(m,1H),3.99-3.88(m,2H),3.86-3.80(m,2H),3.63-3.56(m,1H),3.25-3.23(m,1H),3.18-3.14(m,4H),3.13-3.05(m,4H),3.04-2.99(m,1H),2.96(s,3H),2.87-2.77(m,1H),2.68-2.60(m,1H),2.21-2.00(m,3H),1.99-1.78(m,4H),1.77-1.67(m,2H),1.10-1.02(m,3H);1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ=7.62-7.55(m,1H),7.28-7.20(m,1H),7.03-6.96(m,2H),6.21-6.15(m,1H),5.37-5.18(m,1H),4.95-4.86(m,1H),4.70(br d,J=16Hz,1H),4.41-4.32(m,2H),4.16-4.05(m,1H),4.03-3.80(m,4H),3.46-3.38(m,1H),3.25(br d,J=6.0Hz,2H),3.18-3.11(m,1H),3.08(br s,2H),2.97-2.92(m,3H),2.90-2.81(m,1H),2.70-2.61(m,1H),2.20-2.01(m,3H),2.02-1.80(m,4H),1.80-1.69(m,2H),1.09-1.00(m,3H);19FNMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=-121.318,-172.029;LCMS(ESI,M+1):m/z=723.3。

实例335



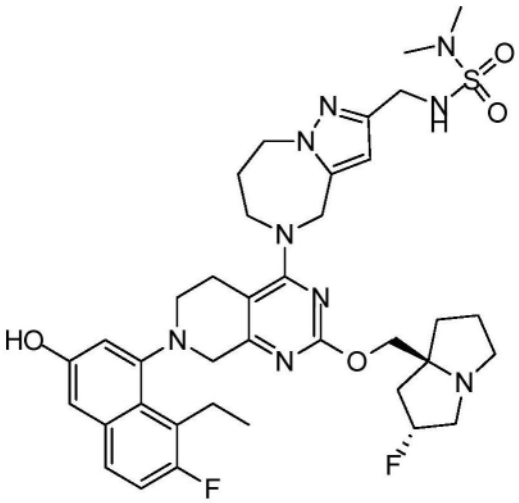
N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-甲基异丁酰胺



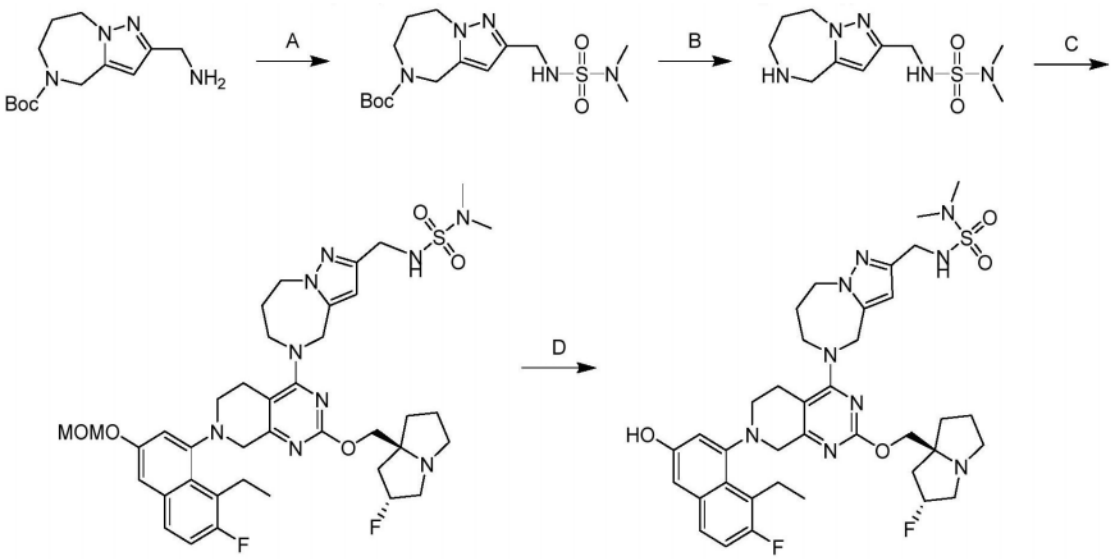
[0482] 步骤A.N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-甲基异丁酰胺:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(100mg,1.0当量)在吡啶(230mg,20当量)中的混合物中加入在THF(0.50mL)中的异丁酰氯(38.7mg,2.5当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物(93.0mg,78%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=759.6。

[0483] 步骤B.N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-甲基异丁酰胺:向N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-甲基异丁酰胺(88.0mg,1.0当量)在ACN(0.50mL)中的混合物中加入HCl·MeOH(1.0mL,34当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,溶解于甲醇(3.0mL)中,用固体NaHCO3中和,过滤,通过制备型HPLC[Phenomenex Luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:18%-48%,经15min]纯化并冻干,以得到作为灰白色固体的标题化合物(36.7mg)(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.96(s,2H),6.21(br s,1H),5.50-5.24(m,1H),5.03(br d,J=16.8Hz,1H),4.48(br s,2H),4.40-4.11(m,4H),4.10-3.93(m,2H),3.70(br d,J=17.6Hz,1H),3.56-3.35(m,6H),3.26-3.08(m,6H),2.81-2.69(m,1H),2.67-2.56(m,1H),2.46-2.24(m,3H),2.21-2.03(m,4H),1.99-1.84(m,1H),1.21-1.06(m,4H),1.00(br s,5H);19FNMR(400MHz,甲醇-d4)δ=-122.940,-173.773;LCMS(ESI,M+1):m/z=715.3。

实例336



7-(8-乙基-7-氟-3-羟基-1-萘基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-((二甲基氨磺酰基)氨基)甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶

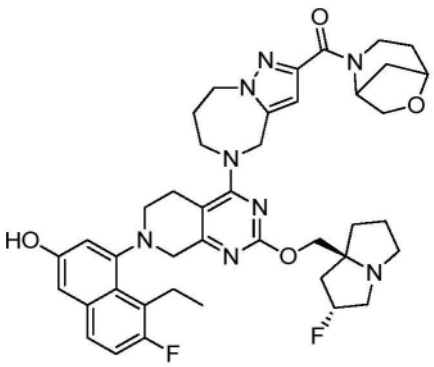


[0484] 步骤A.2-(((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(氨基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(123mg,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中加入TEA(141mg,3.0当量)、DABCO(156mg,3.0当量)和二甲基氨磺酰氯(200mg,3.0当量)。将反应在0℃下搅拌12小时。完成后,将反应浓缩并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(240mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=373.9。

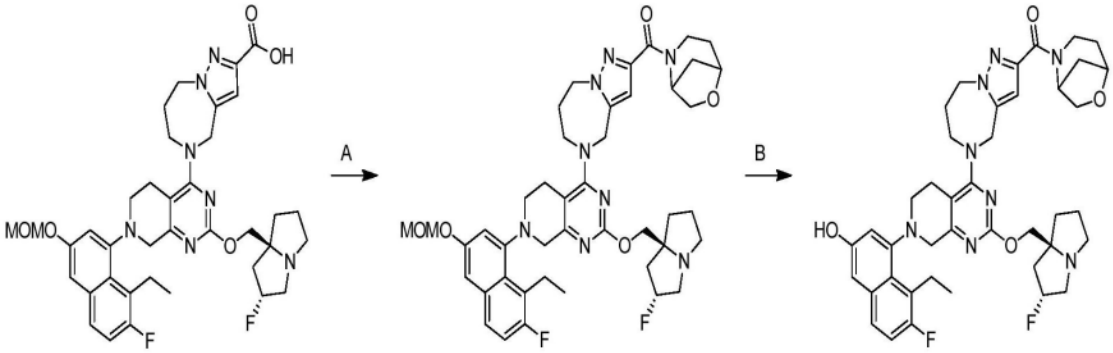
[0485] 步骤B.2-[(二甲基氨磺酰基氨基)甲基]-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓:将2-(((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在HCl·二噁烷(4M,1mL,15当量)中的溶液在25℃下搅拌1小时。将反应浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(60.0mg,粗品,HCl)。

[0486] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物;1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.52(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),7.01-6.92(m,2H),6.30(s,1H),5.47-5.26(m,1H),4.96-4.88(m,2H),4.50-4.38(m,2H),4.32-4.17(m,2H),4.17-4.03(m,5H),3.69(dd,J=5.2,17.6Hz,1H),3.59-3.44(m,3H),3.44-3.34(m,3H),3.27-3.11(m,3H),2.76(br d,J=2.4Hz,1H),2.71(s,6H),2.46-2.35(m,1H),2.35-2.29(m,1H),2.29-2.17(m,2H),2.16-2.06(m,2H),2.06-1.92(m,2H),1.17-1.08(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=752.5。

实例337

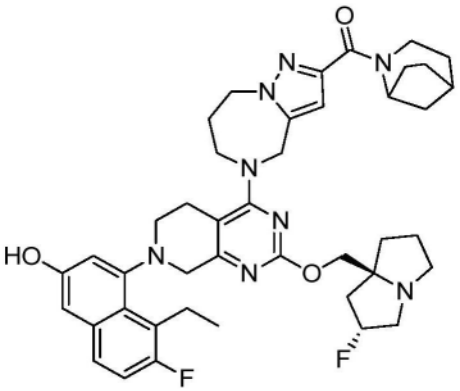


6-氧杂-2-氮杂双环[3.2.1]辛-2-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

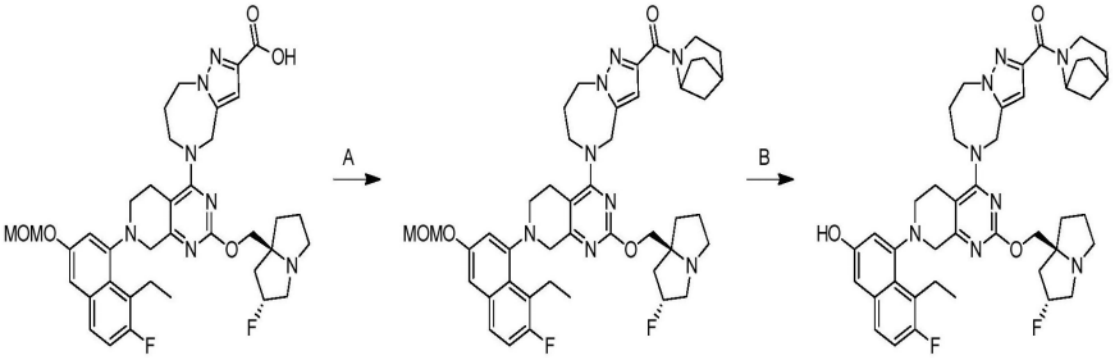


[0487] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为灰白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.52(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.15(t,J=9.6Hz,1H),7.00-6.94(m,2H),6.66-6.59(m,1H),5.54-5.43(m,1H),5.36-5.24(m,1H),5.05-4.88(m,2H),4.61-4.15(m,7H),4.14-3.85(m,4H),3.73-3.37(m,7H),3.30-3.10(m,4H),2.74(br d,J=15.6Hz,1H),2.51-2.38(m,1H),2.37-2.19(m,3H),2.17-1.61(m,8H),1.15-1.05(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=755.8。

实例338



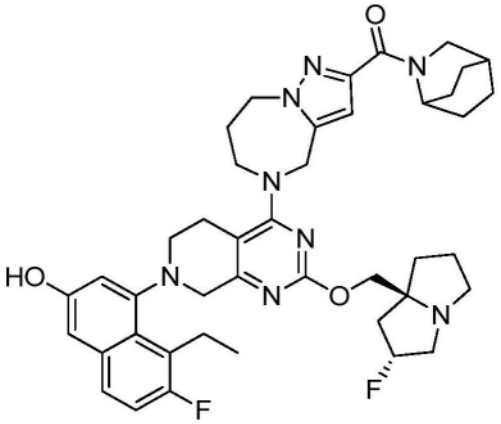
(1S,5S)-2-氮杂双环[3.2.1]辛-2-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



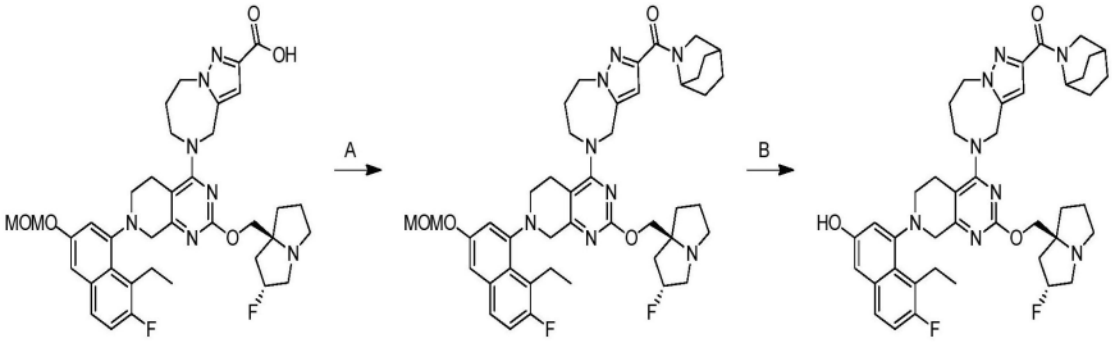
[0488] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为白色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),

6.96(s,2H),6.55-6.49(m,1H),5.34-5.16(m,1H),5.11-5.03(m,1H),4.95(br d,J＝9.6Hz,1H),4.62-4.49(m,2H),4.36-4.13(m,2H),4.12-3.90(m,4H),3.66(br d,J＝17.6Hz,1H),3.52(br s,1H),3.46-3.33(m,3H),3.27-3.12(m,5H),3.11-2.93(m,2H),2.72(br d,J＝14.8Hz,1H),2.43(br s,1H),2.32-2.22(m,1H),2.20-2.01(m,4H),2.00-1.88(m,3H),1.88-1.77(m,3H),1.72(br d,J＝11.2Hz,2H),1.61(br s,1H),1.53(br s,1H),1.43-1.28(m,1H),1.10(q,J＝7.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝753.6。

实例339

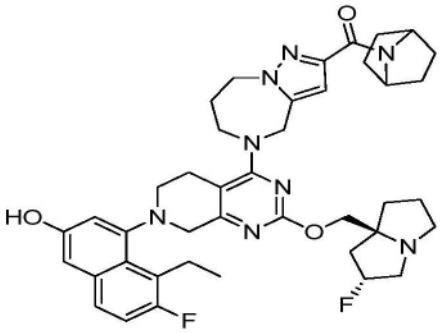


2-氮杂双环[2.2.2]辛-2-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

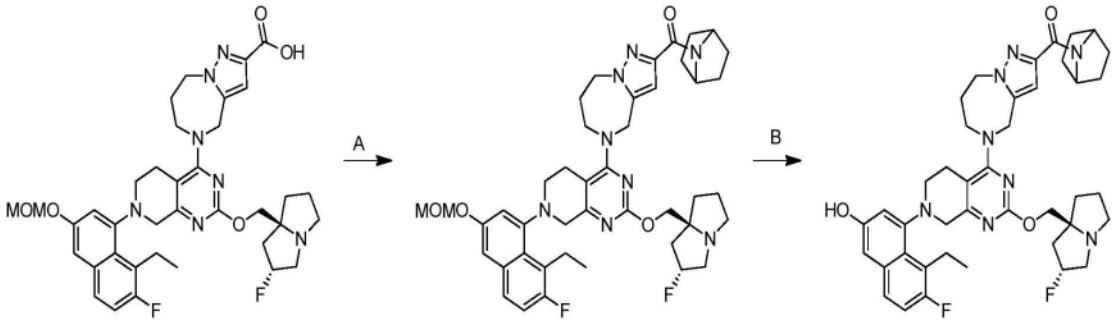


[0489] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为黄色固体(FA盐)的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝7.51(dd,J＝5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J＝9.6Hz,1H),6.97(s,2H),6.69-6.55(m,1H),5.45-5.27(m,1H),5.04-4.93(m,2H),4.69-4.46(m,4H),4.27-4.13(m,3H),4.09-3.98(m,2H),3.86(br d,J＝11.2Hz,1H),3.67(br d,J＝17.6Hz,1H),3.55-3.51(m,2H),3.46-3.36(m,4H),3.28-3.12(m,3H),2.74(br d,J＝14.4Hz,1H),2.45-2.25(m,3H),2.19(br d,J＝10.4Hz,1H),2.14-2.00(m,4H),1.99-1.87(m,3H),1.82-1.66(m,6H),1.15-1.04(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝753.8。

实例340

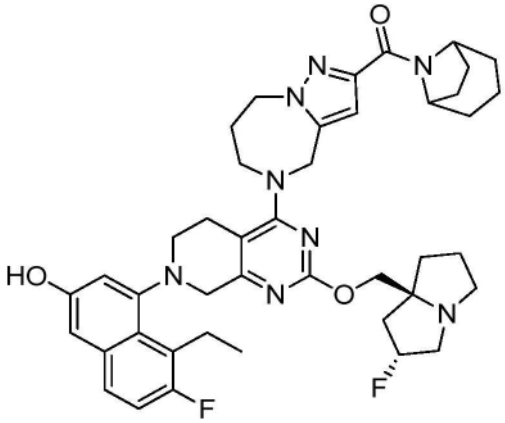


7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

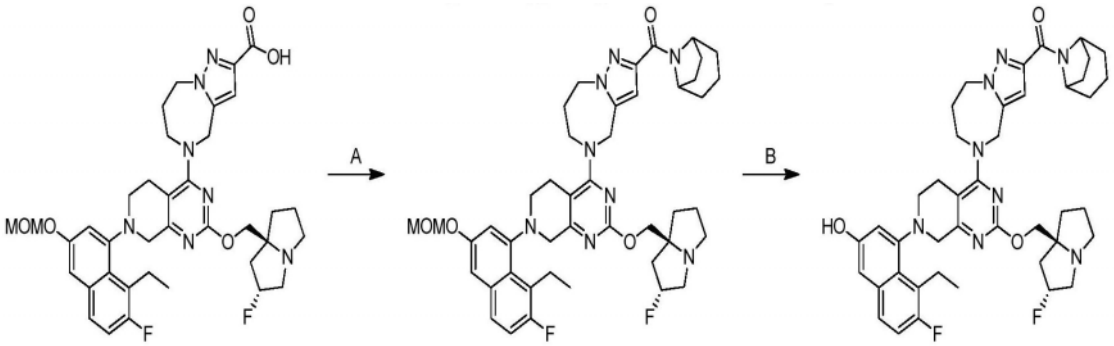


[0490] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.6Hz,1H),6.97(s,2H),6.67(d,J=1.2Hz,1H),5.43-5.18(m,2H),5.06-4.94(m,1H),4.85(br s,1H),4.70(br s,2H),4.58-4.50(m,2H),4.26-4.15(m,2H),4.15-4.09(m,1H),4.08-3.97(m,2H),3.66(br d,J=17.6Hz,1H),3.54(br d,J=10.4Hz,1H),3.44-3.34(m,3H),3.28-3.13(m,3H),3.12-3.05(m,1H),2.73(br d,J=14.8Hz,1H),2.41-2.20(m,3H),2.19-2.01(m,4H),1.98-1.76(m,5H),1.64-1.51(m,4H),1.15-1.02(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=739.6。

实例341

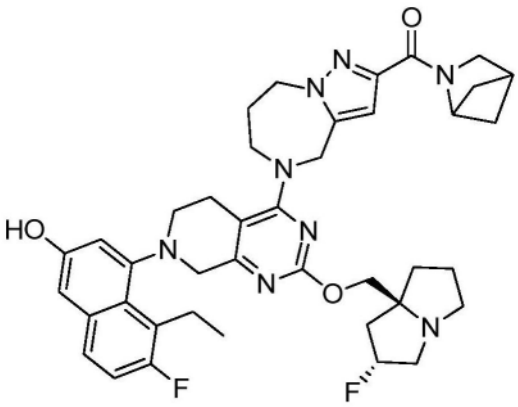


8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

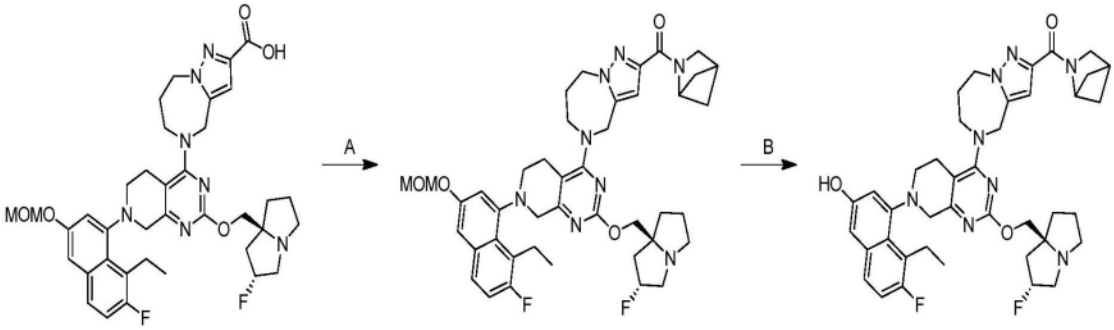


[0491] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为灰白色固体的标题化合物;1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.50(dd,J=6.4,8.4Hz,1H),7.13(t,J=9.2Hz,1H),6.96(br s,2H),6.65(s,1H),5.35-5.16(m,1H),5.13(br d,J=2.8Hz,1H),5.08-4.94(m,1H),4.72(br s,1H),4.54(br s,2H),4.30-4.15(m,1H),4.13-3.96(m,4H),3.73-3.61(m,1H),3.53(br d,J=10.8Hz,1H),3.46-3.35(m,2H),3.23-3.17(m,3H),3.13(br s,2H),3.00-2.93(m,1H),2.72(br d,J=14.4Hz,1H),2.40-2.12(m,3H),2.11-1.91(m,7H),1.90-1.76(m,6H),1.67-1.53(m,3H),1.15-1.07(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=753.4。

实例342



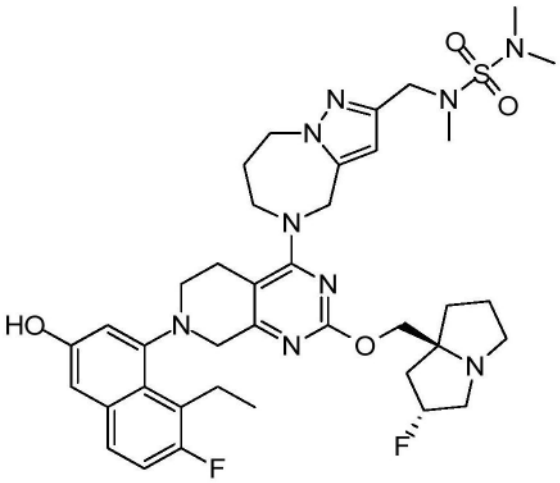
2-氮杂双环[2.1.1]己-2-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



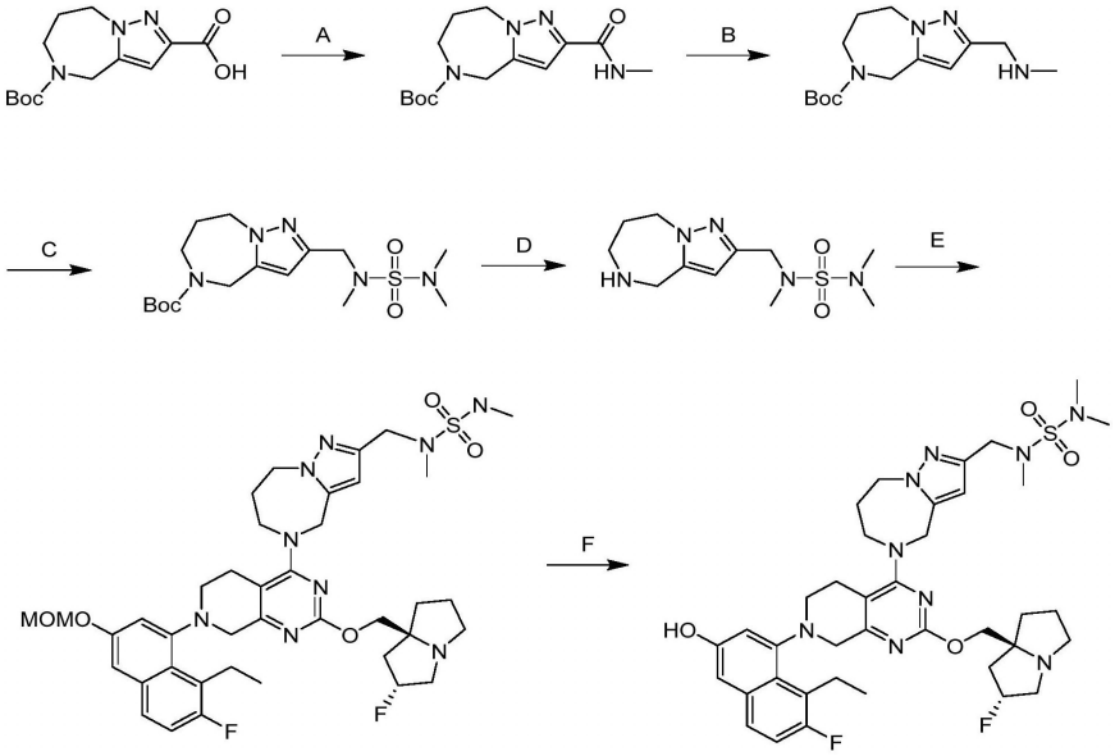
[0492] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.97(s,2H),6.70(d,J=16.4Hz,1H),5.41-5.18(m,1H),5.06-4.94(m,1H),4.90-4.85(m,1H),4.66-4.45(m,3H),4.27-4.00(m,5H),3.96-3.84(m,1H),3.67(br d,J=17.6Hz,

1H),3.54(br s,2H),3.38(br d,J＝7.2Hz,2H),3.28-3.16(m,4H),3.10-3.01(m,1H),2.95(br d,J＝3.6Hz,1H),2.73(br d,J＝13.6Hz,1H),2.46-2.21(m,3H),2.20-2.01(m,6H),2.00-1.82(m,2H),1.52-1.39(m,2H),1.11(br t,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝725.4。

实例343



7-(8-乙基-7-氟-3-羟基-1-萘基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-((二甲基氨磺酰基)甲基氨基)甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶



[0493] 步骤A.2-(甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(200mg,1.0当量)、DIEA(276mg,3.0当量)和HATU(541mg,2.0当量)在DMF(2mL)中的溶液中加入甲胺盐酸盐(96.0mg,2.0当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物过滤并

用反相快速(0.1% FA条件)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(200mg,93%产率)。

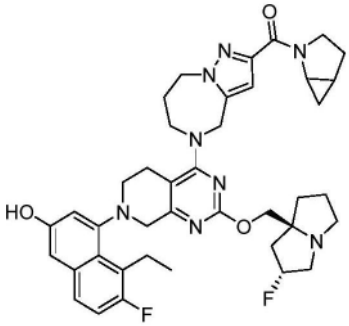
[0494] 步骤B.2-((甲基氨基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下向2-(甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(180mg,1.0当量)在THF(1mL)中的溶液中加入BH3·Me2S(10M,0.6mL,10当量)。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物用HCl(2M,2mL)淬灭并在60℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并通过反相快速(0.1% FA条件)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(240mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=280.9。

[0495] 步骤C.2-(((N,N-二甲基氨磺酰基)(甲基)氨基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-((甲基氨基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(225mg,1.0当量)在DCM(2mL)中的溶液中加入TEA(244mg,3.0当量)和二甲基氨磺酰氯(230mg,2.0当量)。将反应在20℃下搅拌3小时。将混合物浓缩并用反相快速(0.1% FA条件)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(60.0mg,19%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=388.1。

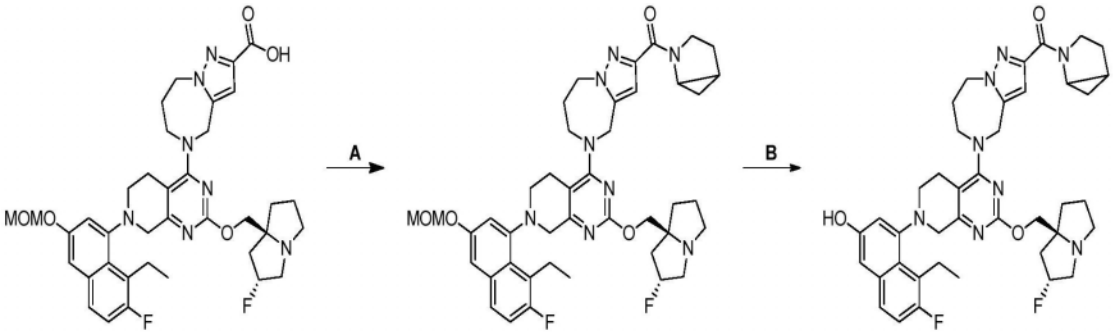
[0496] 步骤D.N-(二甲基氨磺酰基)-N-甲基-1-(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲胺:将2-[[二甲基氨磺酰基(甲基)氨基]甲基]-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(50.0mg,1.0当量)在HCl·二噁烷(4M,0.5mL,15当量)中的溶液在20℃下搅拌1小时。将反应浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(50.0mg,粗品,HCl)。

[0497] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为灰白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.8,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.97(s,2H),6.29(s,1H),5.44-5.21(m,1H),5.03-4.91(m,1H),4.85(br d,J=6.4Hz,1H),4.50-4.42(m,2H),4.28-4.22(m,2H),4.21-4.12(m,3H),4.10-4.02(m,2H),3.68(br dd,J=2.4,17.6Hz,1H),3.56-3.47(m,1H),3.45-3.33(m,4H),3.24-3.12(m,3H),3.11-3.05(m,1H),2.78(s,6H),2.73(s,3H),2.41-2.29(m,1H),2.29-2.21(m,2H),2.20-2.02(m,4H),2.01-1.86(m,2H),1.12(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=766.5。

实例344

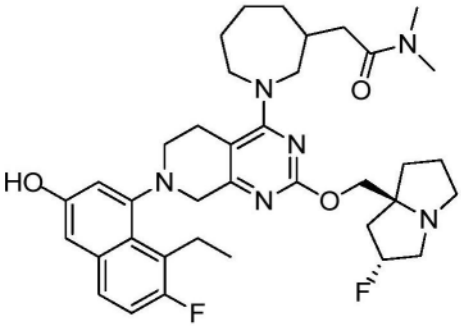


2-氮杂双环[3.1.0]己-2-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

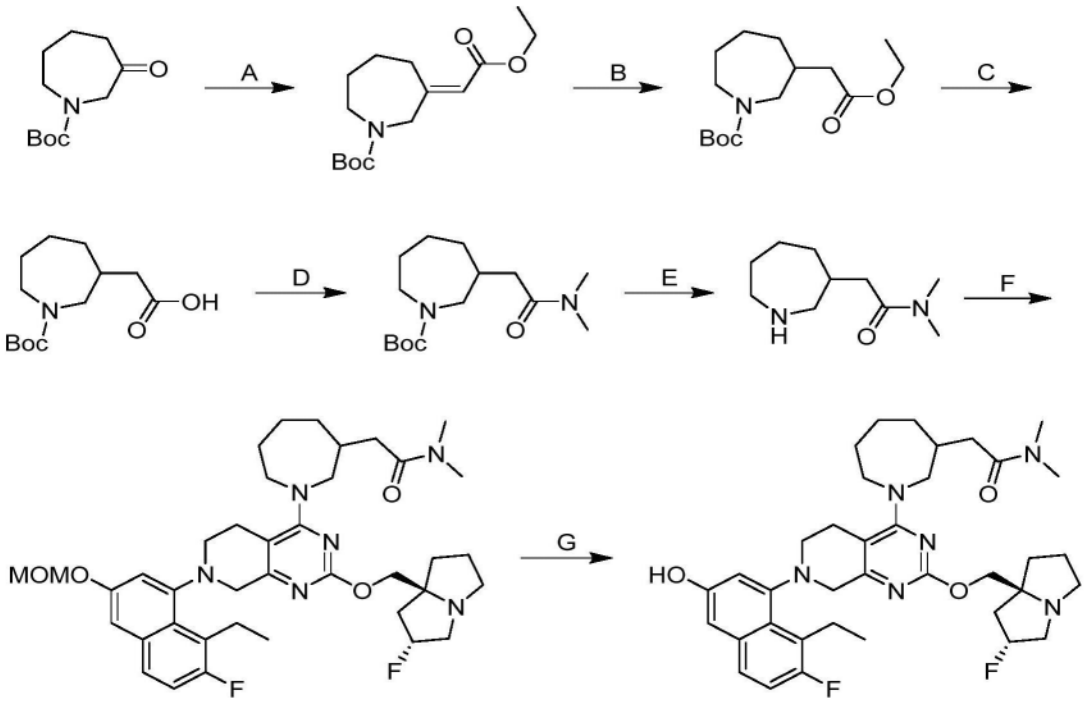


[0498] 根据实例233合成,除了在最后步骤使用HCl代替TFA。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.97(s,2H),6.77-6.64(m,1H),5.4-5.21(m,1H),5.09-4.97(m,1H),4.88(br d,J=3.2Hz,1H),4.58-4.50(m,2H),4.48-4.29(m,2H),4.24-3.91(m,6H),3.67(br d,J=17.2Hz,1H),3.59-3.50(m,1H),3.49-3.36(m,3H),3.15(br s,4H),3.10(br d,J=6.4Hz,1H),2.79-2.69(m,1H),2.39-2.16(m,4H),2.15-1.96(m,5H),1.95-1.86(m,1H),1.83-1.67(m,1H),1.11(br t,J=6.8Hz,3H),0.96-0.77(m,1H),0.74-0.60(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=725.4。

实例345



2-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氮杂环庚烷-3-基)-N,N-二甲基乙酰胺



[0499] 步骤A.(E)-3-(2-乙氧基-2-氧代亚乙基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下向2-二乙氧基磷酰基乙酸乙酯(23.6g,1.5当量)在THF(100mL)中的溶液中加入NaH(4.78g,60%纯度,1.7当量)。在0℃下向混合物中逐滴加入3-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(15.0g,1.0当量)持续5分钟。将混合物在15℃下搅拌1小时。将混合物用水(50mL)缓慢淬灭并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤并用Na_2SO_4干燥。将溶剂浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(16.0g,79%产率);1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=6.49-5.69(m,1H),4.22-4.01(m,3H),3.61(br s,1H),3.41-3.22(m,1H),3.00(s,1H),2.84-2.68(m,1H),2.28-2.16(m,1H),1.82-1.61(m,4H),1.57-1.39(m,9H),1.29-1.22(m,3H);LCMS(ESI,M-100+1):m/z=184.2。

[0500] 步骤B.3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:在N2气氛下向Pd/C(1.00g,10%纯度,1.0当量)在MeOH(40mL)中的混合物中缓慢加入(E)-3-(2-乙氧基-2-氧代亚乙基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(5.00g,1.0当量)。将悬浮液脱气并用H2吹扫3次。将混合物在H2(15psi)下在15℃下搅拌10小时。将混合物过滤并浓缩,以得到作为白色油状物的标题化合物(5.00g,粗品)。

[0501] 步骤C.2-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环庚烷-3-基)乙酸:在0℃下向3-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1.00g,1.0当量)在THF(10mL)中的溶液中加入$LiOH \cdot H_2O$(588mg,4.0当量)。将混合物在15℃下搅拌3小时。将混合物用水(10mL)稀释并用MTBE(2×10mL)萃取。将水层的pH用1M的HCl调节至2-3。将混合物用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤并用Na_2SO_4干燥。将溶剂浓缩,以得到作为无色油状物的标题化合物(800mg,89%产率);LCMS(ESI,M-100+1):m/z=158.2

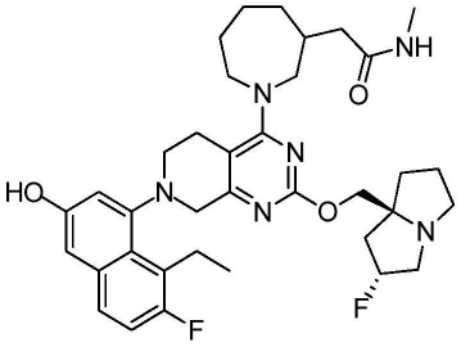
[0502] 步骤D.3-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下向2-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环庚烷-3-基)乙酸(1.50g,1.0当量)在DMF(10mL)中的溶液中加入Me2NH(2M,8.7mL,3.0当量)、TEA(4.13g,7.0当量)、EDCI(2.23g,2.0当量)和HOBt(1.58g,2.0当量)。将混合物在15℃下搅拌10小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×

10mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤并用Na_2SO_4干燥。将溶剂浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(190mg,9.4%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=285.1。

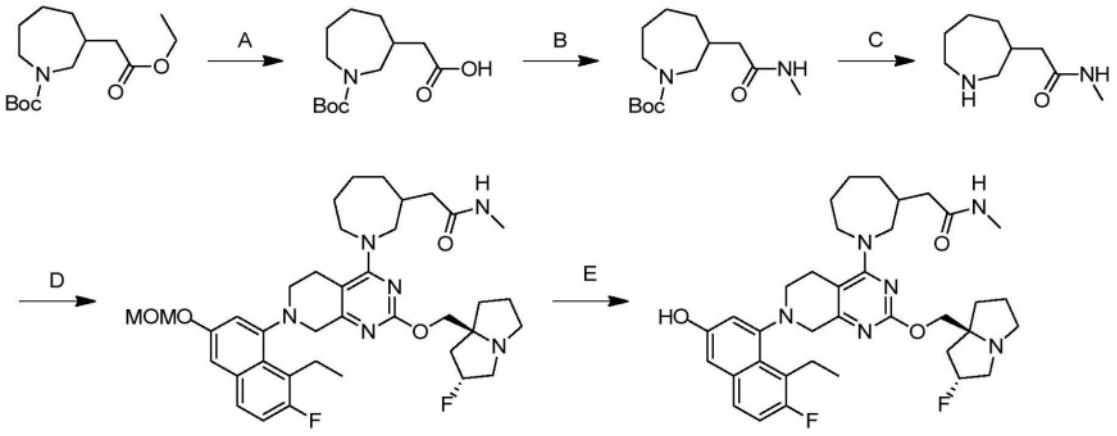
[0503] 步骤E.2-(氮杂环庚烷-3-基)-N,N-二甲基乙酰胺:在0℃下向3-[2-(二甲基氨基)-2-氧代-乙基]氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(170mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的溶液中加入HCl•MeOH(4M,1.62mL,11当量)。将混合物浓缩至干。向残余物中加入在MeOH(5mL)中的NaHCO3(200mg)。将该混合物搅拌0.5小时。将混合物过滤并浓缩,以得到作为白色油状物的标题化合物(150mg,粗品)。

[0504] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为白色固体的标题化合物;1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.567.42(m,1H),7.19-7.08(m,1H),7.04-6.90(m,2H),5.39-5.09(m,1H),4.35-3.96(m,5H),3.77-3.45(m,3H),3.42-3.34(m,2H),3.18(br d,J=5.6Hz,3H),3.14(br d,J=4.4Hz,2H),3.09-3.05(m,3H),3.03-2.88(m,4H),2.82-2.52(m,2H),2.48-2.25(m,3H),2.23-2.03(m,3H),2.00-1.65(m,7H),1.56-1.28(m,2H),1.15-1.05(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=663.5。

实例346



2-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氮杂环庚烷-3-基)-N-甲基乙酰胺



[0505] 步骤A.2-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环庚烷-3-基)乙酸:在N2气氛下向Pd/C(1.00g,10%纯度,1.0当量)在MeOH(30mL)中的混合物中缓慢加入3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(4.00g,1.0当量)。将悬浮液脱气并用H2吹扫3次。将混合物在H2(15psi)下在15℃下搅拌10小时。将混合物通过MeOH(20mL)过滤并浓缩,以得到作为白色油

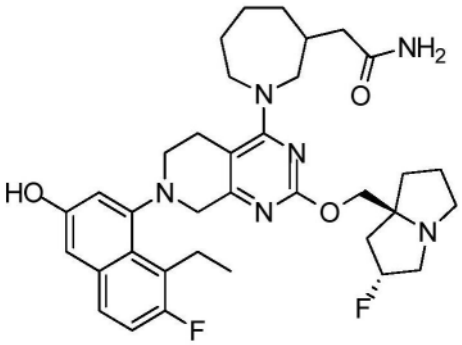
状物的标题化合物(3.30g,粗品)。

[0506] 步骤B.3-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下向2-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环庚烷-3-基)乙酸(1.50g,1.0当量)在DMF(10mL)中的溶液中加入甲胺;盐酸盐(1.18g,3.0当量)、TEA(4.13g,7.0当量)、EDCI(2.24g,2.0当量)和HOBt(1.58g,2.0当量)。将混合物在25℃下搅拌10小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤并用Na_2SO_4干燥。将溶剂浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(600mg,35%产率);LCMS(ESI,M-100+1):m/z=171.3

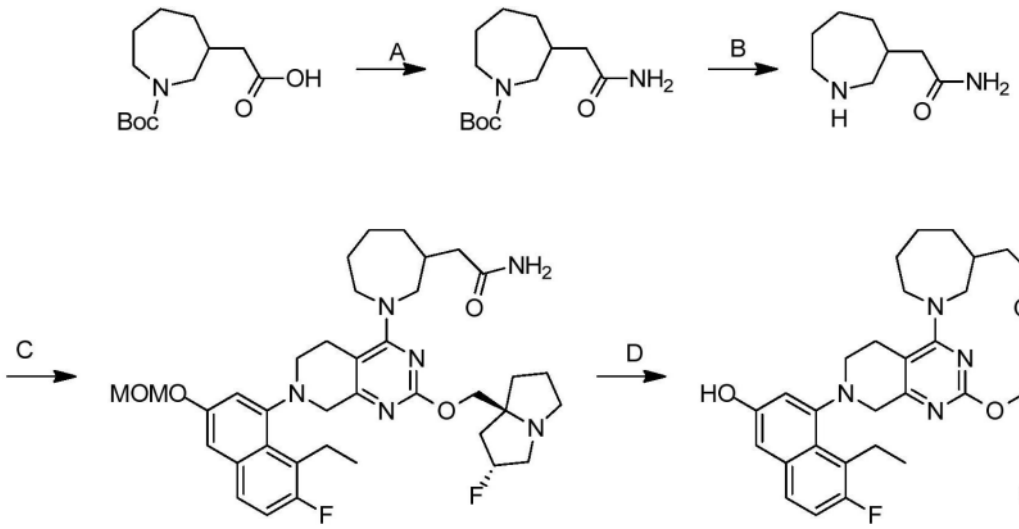
[0507] 步骤C.2-(氮杂环庚烷-3-基)-N-甲基乙酰胺:在0℃下向3-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(250mg,1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中加入HCl·MeOH(4M,3mL,13当量)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩至干。向残余物中加入在MeOH(5mL)中的NaHCO3(200mg)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并浓缩,以得到作为白色油状物的标题化合物(200mg,粗品)。

[0508] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为粉红色固体的标题化合物;1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.50(ddd,J=2.8,6.0,8.8Hz,1H),7.13(t,J=9.2Hz,1H),7.05-6.91(m,2H),5.38-5.16(m,1H),4.43-3.95(m,5H),3.75-3.45(m,3H),3.44-3.35(m,2H),3.25-3.18(m,2H),3.17-3.05(m,3H),3.03-2.93(m,1H),2.78(br d,J=14.4Hz,1H),2.73-2.67(m,3H),2.63-2.47(m,1H),2.37-2.05(m,6H),2.03-1.62(m,7H),1.50-1.29(m,2H),1.10(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=649.5。

实例347



2-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氮杂环庚烷-3-基)乙酰胺

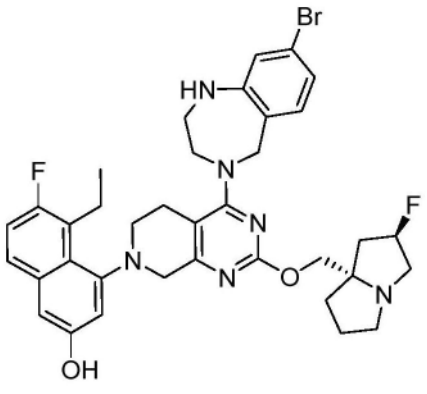


[0509] 步骤A.3-(2-氨基-2-氧代乙基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下向2-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环庚烷-3-基)乙酸(800mg,1.0当量)在DMF(8mL)中的溶液中加入NH_4Cl(832mg,5.0当量)、TEA(3.15g,10当量)、EDCI(715mg,1.2当量)和HOBt(840mg,2.0当量)。将混合物在25℃下搅拌10小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤并用Na_2SO_4干燥。将溶剂浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色油状物的标题化合物(200mg,25%产率);LCMS(ESI,M-100+1):m/z=157.2。

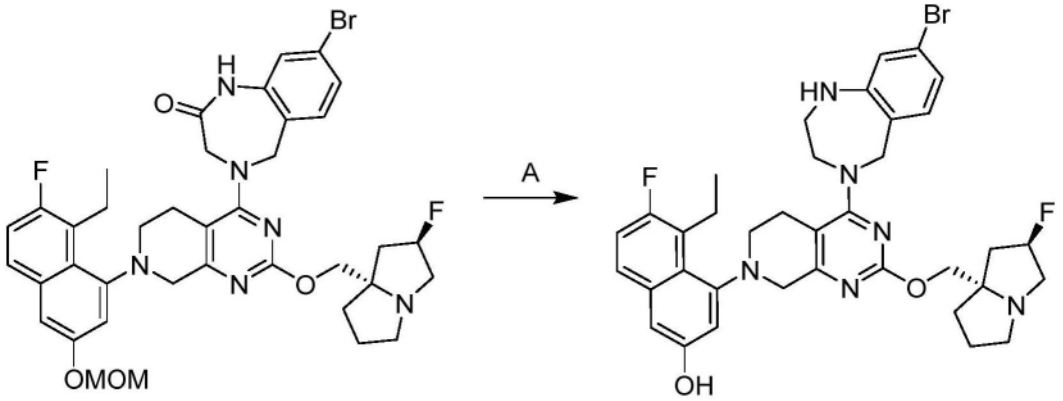
[0510] 步骤B:2-(氮杂环庚烷-3-基)乙酰胺:在0℃下向3-(2-氨基-2-氧代乙基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,1.0当量)在MeOH(1.5mL)中的溶液中加入HCl·MeOH(4M,2.5mL,13当量)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩至干。向残余物中加入在MeOH(5mL)中的NaHCO3(200mg)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并浓缩,以得到作为白色油状物的标题化合物(190mg,粗品)。

[0511] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色固体的标题化合物;1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.50(ddd,J=3.6,5.6,9.2Hz,1H),7.20-7.09(m,1H),7.04-6.92(m,2H),5.39-5.16(m,1H),4.54-3.92(m,5H),3.76-3.46(m,3H),3.44-3.36(m,2H),3.27-3.19(m,2H),3.18-3.05(m,3H),2.98(br d,J=6.0Hz,1H),2.83-2.67(m,1H),2.56(br dd,J=5.2,6.4Hz,1H),2.412.04(m,6H),2.03-1.63(m,7H),1.49-1.29(m,2H),1.11(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=635.5。

实例348

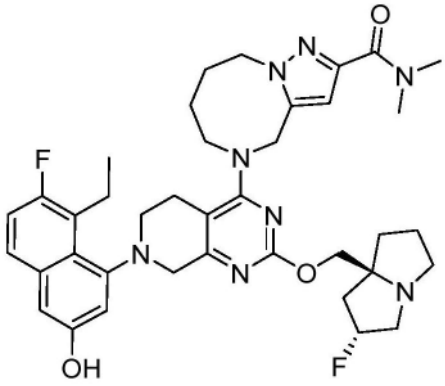


4-(4-(8-溴-1,2,3,5-四氢-4H-苯并[e][1,4]二氮杂卓-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

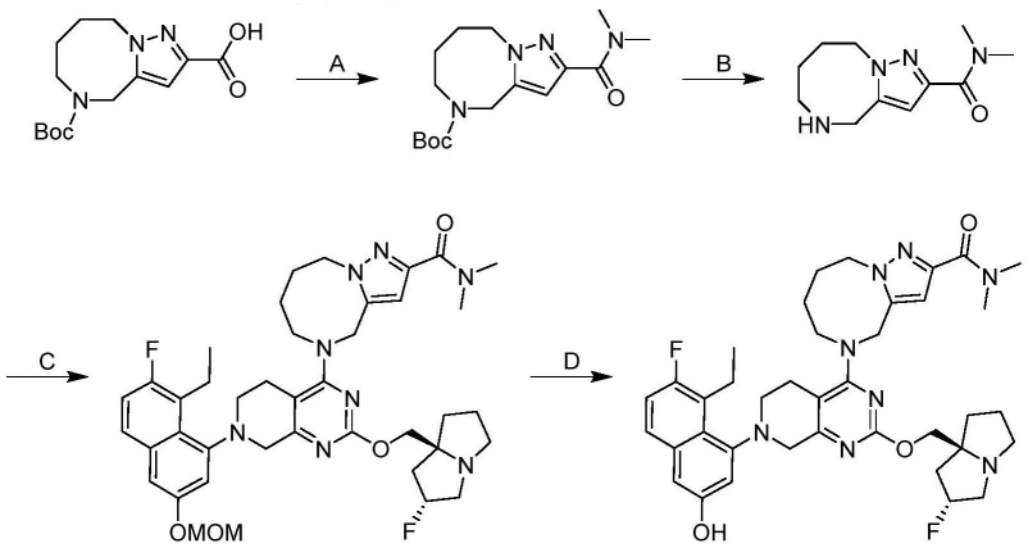


[0512] 步骤A:4-(4-(8-溴-1,2,3,5-四氢-4H-苯并[e][1,4]二氮杂卓-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚:将8-溴-4-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂卓-2-酮(20.0mg,1.00当量)和硼烷二甲基硫醚复合物(5.24μL,2.00当量)在THF(1.00mL)中的混合物在20℃下搅拌12小时。将反应在0℃下用HCl(水溶液,3.00mL)淬灭并在50℃下搅拌3小时。将反应用水(10mL)稀释并用DCM/MeOH=10/1(10.00mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。将反应过滤并减压浓缩,以得到残余物。将残余物用制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:27%-57%,10分钟]纯化,以得到作为黄色固体(FA盐)的标题化合物(4.07mg)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.59-8.46(m,1H),7.51(br dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.19-7.06(m,2H),7.04-6.94(m,2H),6.94-6.82(m,2H),5.50-5.14(m,1H),4.86-4.57(m,4H),4.17-3.81(m,5H),3.69-3.37(m,5H),3.00-2.95(m,1H),3.23-2.95(m,3H),2.76-2.62(m,1H),2.42-1.71(m,7H),1.12(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=705.3。

实例349



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-2-甲酰胺

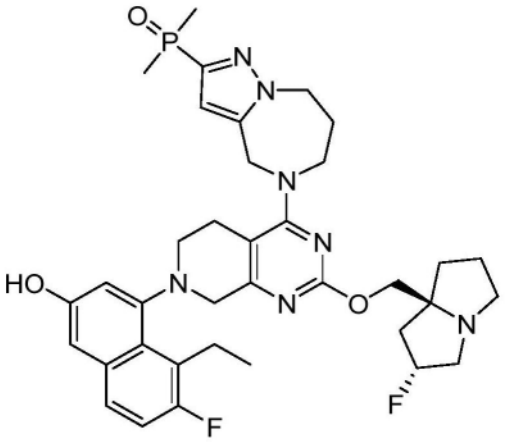


[0513] 步骤A 2-(二甲基氨基甲酰基)-6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-5(4H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2-甲酸(300mg,1.0当量)在DMF(5.0mL)中的溶液中加入DIEA(1.3g,10当量)、HATU(1.2g,3.0当量)和甲胺盐酸盐(172mg,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释并过滤。将滤液用盐水(50mL×3)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯=2/1至1/0)纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物(210mg,64.1%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=323.2。

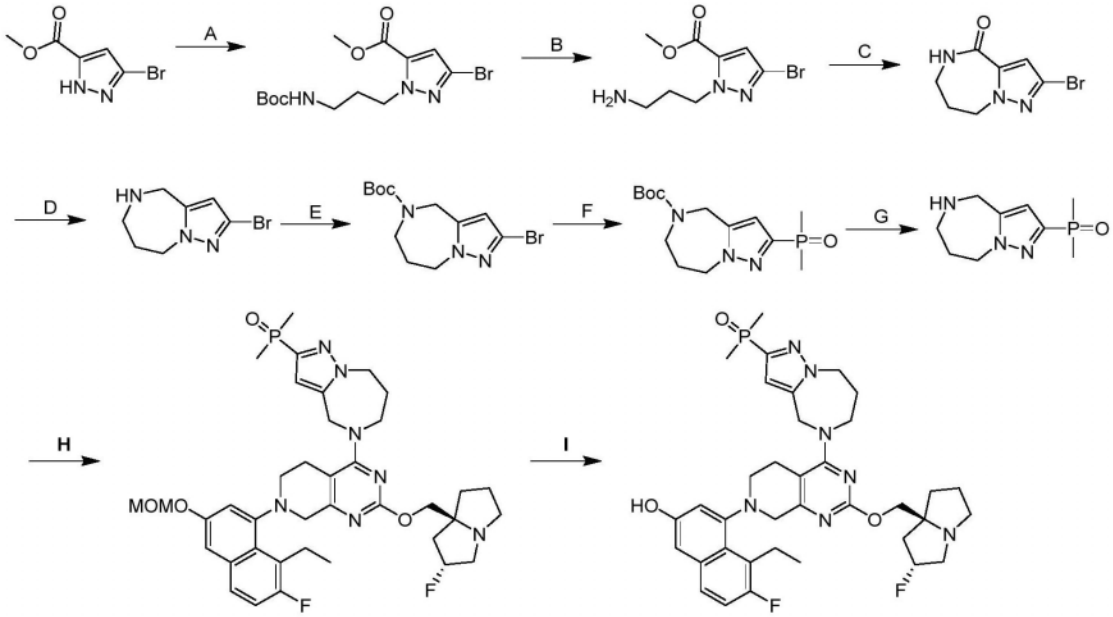
[0514] 步骤B N,N-二甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2-甲酰胺:将2-(二甲基氨基甲酰基)-6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-5(4H)-甲酸叔丁酯(190mg,1.0当量)在MeCN(1.00mL)和HCl/二噁烷(4M,1.0mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。将反应浓缩,以得到标题化合物(120mg,粗品),LCMS(ESI,M+1):m/z=223.2。

[0515] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为粉红色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.50(dd,J=6.0,10.0Hz,1H),7.14(t,J=10.0Hz,1H),7.01-6.92(m,2H),6.56(d,J=1.2Hz,1H),5.37-5.20(m,1H),5.06-4.93(m,3H),4.49-4.40(m,2H),4.15-4.09(m,1H),4.08-3.98(m,2H),3.91-3.83(m,1H),3.82-3.73(m,1H),3.69(br d,J=18.0Hz,1H),3.52-3.46(m,1H),3.40(br d,J=6.8Hz,2H),3.35-3.31(m,8H),3.26-3.12(m,4H),3.09(s,3H),3.05-3.00(m,1H),2.75-2.64(m,1H),2.35-2.15(m,2H),2.12-2.03(m,1H),2.02-1.91(m,4H),1.89-1.78(m,2H),1.78-1.66(m,1H),1.11(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=701.5。

实例350



(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)二甲基氧化膦



[0516] 步骤A.3-溴-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯:向3-溴-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(1.0g,1.0当量)在ACN(10.0mL)中的溶液中加入Cs2CO3(3.2g,2.0当量)和N-(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.4g,1.2当量)。将反应在15℃下搅拌2小时。将混合物过滤并通过快速硅胶色谱法(ISCO®;12gSepaFlash® Silica Flash Column,洗脱液:0-30%乙酸乙酯/石油醚梯度,36mL/min)纯化,以得到作为无色透明液体的标题化合物(1.3g,68.3%产率,95%纯度)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.81(s,1H),4.88(br s,1H),4.67-4.57(m,2H),3.96-3.85(m,3H),3.10(br d,J=5.6Hz,2H),2.09-1.98(m,3H),1.45(s,10H)

[0517] 步骤B.1-(3-氨基丙基)-3-溴-1H-吡唑-5-甲酸甲酯:向3-溴-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(1.3g,1.0当量)在二噁烷(5.0mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,15mL,17.1当量)。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物减压浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(1.1g,HCl)。

[0518] 步骤C.2-溴-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-4-酮:将1-(3-氨

基丙基)-3-溴-1H-吡唑-5-甲酸甲酯盐酸盐(1.1g,1.0当量)在饱和Na2CO3(20mL)溶液中的溶液在20℃下搅拌12小时。将反应用H_2O(30mL)稀释并用DCM 100mL(20mL×5)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并用DCM/PE在20℃研磨5分钟,以得到标题化合物(690mg,79.3%产率)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.00-6.93(m,1H),6.84(s,1H),4.49(t,J=6.8Hz,2H),3.43-3.38(m,3H),2.32-2.22(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=232.0。

[0519] 步骤D.2-溴-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓:将2-溴-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-4-酮(610mg,1.0当量)在THF(5.0mL)中的混合物脱气并用N2吹扫3次。在0℃下加入BH3·Me2S(10M,3.0当量)并且将反应在20℃下搅拌30分钟,然后在60℃下搅拌12小时。将混合物减压浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(650mg,97%产率,HCl)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=6.55(s,1H),4.48-4.34(m,5H),3.38(br dd,J=6.0,12.0Hz,3H),2.01(br d,J=4.0Hz,2H)。

[0520] 步骤E.2-溴-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-溴-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓(650mg,1.0当量,HCl)在DCM(8mL)中的溶液中加入TEA(520mg,716μL,2.0当量)和Boc2O(842mg,1.5当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应浓缩并且通过快速硅胶色谱法(ISCO®,12g SepaFlash® Silica Flash Column,洗脱液:0-30%乙酸乙酯/石油醚梯度,30mL/min)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(250mg,28.9%产率,94.0%纯度)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.32-6.12(m,1H),4.48-4.35(m,4H),3.78-3.65(m,2H),1.91(br d,J=4.4Hz,2H),1.51-1.40(m,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=318.0。

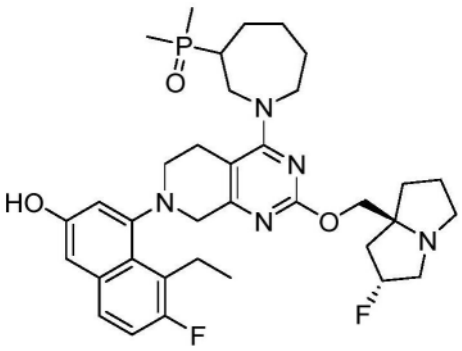
[0521] 步骤F.2-(二甲基磷酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:将2-溴-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(250mg,1.0当量)、甲基膦酰基甲烷(74.1mg,1.2当量)、Pd(OAc)2(17.7mg,0.1当量)、K3PO4(201mg,1.2当量)和(5-二苯基膦基-9,9-二甲基-呫吨-4-基)-二苯基-磷烷(45.7mg,1.0当量)在DMF(4.0mL)中的混合物脱气并用N2吹扫3次,并且然后在140℃下在N2气氛下搅拌12小时。将混合物通过硅藻土垫过滤,并且用乙酸乙酯洗涤滤饼。将滤液浓缩并用制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(120mg,48.4%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=314.2。

[0522] 步骤G.二甲基(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)氧化膦:向在二噁烷(1.0mL)中的2-(二甲基磷酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(120mg,1.0当量)中加入HCl·二噁烷(4M,2.4mL)。将反应在20℃下搅拌2小时。将反应减压浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(90mg,94.1%产率,HCl)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=6.94(s,1H),4.69-4.63(m,2H),4.58(s,2H),3.68(s,3H),3.62-3.58(m,2H),2.23-2.15(m,2H),1.82(dd,J=1.6,14.0Hz,6H)。

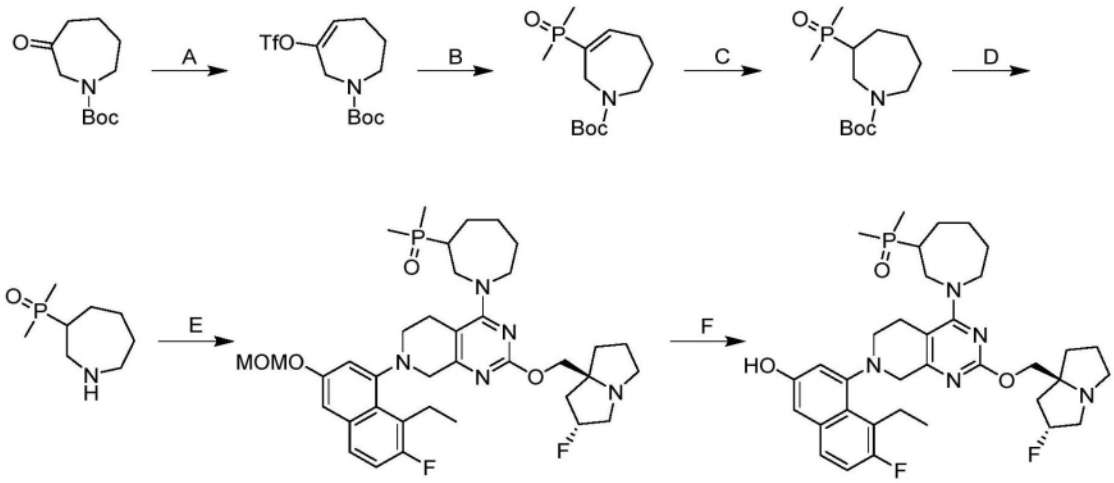
[0523] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.17(s,1H),8.57-8.51(m,1H),7.68(dd,J=6.0,9.0Hz,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.26(t,J=9.2Hz,1H),7.05(d,J=2.4Hz,1H),6.91(s,1H),5.46-5.37(m,1H),5.36-5.27(m,2H),4.63(br d,J=5.6Hz,2H),4.45(br d,J=4.4Hz,2H),4.40-4.30(m,2H),3.37(br s,1H),3.16-3.06(m,1H),2.54-2.37(m,4H),2.36-2.26(m,2H),

2.25-2.03(m,5H),2.00-1.93(m,1H),1.81(s,3H),1.78(s,3H),1.38-1.24(m,1H),0.79(t,J＝6.8Hz,3H);19F NMR(376MHz,甲醇-d4)δ＝-122,-173;LCMS(ESI,M+1):m/z＝692.3。

实例351



(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氮杂环庚烷-3-基)二甲基氧化膦



[0524] 步骤A.6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯:在-78℃下向3-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(5.00g,1.0当量)在THF(15mL)中的溶液中缓慢加入LiHMDS(1.0M,28.1mL,1.2当量)并且将反应在-78℃下搅拌1小时。在-78℃下逐滴加入1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺(10.9g,1.3当量)在THF(15mL)中的溶液并且将反应在-78℃下搅拌15分钟并且然后在25℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并用柱色谱法[SiO2,石油醚/乙酸乙酯＝1/0至10/1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(6.6g,78%产率)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝7.14-6.79(m,1H),3.70(br t,J＝5.6Hz,2H),2.65-2.55(m,2H),1.92-1.75(m,4H),1.50(s,9H);LCMS(ESI,M-56+1):m/z＝290.1。

[0525] 步骤B.6-(二甲基磷酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯:向6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.0当量)、甲基膦酰基甲烷(136mg,1.2当量)和TEA(220mg,1.5当量)在ACN(5mL)中的溶液中加入Pd(PPh3)4(50.2mg,0.03当量)。将反应脱气并用N2吹扫3次并在90℃下在N2气氛下搅拌3小时。将混合物过滤,浓缩,并用制备型HPLC[C18,0.1% TFA条件]纯化,以得到作为黄色胶状物的标题化合物(180mg,43%产率)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝7.37(d,J＝16.0Hz,1H),3.80(br

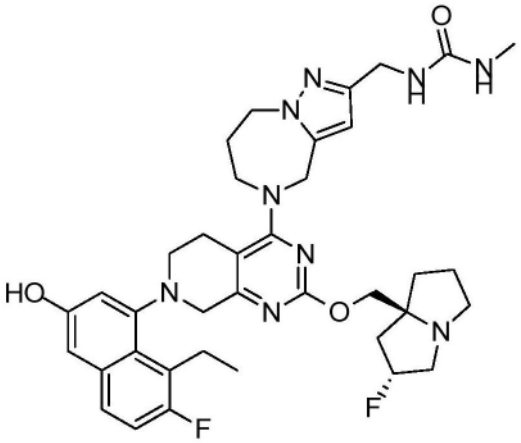
s,2H),2.33(br d,J＝4.0Hz,2H),1.88(br s,4H),1.64(d,J＝12.8Hz,6H),1.51(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝274.3。

[0526] 步骤C.3-(二甲基磷酰基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:在N2气氛下向6-(二甲基磷酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯(180mg,1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中加入Pd/C(10%,20mg)。将悬浮液脱气并用H2吹扫3次。将反应在H2(15Psi)在25℃下搅拌12小时。将混合物过滤并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(160mg)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝4.02-3.85(m,1H),3.33-3.24(m,1H),3.21-3.06(m,1H),2.58-2.28(m,4H),2.19-1.89(m,4H),1.64-1.57(m,6H),1.49-1.44(m,9H)。

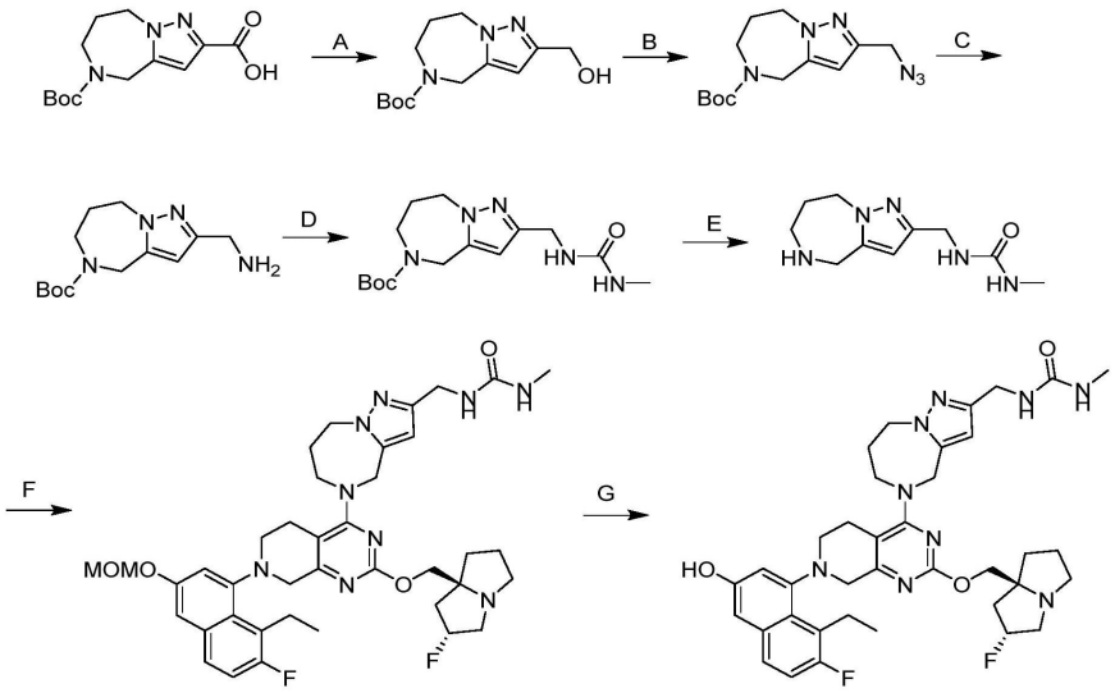
[0527] 步骤D.氮杂环庚烷-3-基二甲基氧化膦:向3-(二甲基磷酰基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(160mg,1.0当量)在二氯甲烷(1.0mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,1mL,6.9当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应减压浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(120mg,HCl盐)。

[0528] 最后两个步骤根据实例248进行,除了在步骤E中使用K_3PO_4代替N,N-二乙基丙-2-胺。获得作为黄色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝8.54(s,1H),7.50(dd,J＝6.0,8.4Hz,1H),7.13(t,J＝9.2Hz,1H),7.02-6.91(m,2H),5.41-5.16(m,1H),4.60-4.45(m,1H),4.25-3.91(m,4H),3.76-3.57(m,2H),3.53-3.32(m,4H),3.28-3.09(m,4H),3.07-2.98(m,1H),2.80-2.69(m,1H),2.33(br dd,J＝3.6,14.8Hz,1H),2.28-2.09(m,2H),2.08-1.89(m,6H),1.89-1.64(m,3H),1.64-1.56(m,6H),1.48-1.26(m,1H),1.09(t,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝654.3。

实例352



1-((5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲基)-3-甲基脲



[0529] 步骤A.2-(羟甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下向5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(5.00g,1.0当量)在THF(50mL)中的溶液中加入BH3·Me2S(10M,18mL,10当量)。将反应在60℃下搅拌1小时。在0℃下逐滴加入MeOH并且然后将反应在60℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(5.00g,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=268.2。

[0530] 步骤B.2-(叠氮基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(羟甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(5.00g,1.0当量)在DCM(50mL)中的溶液中加入DPPA(7.72g,1.5当量)和DBU(4.27g,1.5当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将反应浓缩并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(2.78g,42%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=293.0。

[0531] 步骤C.2-(氨基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(叠氮基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(2.00g,1.0当量)在THF(20mL)中的溶液中加入PPh3(3.59g,2.0当量)。将反应在60℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并且通过制备型HPLC(柱:YMC Triart C18 250×50mm×7μm;流动相:[水(NH_3·H_2O)-ACN];B%:16%-36%,17min)纯化并冻干,以得到作为黑色油状物的标题化合物(0.8g,43%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=267.0。

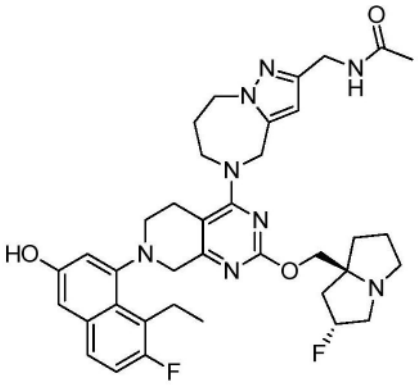
[0532] 步骤D.2-((3-甲基脲基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(氨基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(68.0mg,1.5当量)在DCM(1mL)中的溶液中加入TEA(148mg,3.0当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将反应浓缩并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(140mg,83%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=324.2。

[0533] 步骤E.1-甲基-3-((5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲基)脲:向2-((3-甲基脲基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(130mg,1.0当量)在MeCN(0.5mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,1mL,10当量)。

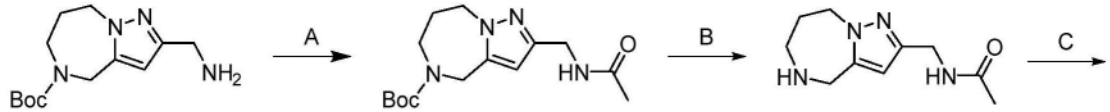
将反应在20℃下搅拌0.5小时。将反应减压浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(90mg,粗品)。

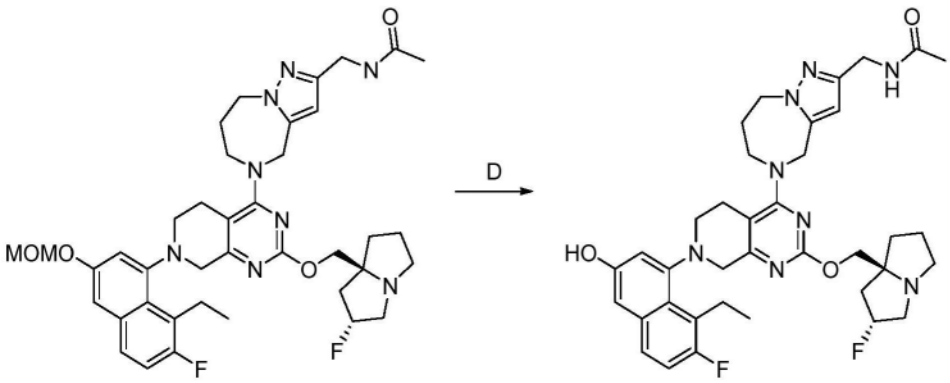
[0534] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为灰白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400 MHz,甲醇-d4)δ=7.52(dd,J=6.0,9.2 Hz,1H),7.15(t,J=9.2 Hz,1H),6.99-6.94(m,2H),6.16(s,1H),5.48-5.30(m,1H),5.01-4.92(m,1H),4.82-4.75(m,1H),4.50-4.37(m,2H),4.31-4.15(m,5H),4.07(d,J=17.6 Hz,1H),4.02-3.92(m,1H),3.69(br d,J=17.6 Hz,1H),3.59-3.44(m,4H),3.43-3.35(m,2H),3.26-3.15(m,3H),2.71(s,4H),2.50-2.36(m,1H),2.35-2.17(m,3H),2.16-1.95(m,4H),1.15-1.09(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=702.3。

实例353



N-((5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲基)乙酰胺





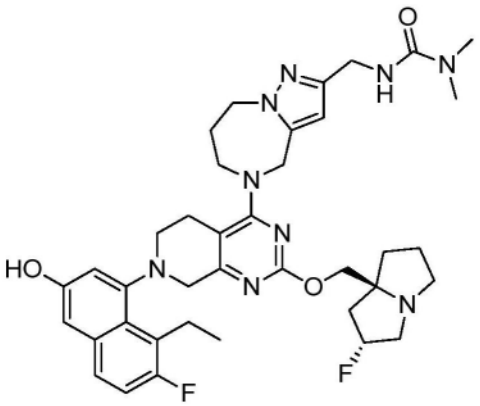
[0535] 步骤A.2-(乙酰氨基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(氨基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(120mg,1.0当量)和乙酸酐(69.0mg,1.5当量)在DCM(1.5mL)中的混合物中加入TEA(137mg,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(120mg,86%产率)。LCMS

(ESI,M+1):m/z＝309.1。

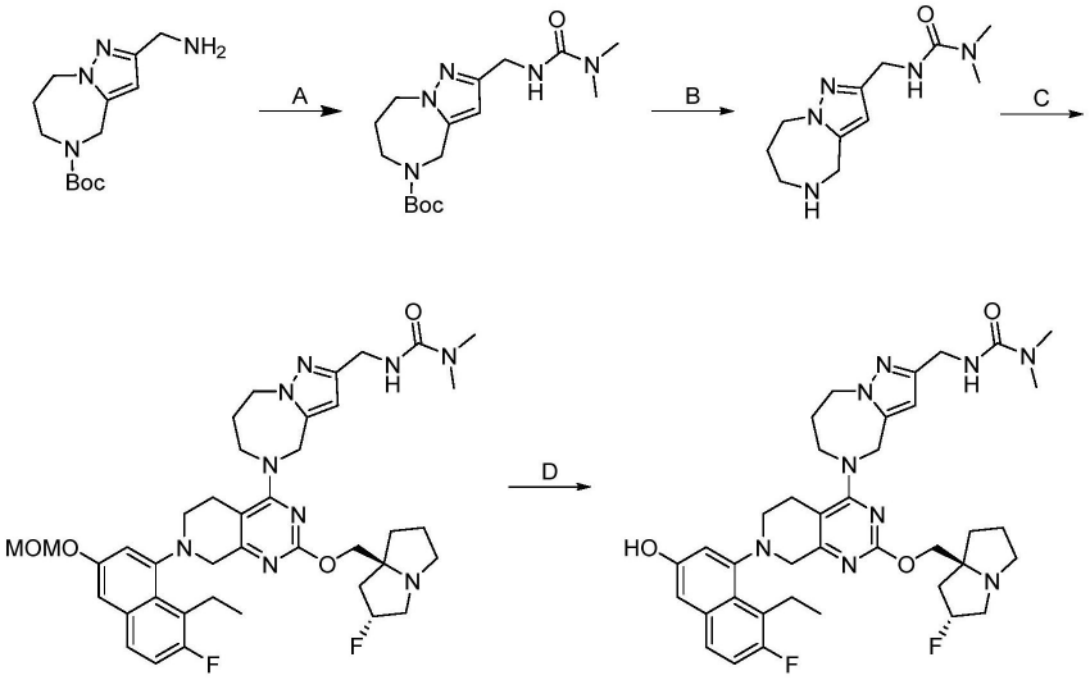
[0536] 步骤B.N-((5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲基)乙酰胺:向2-(乙酰氨基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在MeCN(1.0mL)中的混合物中加入HCl·二噁烷(4M,0.8mL,10当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(60mg,粗品,HCl)并且将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0537] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为灰白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝7.58-7.55(m,1H),7.15(t,J＝9.6Hz,1H),6.97(br d,J＝4.4Hz,2H),6.17(s,1H),5.51-5.26(m,1H),5.07-4.92(m,1H),4.79-4.76(m,1H),4.44(br d,J＝4.4Hz,2H),4.24-4.14(m,3H),4.38-4.13(m,3H),4.11-4.01(m,1H),4.00-3.90(m,1H),3.69(br d,J＝17.6Hz,1H),3.55-3.46(m,2H),3.45-3.36(m,3H),3.24-3.15(m,3H),2.73(br d,J＝12.8Hz,1H),2.47-2.33(m,1H),2.33-2.16(m,3H),2.16-1.98(m,4H),1.97(s,3H),1.18-1.05(m,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝687.5。

实例354



3-((5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲基)-1,1-二甲基脲

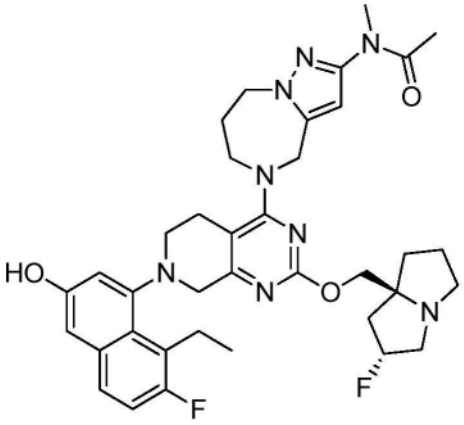


[0538] 步骤A.2-((3,3-二甲基脲基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(氨基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(130mg,1.0当量)和TEA(148mg,3.0当量)在DCM(2mL)中的混合物加入二甲基氨基甲酰氯(79.0mg,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(150mg,90%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=338.2。

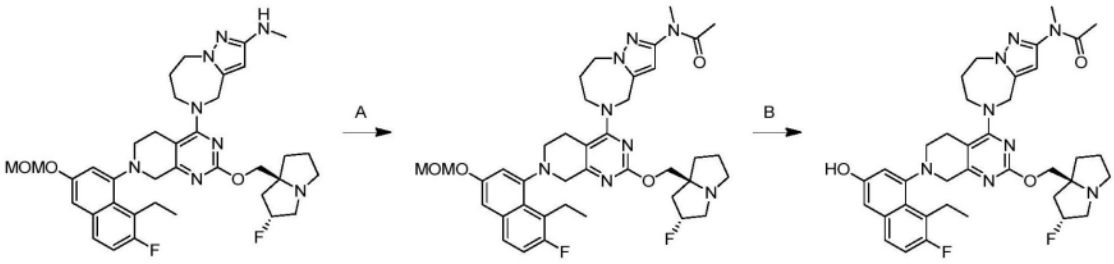
[0539] 步骤B.1,1-二甲基-3-((5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲基)脲:向2-((3,3-二甲基脲基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(140mg,1.0当量)在MeCN(0.5mL)中的混合物中加入HCl·二噁烷(4M,0.5mL)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并浓缩,以得到作为白色油状物的标题化合物(150mg,粗品,HCl)。

[0540] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为灰白色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.52(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),6.97(s,2H),6.13(s,1H),5.41-5.16(m,1H),5.02(br d,J=16.0Hz,1H),4.70(br d,J=3.2Hz,1H),4.44(br d,J=5.6Hz,2H),4.36-4.30(m,1H),4.26-4.20(m,2H),4.13-4.04(m,2H),4.04-3.99(m,1H),3.93-3.82(m,1H),3.67(br d,J=17.6Hz,1H),3.55-3.46(m,1H),3.39(br d,J=5.6Hz,2H),3.23-3.17(m,4H),3.13(br s,1H),3.02-2.86(m,7H),2.76-2.68(m,1H),2.35-2.18(m,2H),2.14(br d,J=4.8Hz,1H),2.10-2.02(m,2H),2.00-1.79(m,3H),1.13(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=716.6。

实例355



N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-甲基乙酰胺

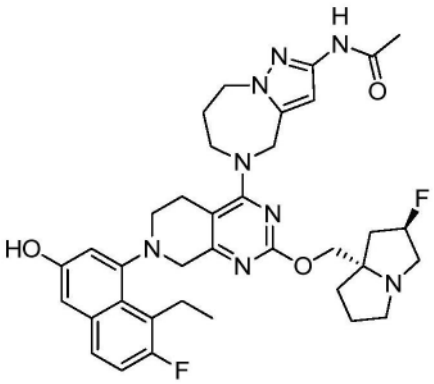


[0541] 步骤A.N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-甲基乙酰胺:在0℃下向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(50.0mg,1.0当量)在THF(0.5mL)中的混合物中加入NaH(4.35mg,60%纯度,1.5当量)。将反应在20℃下搅拌30分钟。在0℃下加入在THF(0.5mL)中的Ac2O(14.8mg,2.0当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物用饱和NaHCO3水溶液(5mL)稀释并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(50.0mg,94%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=731.4。

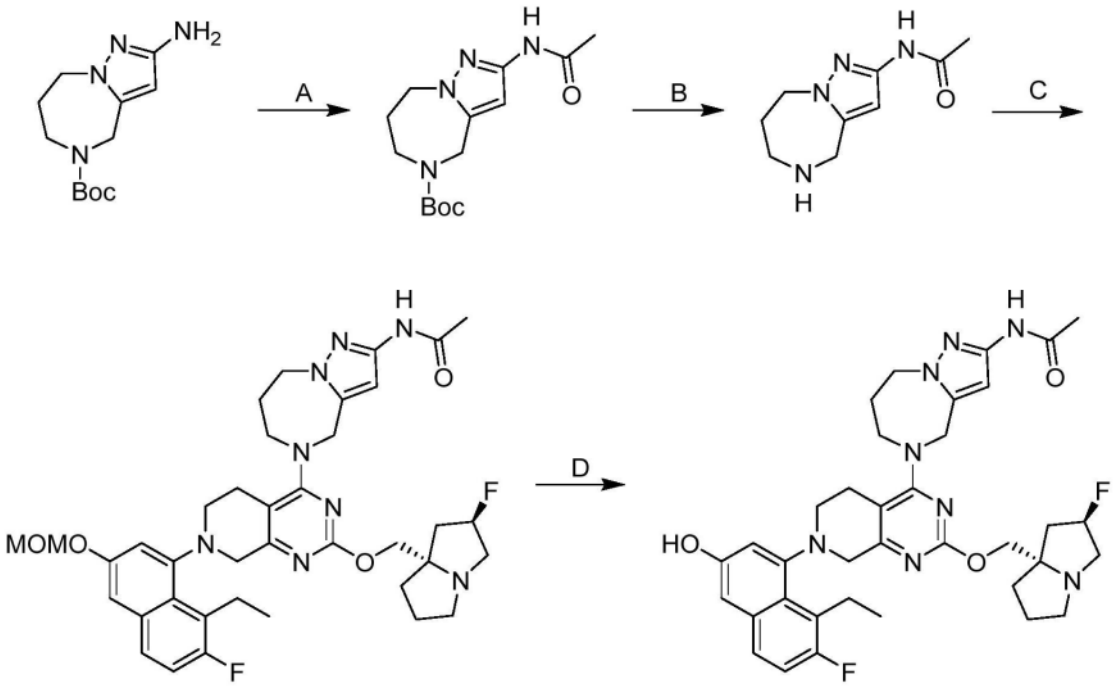
[0542] 步骤B.N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-甲基乙酰胺:在0℃下向N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-甲基乙酰胺(50.0mg,1.0当量)在ACN(0.5mL)中的混合物中加入HCl·MeOH(4M,0.5mL)。将反应在20℃下搅拌30分钟。将混合物浓缩并且通过制备型HPLC[Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;A:水(NH_3H_2O),B:ACN;B%:38%-68%,经8min],然后通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:21%-51%,经10min]纯化,以得到作为灰白色固体(FA盐)的标题化合物(4.61mg)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.57-7.49(m,1H),7.21-7.11(m,1H),7.04-6.91(m,2H),6.28-6.19(m,1H),5.45-5.24(m,

1H),5.09-4.94(m,1H),4.83-4.57(m,1H),4.53-4.41(m,2H),4.27-4.17(m,2H),4.16-3.98(m,3H),3.76-3.64(m,1H),3.59-3.52(m,1H),3.51-3.36(m,5H),3.25-3.17(m,4H),3.16-3.14(m,1H),2.82-2.72(m,1H),2.41-2.19(m,4H),2.17-1.83(m,8H),1.16-1.09(m,3H);19F NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=-122.962,-173.748;LCMS(ESI,M+1):m/z=687.4。

实例356



N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)乙酰胺



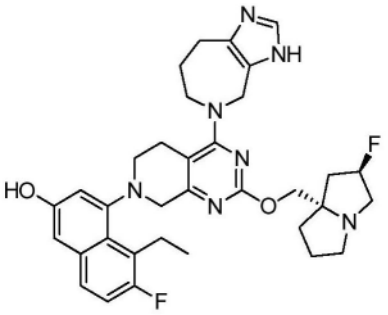
[0543] 步骤A.2-乙酰氨基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下向2-氨基-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)和N,N-二乙基丙-2-胺(154mg,3.0当量)在DCM(1mL)中的混合物中加入乙酰氯(46.7mg,1.5当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并通过柱色谱法(SiO2,DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(75.0mg,59%产率);LCMS(ESI,M-55):m/z=239.0。

[0544] 步骤B.N-(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)乙酰胺:向2-乙酰氨基-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(150mg,1.0当量)在

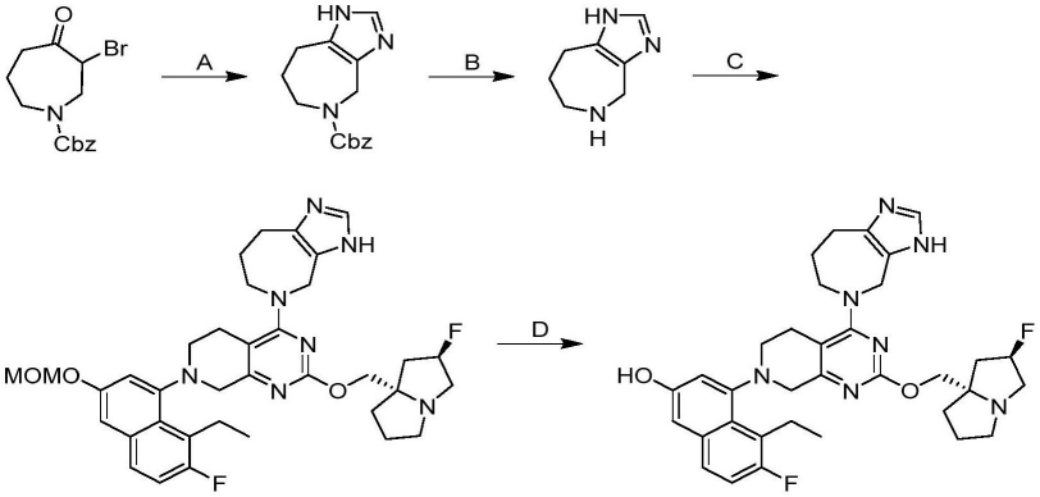
MeCN(1mL)中的混合物中加入HCl•二噁烷(4M,1mL,7.8当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(100mg,粗品)。

[0545] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.59-7.41(m,1H),7.23-7.05(m,1H),7.03-6.91(m,2H),6.62(d,J=5.6Hz,1H),5.68(s,1H),4.98-4.89(m,1H),4.78(br d,J=3.2Hz,1H),4.60-4.26(m,4H),4.23-3.99(m,3H),3.98-3.62(m,4H),3.61-3.47(m,1H),3.42-3.34(m,2H),3.22(br d,J=1.6Hz,4H),2.83-2.38(m,4H),2.35-2.20(m,3H),2.10(s,3H),2.04-1.93(m,1H),1.10(t,J=7.2Hz,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z=673.4。

实例357



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

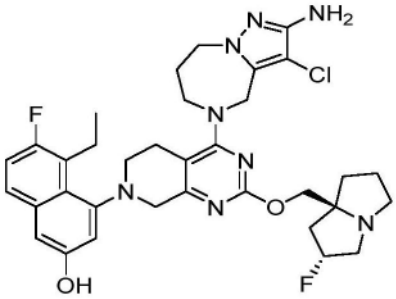


[0546] 步骤A.4,6,7,8-四氢咪唑并[4,5-c]氮杂卓-5(1H)-甲酸苄酯:将3-溴-4-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(1.00g,1.0当量)和甲脒(958mg,3.0当量)在t-BuOH(10mL)中的混合物在70℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(240mg,28%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=271.8。

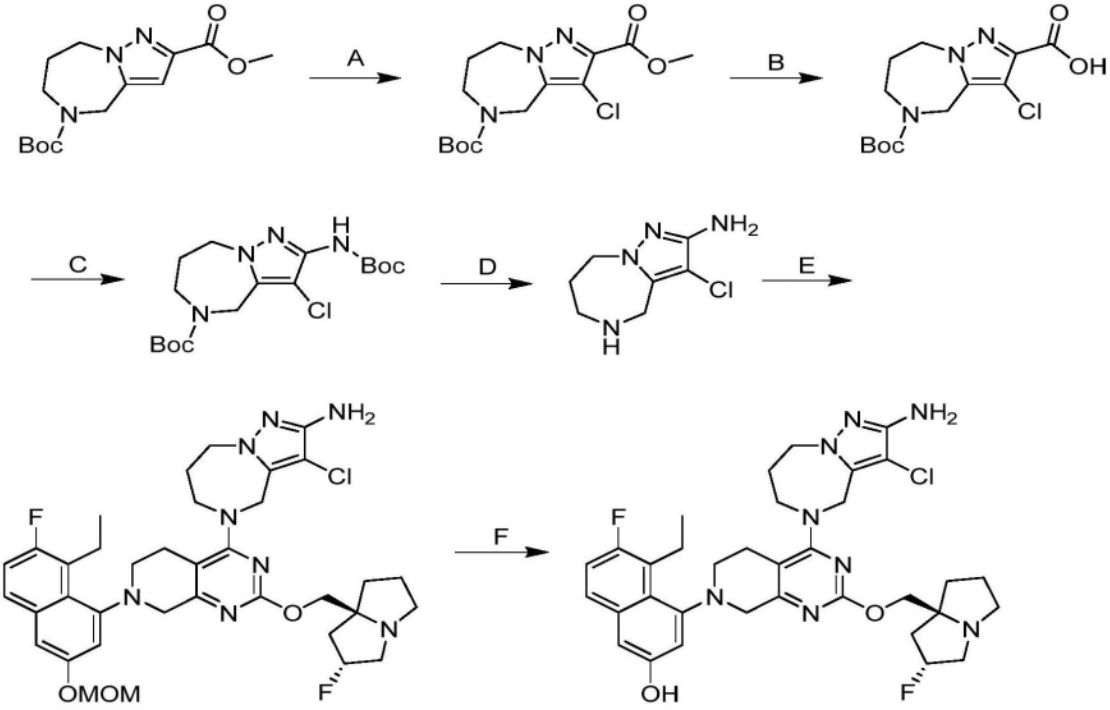
[0547] 步骤B.1,4,5,6,7,8-六氢咪唑并[4,5-c]氮杂卓:向4,6,7,8-四氢咪唑并[4,5-c]氮杂卓-5(1H)-甲酸苄酯(100mg,1.0当量)在MeOH(2.0mL,)中的混合物中加入Pd/C(400mg,10%)。将混合物脱气并用N_2吹扫3min。将反应在H_2在15psi下在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤并浓缩,以得到作为白色油状物的标题化合物(80.0mg,粗品)并且将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0548] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为灰白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝7.59(d,J＝4.0Hz,1H),7.51(dd,J＝5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J＝9.6Hz,1H),6.97(s,2H),5.58-5.36(m,1H),5.05(s,1H),4.64(br dd,J＝6.4,15.6Hz,1H),4.41-4.34(m,1H),4.34-4.26(m,2H),4.03(br d,J＝17.6Hz,1H),3.95-3.84(m,1H),3.83-3.70(m,2H),3.70-3.58(m,2H),3.56-3.47(m,1H),3.39-3.34(m,2H),3.24-3.16(m,2H),2.95-2.78(m,2H),2.75(br d,J＝12.8Hz,1H),2.64-2.48(m,1H),2.48-2.36(m,2H),2.35-2.15(m,3H),2.14-1.99(m,2H),1.93-1.78(m,1H),1.10(br t,J＝7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝616.4

实例358



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



[0549] 步骤A.3-氯-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯:向4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5-二甲酸05-叔丁基02-甲基酯(48.0g,1.0当量)在AcOH(500mL)中的溶液中加入NCS(43.4g,2.0当量)。将反应在80℃下搅拌2小时。将混合物在真空下浓缩。然后将混合物用饱和NaHCO3溶液(1L)中和并用EtOAc(500mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,

以得到作为黄色油状物的标题化合物(65.6g,粗品);1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.52(br s,2H),4.51-4.47(m,2H),3.94(s,3H),3.82-3.69(m,2H),1.98(br s,2H),1.44(s,9H)。

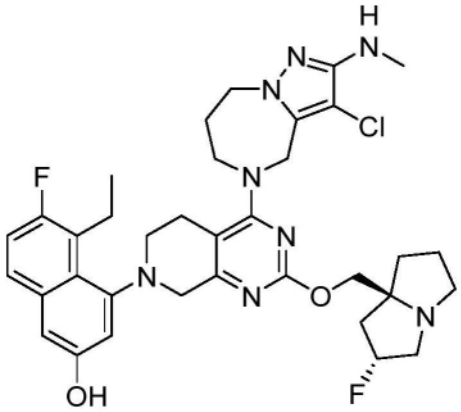
[0550] 步骤B.5-(叔丁氧基羰基)-3-氯-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸:向3-氯-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5-二甲酸05-叔丁基02-甲基酯(65.6g,1.0当量)在MeOH(450mL,)和H_2O(150mL)中的溶液中加入LiOH(23.8g,5.0当量)。将反应在20℃下搅拌16小时。将混合物真空浓缩以除去MeOH。然后将混合物用H_2O(1L)稀释并用乙酸乙酯(1L×2)萃取。然后将水相用1M HCl溶液(50mL)中和并用EtOAc(500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(36.0g,粗品);1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.52(br dd,J=5.6,10.9Hz,4H),3.82-3.70(m,2H),2.06-1.93(m,2H),1.54-1.39(m,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=316.1。

[0551] 步骤C.2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氯-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-叔丁氧基羰基-3-氯-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(26.0g,1.0当量)在甲苯(260mL)中的混合物中加入4 Å分子筛(1.00g)、TEA(34.9mL,3.0当量)、DPPA(34.0g,1.5当量)和t-BuOH(183g,30当量)并且将反应在110℃下在氮气下搅拌5小时。将反应用乙酸乙酯(1L)和水(2L)稀释并用乙酸乙酯(500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯30/1至1/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(18.0g,54%产率);1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.29(br s,1H),4.44(br s,2H),4.38-4.33(m,2H),3.71(br s,2H),1.94(br s,2H),1.51(s,9H),1.44(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=387.2。

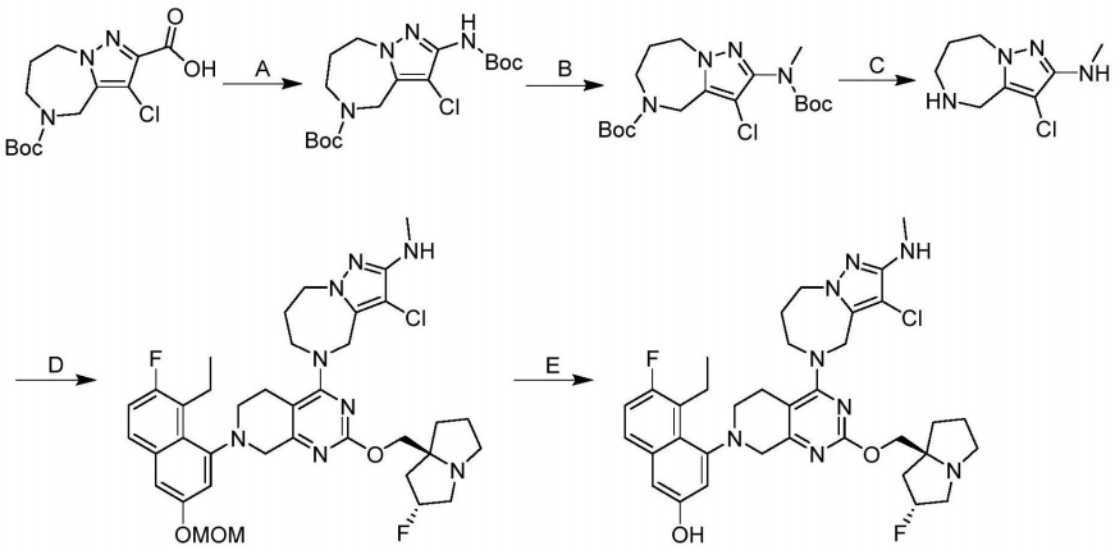
[0552] 步骤D.3-氯-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:将2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氯-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(12.0g,1.0当量)在HCl·MeOH(100mL)中的混合物在20℃下搅拌3小时。将混合物真空浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(6.9g,粗品,HCl);1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=4.59-4.48(m,4H),3.66-3.57(m,2H),2.24-2.14(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=187.0。

[0553] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色油状物的标题化合物(FA盐)。1 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.70(br s,1H),7.59(br s,1H),7.24(br t,J=8.4Hz,1H),6.98(br s,2H),5.36-5.12(m,1H),4.92-4.79(m,1H),4.71(br s,2H),4.56(br d,J=16.4Hz,1H),4.24-4.07(m,2H),3.73(br s,4H),3.77-3.67(m,1H),3.60(br d,J=17.2Hz,1H),3.38(br s,1H),3.22(br d,J=8.6Hz,1H),3.14-2.91(m,4H),2.79(br d,J=5.6Hz,1H),2.65-2.55(m,1H),2.24-2.10(m,1H),2.05(br d,J=10.4Hz,1H),2.02-1.86(m,3H),1.86-1.64(m,3H),1.05(br s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=665.3。

实例359



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



[0554] 步骤A.2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氯-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-叔丁氧基羰基-3-氯-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(26.0g,1.0当量)在甲苯(260mL)中的混合物中加入4 Å分子筛(1.00g)、TEA(34.9mL,3.0当量)、DPPA(34.0g,1.5当量)和t-BuOH(183g,30当量)。将反应在110℃下在氮气下搅拌5小时。将反应用EtOAc(1L)和水(2L)稀释,用EtOAc(500mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯30/1至1/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(18.0g,54%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.29(br s,1H),4.44(br s,2H),4.38-4.33(m,2H),3.71(br s,2H),1.94(br s,2H),1.51(s,9H),1.44(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=387.2。

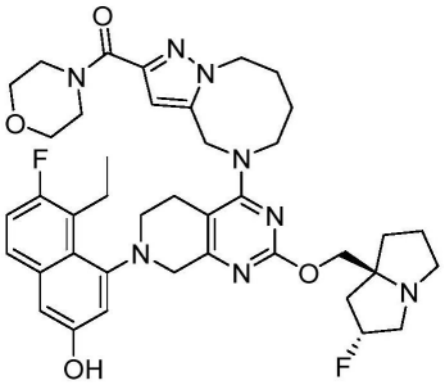
[0555] 步骤B.2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-3-氯-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下向2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氯-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(400mg,1.0当量)在THF(10mL)中的溶液中缓慢分部分加入NaH(82.7mg,60%纯度,2.0当量)持续1小时。然后在0℃下逐滴加入MeI(734mg,5.0当量)。将混合物在20℃下搅拌16小时。在0℃下将混合物用水(20mL)稀释1分钟并用乙

酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(420mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=401.1。

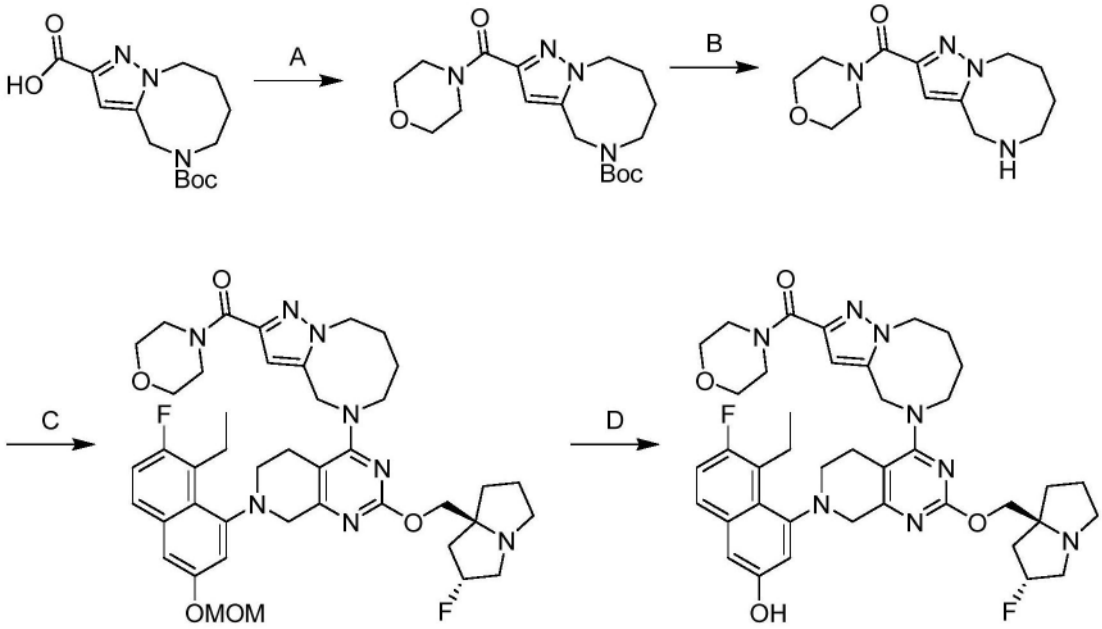
[0556] 步骤C.3-氯-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:将2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]-3-氯-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(420mg,1.0当量)在HCl·二噁烷(5mL)中的混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物真空浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(210mg,粗品,HCl)。

[0557] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为白色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=6.0,9.0Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.00-6.94(m,2H),5.34-5.16(m,1H),4.81(dd,J=2.8,16.4Hz,1H),4.73-4.64(m,1H),4.30-4.13(m,2H),4.13-3.97(m,4H),3.96-3.85(m,1H),3.66(d,J=18.0Hz,1H),3.53-3.37(m,3H),3.30-3.07(m,5H),3.02-2.92(m,1H),2.81(s,3H),2.69(br d,J=14.8Hz,1H),2.37-2.17(m,2H),2.17-2.01(m,3H),2.00-1.79(m,3H),1.10(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=679.3。

实例360

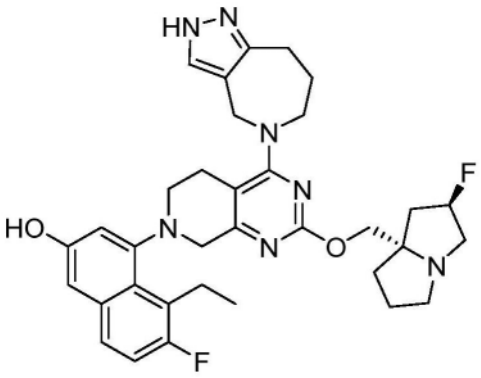


(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-2-基)(吗啉代)甲酮

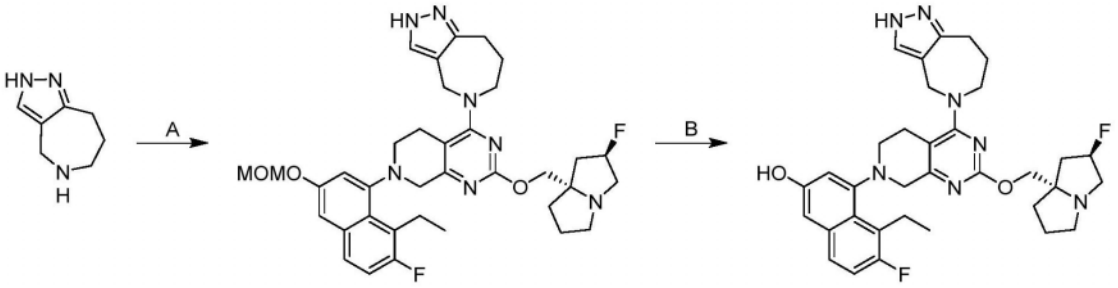


[0558] 根据实例349合成。获得作为淡黄色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,CD3OD)δ＝8.53(s,1H),7.51(dd,J＝6.0,8.8Hz,1H),7.15(t,J＝9.2Hz,1H),6.97(br d,J＝4.4Hz,2H),6.59(s,1H),5.44-5.20(m,1H),5.08-4.93(m,2H),4.45(br t,J＝5.2Hz,2H),4.18-3.98(m,5H),3.93-3.83(m,1H),3.80-3.65(m,8H),3.49(br d,J＝7.2Hz,1H),3.44-3.32(m,4H),3.29(br s,1H),3.25-3.15(m,2H),3.12-3.03(m,1H),2.70(br d,J＝13.6Hz,1H),2.33-1.70(m,10H),1.11(t,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝743.3。

实例361

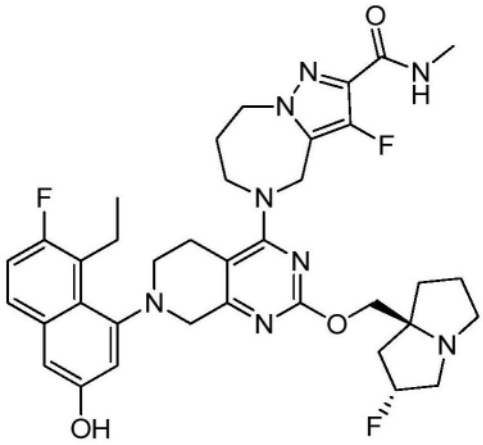


4-(4-(7,8-二氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H,4H,6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

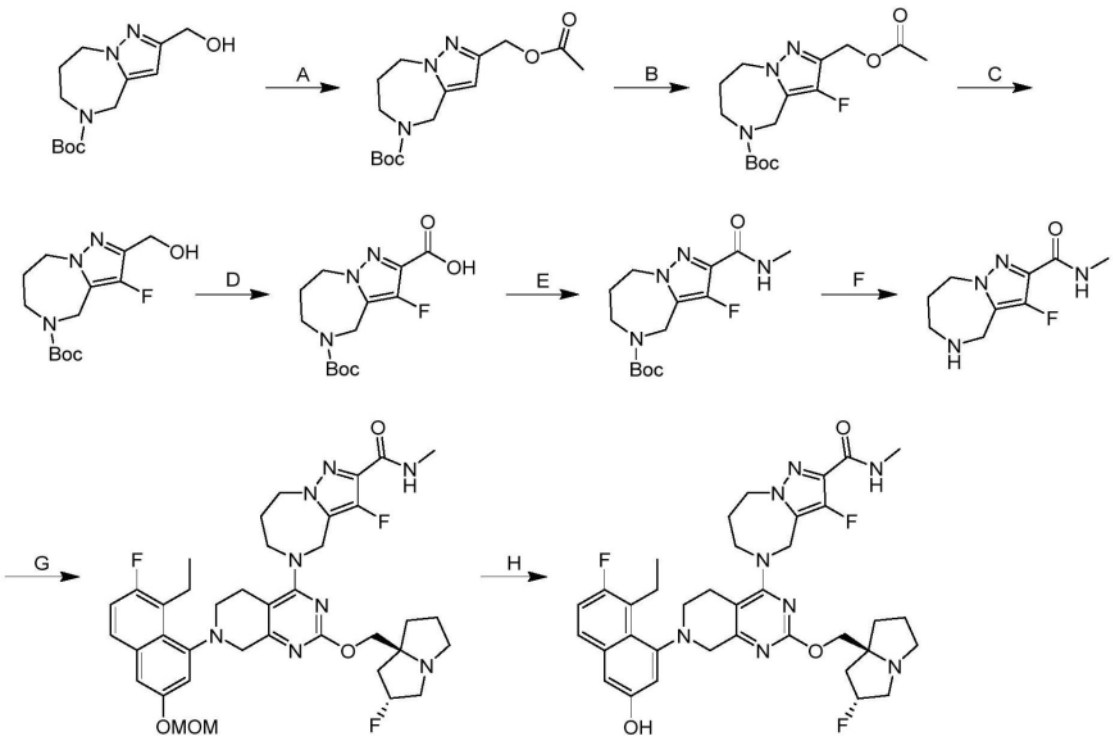


[0559] 根据实例248合成。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。1H NMR(400 MHz,甲醇-d4)δ＝7.56-7.46(m,2H),7.14(t,J＝9.2 Hz,1H),6.96(s,2H),5.45-5.28(m,1H),4.77(br s,2H),4.29-4.22(m,1H),4.21-3.98(m,4H),3.64(br d,J＝17.6 Hz,1H),3.55-3.39(m,4H),3.37(br d,J＝7.2Hz,2H),3.26-3.12(m,3H),3.04-2.88(m,2H),2.75(br d,J＝14.4 Hz,1H),2.42-1.84(m,8H),1.15-1.01(m,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝616.4。

实例362



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氟-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



[0560] 步骤A.2-(乙酰氧基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(羟甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(20.0g,1.0当量)在THF(200mL)的溶液中加入TEA(22.7g,3.0当量)和乙酰氯(11.8g,2.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(300mL)稀释并用乙酸乙酯(4×100mL)萃取。将有机相用Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(16.0g,69%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=310.2。

[0561] 步骤B.2-(乙酰氧基甲基)-3-氟-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(乙酰氧基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(16.0g,1.0当量)在MeCN(160mL)中的溶液中加入1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷;二四氟硼酸盐(91.6g,5.0当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。

将反应过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(5.00g,29%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=328.1。

[0562] 步骤C.3-氟-2-(羟甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(乙酰氧基甲基)-3-氟-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(5.00g,1.0当量)在MeOH(10mL)中的溶液中加入在H_2O(5mL)中的K_2CO_3(6.33g,3.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将反应过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(4.00g,90%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=286.2

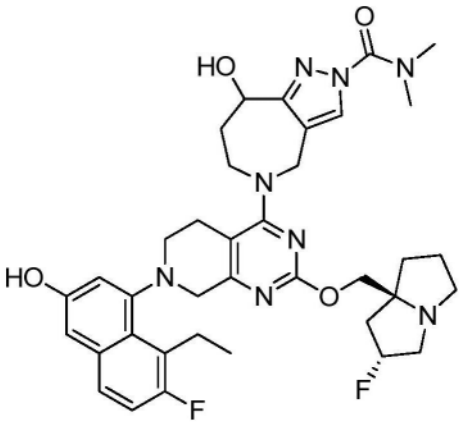
[0563] 步骤D.5-(叔丁氧基羰基)-3-氟-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸:向3-氟-2-(羟甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(600mg,1.0当量)在MeCN(6mL)中的溶液中加入$RuCl_3 \cdot 3H_2O$(275mg,0.5当量)并且然后逐滴加入$NaIO_4$(1.35g,3.0当量)在H_2O(6mL)中的溶液。将混合物在20℃下搅拌1小时。在0℃下将混合物用饱和水性Na_2SO_3(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(4×20mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水20mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(200mg,31%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=300.2。

[0564] 步骤E.3-氟-2-(甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-3-氟-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(200mg,1.0当量)和甲胺(226mg,5.0当量,HCl)在THF(2mL)中的溶液中加入TEA(541mg,8.0当量)和HATU(508mg,2.0当量)。将混合物在40℃下搅拌2小时。将混合物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(4×15mL)萃取。将有机相用Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(110mg,52%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=313.1。

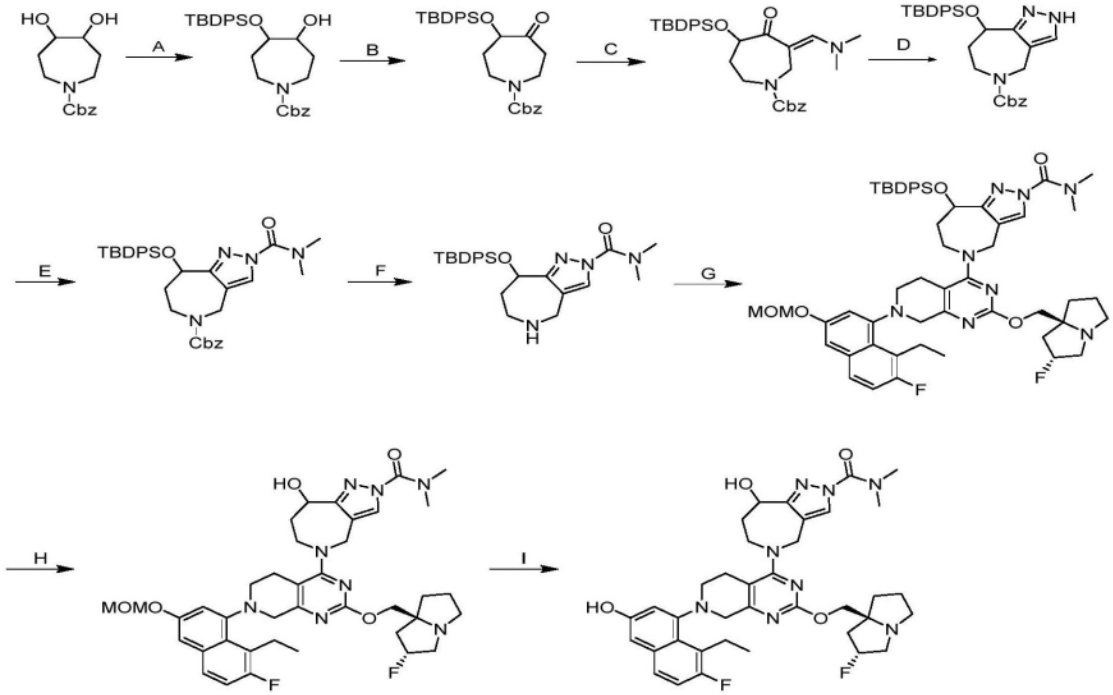
[0565] 步骤F.3-氟-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向3-氟-2-(甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(110mg,1.0当量)在MeCN(0.5mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,0.5mL,5.7当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将反应减压浓缩,以得到残余物。将残余物用MeOH(10mL)和$NaHCO_3$固体(300mg)浆化。将残余物过滤并浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(50mg,粗品)。

[0566] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.52-7.48(m,1H),7.16-7.11(m,1H),6.97-6.96(m,2H),5.35-5.17(m,1H),4.85-4.81(m,2H),4.55-4.39(m,2H),4.14-3.96(m,5H),3.66(br d,J=17.6Hz,1H),3.52-3.50(m,1H),3.42-3.35(m,2H),3.26-3.09(m,5H),3.02-2.92(m,1H),2.87(s,3H),2.70(br d,J=14.4Hz,1H),2.32-2.16(m,2H),2.15-1.99(m,3H),1.98-1.79(m,3H),1.10(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=691.4。

实例363



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



[0567] 步骤A.4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-5-羟基氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:在0℃下向4,5-二羟基氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(1.50g,1.0当量)、咪唑(1.15g,3.0当量)、和DMAP(6.91mg,0.01当量)在DCM(1mL)中的溶液中加入TBDPS-Cl(1.09g,0.7当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(4×20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=3/1至1/1]纯化,以得到作为黄色液体的标题化合物(1.20g,41%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.66-7.17(m,15H),5.12-4.93(m,2H),3.82-3.79(m,2H),3.67-3.43(m,1H),3.38-3.06(m,3H),2.29-2.19(m,1H),2.11-2.01(m,1H),1.97-1.87(m,1H),1.62-1.39(m,2H),1.03(br d,J=2.0Hz,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=504.3。

[0568] 步骤B.4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-5-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:向4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-5-羟基氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(1.20g,1.0当量)在DCM(12mL)中的溶液中加入戴斯-马丁(3.03g,3.0当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应

过滤。将滤液用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(4×15mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1]纯化,以得到作为白色液体的标题化合物(900mg,75%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.57-7.44(m,15H),5.05-4.94(m,2H),4.41-4.27(m,1H),3.95-3.57(m,3H),3.46-3.25(m,1H),2.80-2.40(m,2H),1.71-1.41(m,2H),1.05(s,9H)。

[0569] 步骤C.(E)-5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-((二甲基氨基)亚甲基)-4-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:向4-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-5-氧代-氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(2.00g,1.0当量)在THF(25mL)中的溶液中加入1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基-甲烷二胺(834mg,1.2当量)。将反应在60℃下搅拌8小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(4×10mL)萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(2.00g,粗品)。

[0570] 步骤D.8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸苄酯:向(E)-5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-((二甲基氨基)亚甲基)-4-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(200mg)在EtOH(3mL)中的溶液中加入$N_2H_4 \cdot H_2O$(630mg,85%纯度)。将混合物在75℃下搅拌12小时。将反应用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(4×5mL)萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色油状物的标题化合物(20.0mg,10%产率);^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.60-7.20(m,16H),5.08-4.88(m,3H),4.78-4.48(m,1H),4.29-4.08(m,1H),3.86(br d,J=6.4Hz,2H),1.88-1.61(m,2H),0.97-0.96(m,9H)。

[0571] 步骤E.8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(二甲基氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸苄酯:在0℃下向8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸苄酯(10.0mg,1.0当量)在THF(0.5mL)中的溶液中加入NaH(2.28mg,60%纯度,3.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后将二甲基氨基甲酰氯(4.09mg,2.0当量)加入到混合物中。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(4×5mL)萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(10.0mg,粗品);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.96-7.75(m,1H),7.61-7.60(m,2H),7.40-7.11(m,13H),5.09-4.75(m,4H),4.19-4.07(m,1H),4.03-3.97(m,1H),3.87-3.69(m,1H),2.91(s,6H),1.89-1.79(m,1H),1.77-1.62(m,1H),0.96(br s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=597.4。

[0572] 步骤F.8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺:在N_2气氛下,向8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(二甲基氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸苄酯(200mg,1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中加入Pd/C(50.0mg,10%纯度)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi)下在25℃下搅拌2小时。将反应过滤并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(300mg,粗品)。

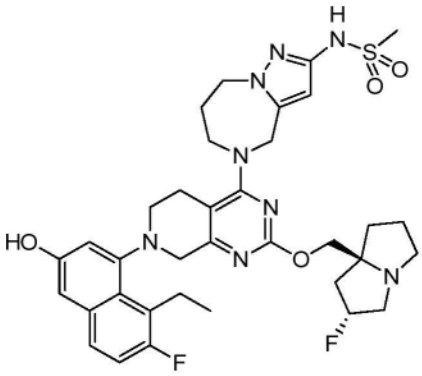
[0573] 步骤G.8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺:向

7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(150mg,1.0当量)和8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺(150mg,1.5当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中加入N,N-二乙基丙-2-胺(83.7mg,3.0当量)和4Å分子筛(50mg)。将混合物在40℃下搅拌24小时。将反应过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(120mg,53%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=985.7。

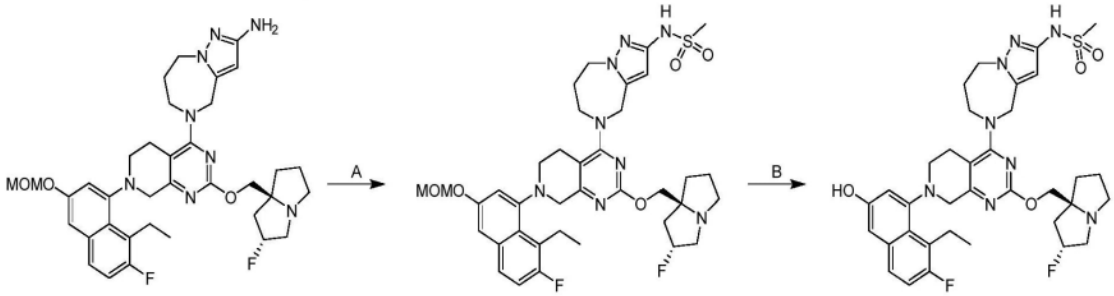
[0574] 步骤H.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-8-羟基-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺:向8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺(60.0mg,1.0当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中加入CsF(92.5mg,10当量)。将混合物在20℃下搅拌24小时。将反应过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(30.0mg,66%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=747.5。

[0575] 步骤I.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-8-羟基-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-8-羟基-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺(30.0mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的溶液中加入HCl·MeOH(4M,1mL,1.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下将混合物用饱和水性$NaHCO_3$(5mL)淬灭并用EtOAc(4×5mL)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,浓缩,并用制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(10mM NH_4HCO_3),B:ACN,B%:43%-73%,经8min]和制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:14%-44%,经2min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(13.4mg,47%产率);^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.13-8.08(m,1H),7.52-7.49(m,1H),7.16-7.11(m,1H),6.96(d,J=2.8Hz,2H),5.44-5.21(m,1H),5.18-4.95(m,2H),4.89(br s,1H),4.62-4.57(m,1H),4.49-4.37(m,1H),4.31-4.07(m,3H),4.05-3.95(m,1H),3.65(d,J=17.2Hz,1H),3.54-3.51(m,1H),3.40-3.31(m,5H),3.24-3.17(m,6H),3.17-3.02(m,2H),2.77-2.74(m,1H),2.41-2.13(m,4H),2.10(br s,4H),1.09(br t,J=7.2Hz,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z=703.4。

实例364



N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲磺酰胺

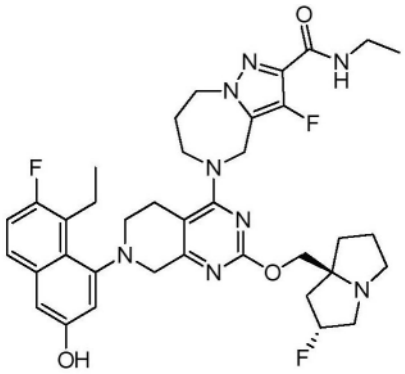


[0576] 步骤A.N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲磺酰胺:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(300mg,1.0当量)在吡啶(4mL)中的混合物中加入在冰浴中的Ms_2O(116mg,1.5当量)。将反应升温至20℃并且搅拌4小时。将混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化并冻干,以得到作为黄色固体的标题化合物(300mg,86%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=753.2。

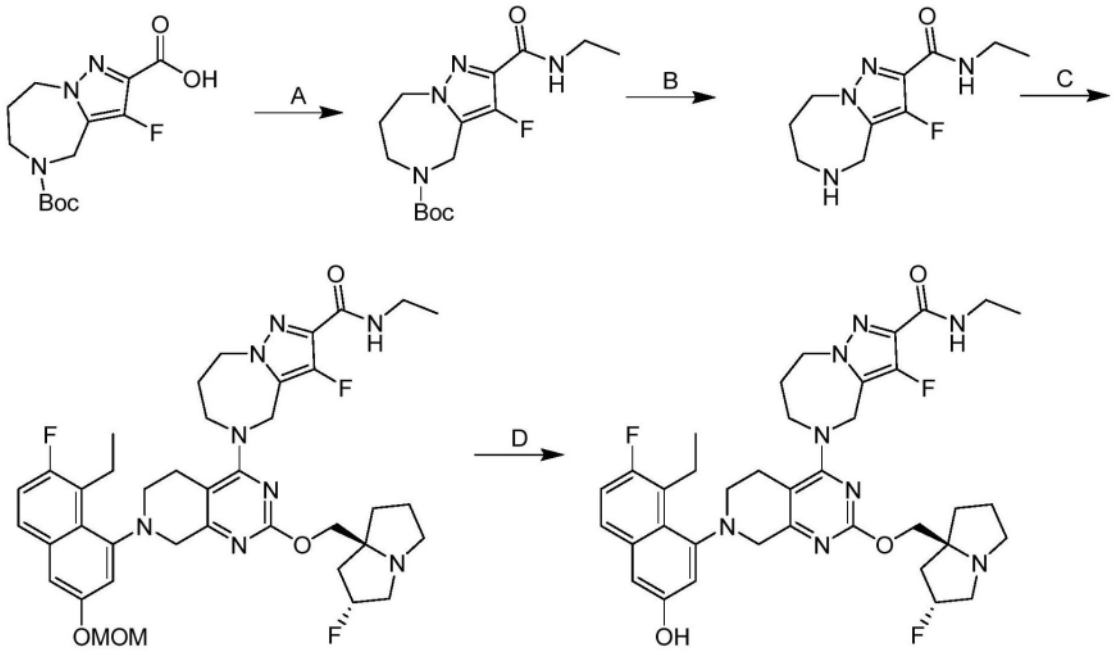
[0577] 步骤B.N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲磺酰胺:向N-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲磺酰胺(143mg,1.0当量)在MeCN(0.35mL)中的混合物中加入HCl·MeOH(4M,712μL,15当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物过滤并用制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:16%-46%,经10min]纯化并冻干,以得到作为橙色固体(FA盐)的标题化合物(18.5mg)。^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=9.76(br s,1H),9.68(s,1H),7.59(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.24(t,J=9.2Hz,1H),6.99(s,2H),5.97(s,1H),5.38-5.17(m,1H),4.93(br d,J=16.0Hz,1H),5.01-4.85(m,1H),4.68(br d,J=16.0Hz,1H),4.35(br d,J=5.6Hz,2H),4.17-3.84(m,4H),3.77(br d,J=11.6Hz,2H),3.49-3.38(m,2H),3.17-3.03

(m,5H),3.00(s,3H),2.91-2.79(m,1H),2.22-2.09(m,2H),2.08-1.87(m,4H),1.86-1.66(m,3H),1.12-1.01(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=-121.311,-172.069;LCMS(ESI,M+1):m/z=709.6。

实例365



N-乙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氟-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



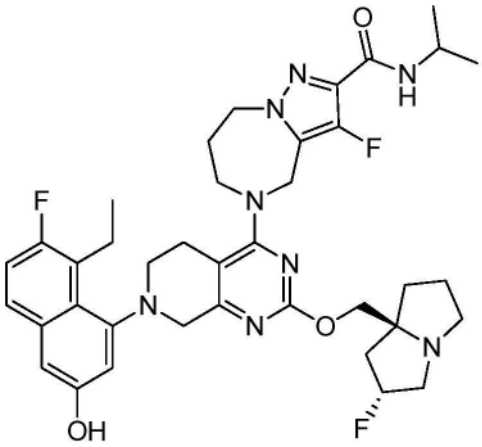
[0578] 步骤A.2-(乙基氨基甲酰基)-3-氟-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-3-氟-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(100mg,1.0当量)、TEA(101mg,3.0当量)、和HATU(254mg,2.0当量)在THF(1mL)中的溶液中加入乙胺(112mg,67%纯度,5.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将反应过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(40.0mg,36%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=327.2。

[0579] 步骤B.N-乙基-3-氟-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在0℃下向2-(乙基氨基甲酰基)-3-氟-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(40mg,1.0当量)在MeCN(0.5mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,0.5mL,11.0当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合

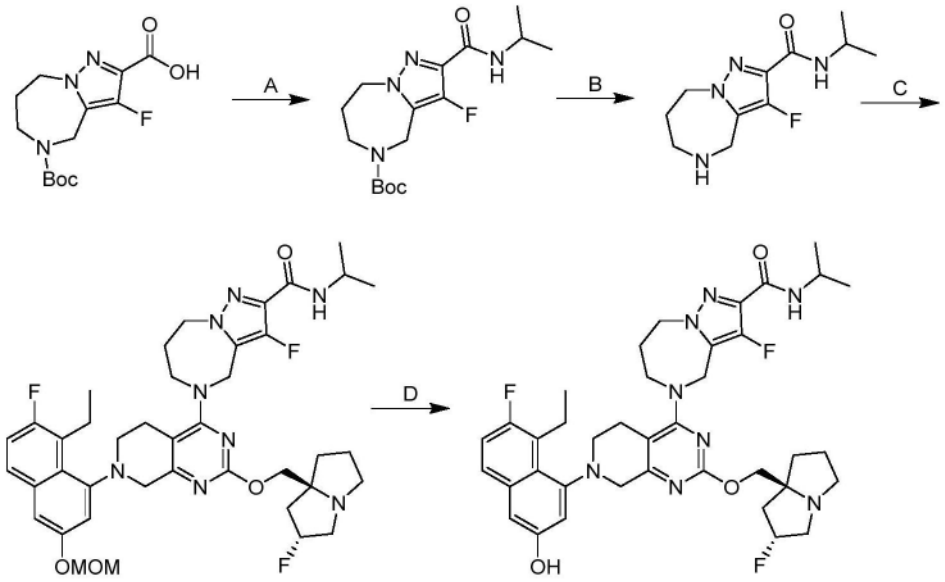
物(40.0mg,HCl,粗品)。

[0580] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为粉红色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.6Hz,1H),6.97(br d,J=4.0Hz,2H),5.47-5.21(m,1H),4.90(br s,1H),4.84-4.77(m,1H),4.57-4.40(m,2H),4.24-3.97(m,5H),3.67(br d,J=17.6Hz,1H),3.52(br d,J=9.6Hz,1H),3.43-3.32(m,6H),3.30-3.12(m,3H),3.12-3.03(m,1H),2.72(br d,J=14.4Hz,1H),2.42-2.11(m,4H),2.08-1.86(m,4H),1.19(t,J=7.2Hz,3H),1.10(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=705.4。

实例366



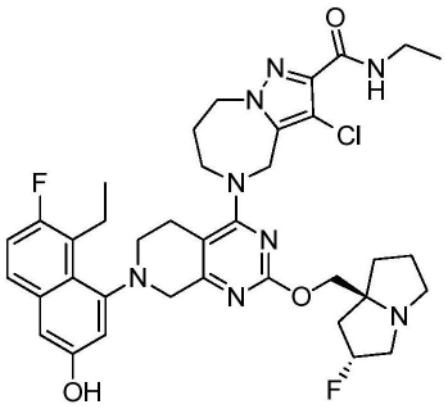
5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氟-N-异丙基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



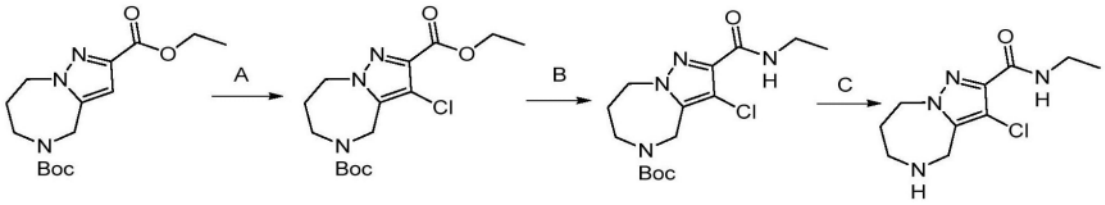
[0581] 根据实例365合成。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.52-7.48(m,1H),7.14(t,J=9.4Hz,1H),6.97(d,J=3.6Hz,2H),5.46-5.28(m,1H),4.82(s,1H),4.48(s,2H),4.26-4.12(m,4H),4.11-4.01(m,2H),3.66(d,J=17.6Hz,1H),3.55-3.44(m,2H),3.43-3.35(m,4H),3.28-3.07(m,3H),2.72(d,J=14.4Hz,1H),2.50-2.12(m,5H),2.10-1.87(m,4H),1.23(d,J=6.4Hz,6H),1.09(t,J=7.2Hz,3H);LCMS

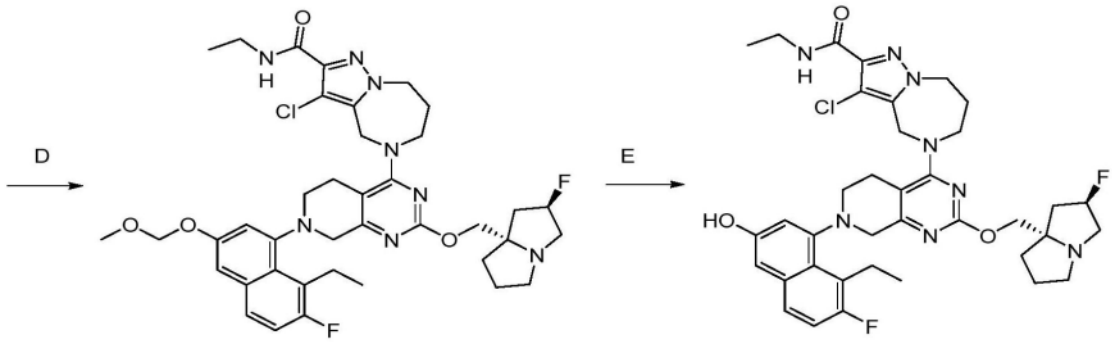
(ESI,M+1):m/z＝719.5。

实例367



3-氯-N-乙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺





[0582] 步骤A.3-氯-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-乙基酯:向7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-乙基酯(800mg,1.0当量)在DMF(8.0mL)中的混合物中加入1-氯吡咯烷-2,5-二酮(518mg,1.5当量)。将反应在55℃下搅拌1小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用$NaHCO_3$(3×10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,以得到作为无色油状物的标题化合物(888mg,99%产率);^1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ＝4.54(br s,2H),4.52-4.48(m,2H),4.44(q,J＝7.2Hz,2H),3.77(br s,2H),1.99(br s,2H),1.49-1.39(m,12H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝344.2。

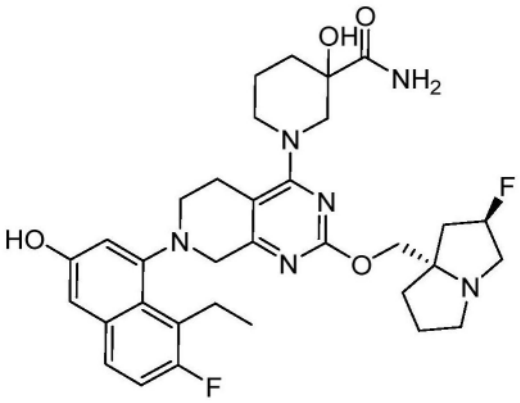
[0583] 步骤B.3-氯-2-(乙基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向乙胺(592mg,12当量)在甲苯(5.0mL)中的混合物中加入三甲基铝(2.0M,113mg,2.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时,并且然后加入3-氯-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-乙基酯(376mg,1.0当量)。将反

应在80℃下搅拌2小时。将混合物用饱和硫酸钠水溶液(1.0mL)稀释并用THF(3×5.0mL)萃取。将混合物过滤,浓缩,并且通过反相色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(131mg,32%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.73(br s,1H),4.51(br s,2H),4.43-4.35(m,2H),3.75(br s,2H),3.53-3.39(m,2H),1.97(br s,2H),1.44(s,9H),1.27-1.21(m,3H)。

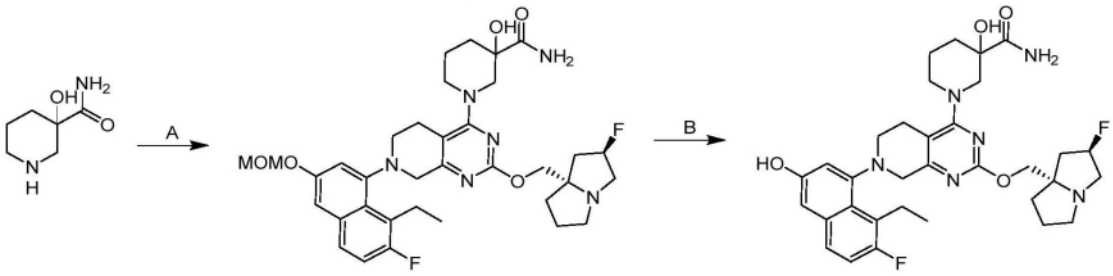
[0584] 步骤C.3-氯-N-乙基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向3-氯-2-(乙基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(131mg,1.0当量)在ACN(0.5mL)中的混合物中加入HCl·二噁烷(4M,2.0mL,21当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(211mg,粗品,HCl);LCMS(ESI,M+1):m/z=243.2。

[0585] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为橙色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),7.03-6.90(m,2H),5.51-5.30(m,1H),4.83(s,2H),4.56-4.47(m,1H),4.39(td,J=7.2,14.0Hz,1H),4.24(dd,J=9.2,11.2Hz,1H),4.16-4.01(m,4H),3.67(br d,J=18.0Hz,1H),3.59-3.44(m,4H),3.44-3.33(m,5H),3.23-3.11(m,2H),2.73(br d,J=15.2Hz,1H),2.53-2.25(m,3H),2.24-2.08(m,4H),2.03-1.88(m,1H),1.20(t,J=7.2Hz,3H),1.11(t,J=7.2Hz,3H);^{19}F NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=-123.037,-173.651;LCMS(ESI,M+1):m/z=721.2。

实例368



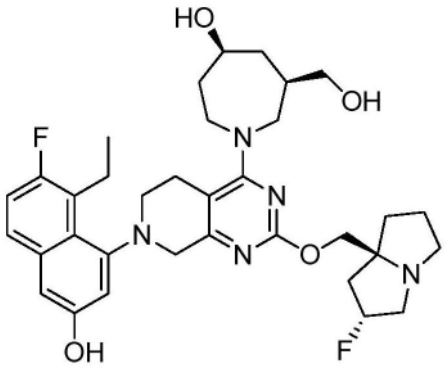
1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-羟基哌啶-3-甲酰胺



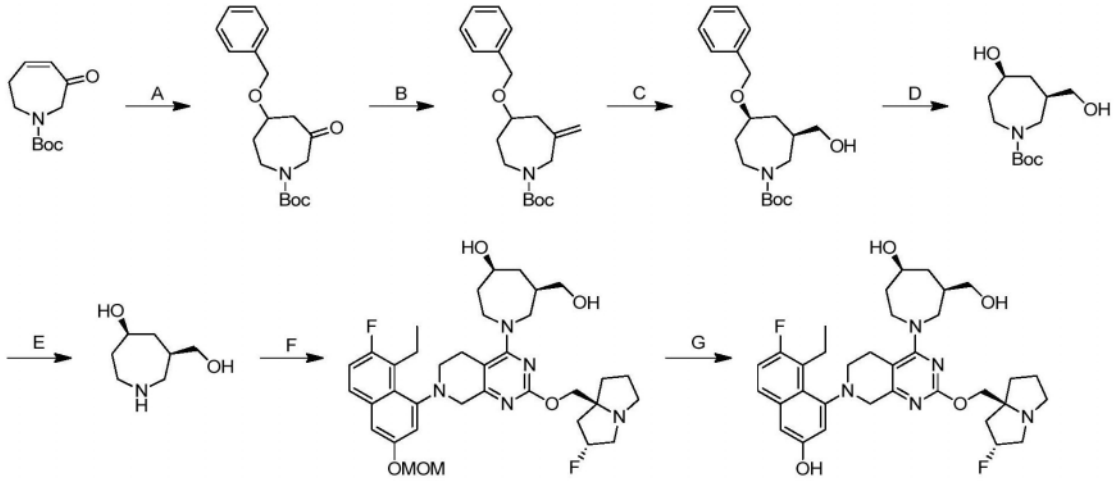
[0586] 根据实例248合成。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.54-8.42(m,1H),7.51(dd,J=6.0,9.0Hz,1H),7.15(t,J=9.6Hz,1H),7.01-6.93(m,2H),5.52-5.35(m,1H),4.29(br d,J=2.0Hz,2H),4.27-4.13(m,1H),4.07(br d,J=17.2Hz,2H),3.74-3.55(m,4H),3.53-3.46(m,2H),3.45-3.33(m,2H),3.30-3.12(m,3H),

3.10-2.94(m,1H),2.87-2.64(m,1H),2.57-2.35(m,2H),2.32-2.15(m,4H),2.13-1.88(m,2H),1.85-1.68(m,2H),1.17-1.06(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝623.4。

实例369



(4S,6R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-(羟甲基)氮杂环庚烷-4-醇



[0587] 步骤A.5-(苄氧基)-3-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下向3-氧代-2,3,6,7-四氢-1H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯(2.30g,1.0当量)在苯甲醇(14.3g,12当量)中的溶液中加入tBuONa(105mg,0.10当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤并用Na_2SO_4干燥。将有机层浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(3.00g,85%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝220.2。

[0588] 步骤B.5-(苄氧基)-3-亚甲基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下向甲基(三苯基)膦鎓溴化物(8.39g,2.5当量)在THF(15mL)中的混合物中加入n-BuLi(10.5mL,2.8当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下向混合物中加入5-(苄氧基)-3-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(3.00g,1.0当量)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物用饱和NH_4Cl(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤并用Na_2SO_4干燥。将溶剂浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝50/1至2/1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(1.4g,37%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝7.44-7.26(m,4H),5.08-4.91(m,2H),4.84-4.42(m,3H),4.23-4.08(m,1H),4.04-3.84(m,1H),3.67-3.38(m,2H),3.22-3.05(m,1H),2.61-2.25(m,2H),2.03-1.67(m,2H),1.46(d,J＝6.8Hz,9H);LCMS(ESI,

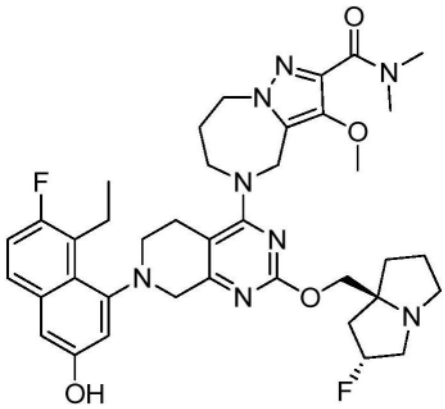
M+1):m/z＝218.2

[0589] 步骤C.(3R,5S)-5-(苄氧基)-3-(羟甲基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下向5-苄氧基-3-亚甲基-氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1.00g,1.0当量)在THF(8mL)中的溶液中加入BH_3•Me_2S(945μL,3.0当量)。将混合物在0℃下搅拌1.5小时。向混合物中加入H_2O_2(13.0g,30%纯度,36当量)和NaOH(4.2mL,4.0当量)。将混合物在0℃下搅拌1小时并且然后在25℃下搅拌9小时。将混合物用饱和Na_2SO_3淬灭并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取,将有机层用盐水(10ml)洗涤并且用Na_2SO_4干燥。将溶剂浓缩至干。将粗产物通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]和SFC[柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm,5μm;A:水(10mM NH_4HCO_3);B:MeOH,B%:15%-15%,经6分钟]纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物(250mg,17%产率)。

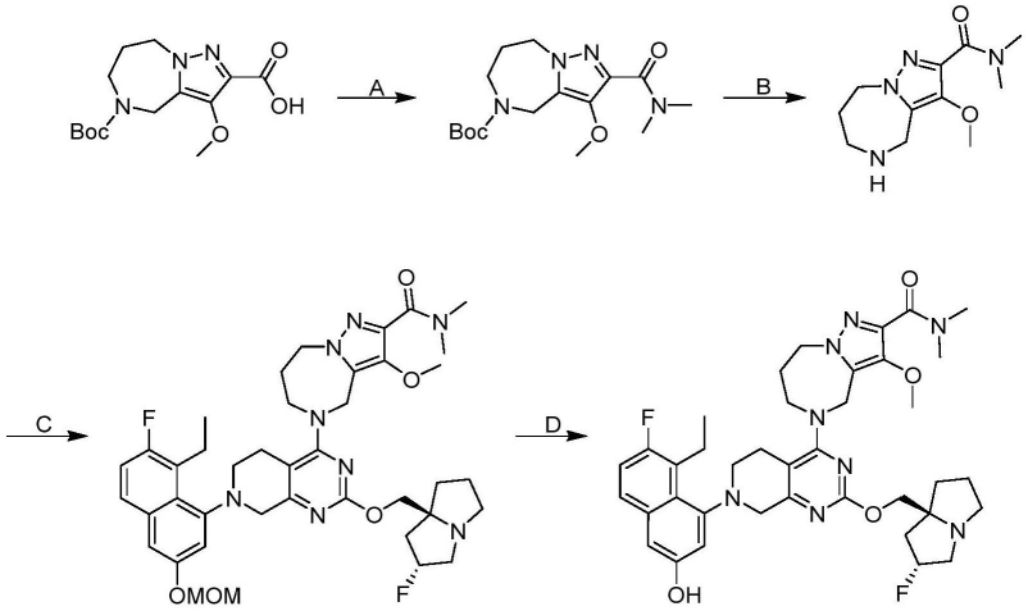
[0590] 步骤D.(3R,5S)-5-羟基-3-(羟甲基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:在N_2下向Pd/C(100mg,10%纯度)在MeOH(6mL)中的混合物中加入在MeOH(2mL)中的(3R,5S)-5-(苄氧基)-3-(羟甲基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(280mg,1.0当量)。将悬浮液在真空下进行脱气,并且用H_2吹扫若干次。将混合物在H_2(15psi)在50℃下搅拌10小时。将混合物过滤并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(230mg,粗品)。步骤E.(4S,6R)-6-(羟甲基)氮杂环庚烷-4-醇:在0℃下向(3R,5S)-5-羟基-3-(羟甲基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(230mg,1.0当量)在DCM(2mL)中的溶液中加入HCl•二噁烷(3mL,13当量)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。将混合物过滤并浓缩,以得到残余物。向在MeOH(3mL)中的混合物中加入$NaHCO_3$(30.0mg)。将该混合物搅拌15分钟。将混合物过滤并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(130mg,粗品)。

[0591] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝7.51(dd,J＝5.9,8.9Hz,1H),7.14(t,J＝9.2Hz,1H),7.05-6.93(m,2H),5.53-5.29(m,1H),4.42-4.25(m,2H),4.20-3.98(m,2H),3.90-3.72(m,3H),3.69-3.48(m,7H),3.46-3.32(m,4H),3.25-3.09(m,2H),2.88-2.68(m,1H),2.57-2.33(m,2H),2.33-2.07(m,5H),2.07-1.86(m,3H),1.59-1.43(m,1H),1.23-1.03(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝624.5。

实例370

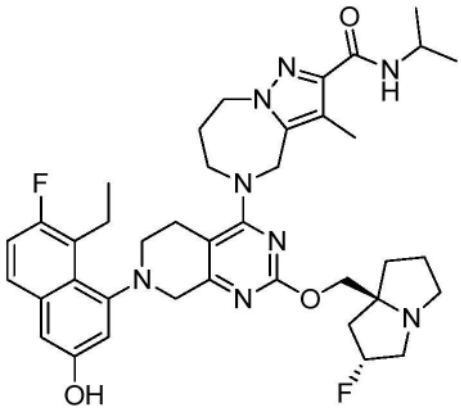


5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲氧基-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

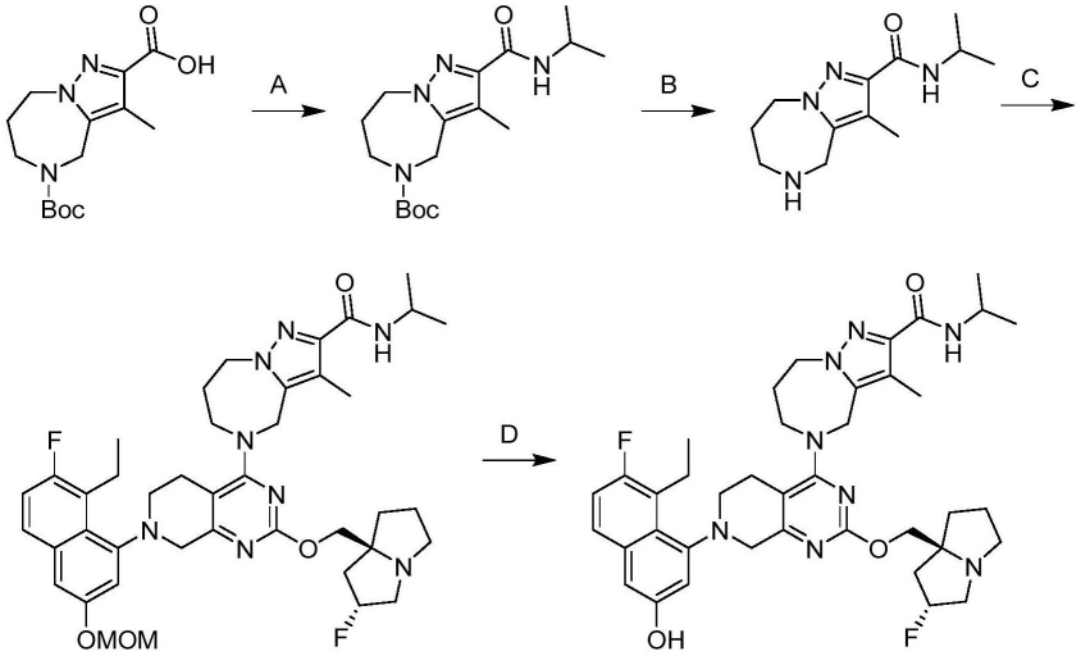


[0592] 根据实例320步骤G至J合成。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物;1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),6.97(br d,J=2.4Hz,2H),5.52-5.30(m,1H),4.90-4.87(m,2H),4.52-4.37(m,2H),4.36-4.26(m,2H),4.20-4.02(m,3H),3.77(s,3H),3.68(br d,J=18.0Hz,1H),3.63-3.45(m,4H),3.43-3.35(m,2H),3.29-3.16(m,3H),3.15(s,3H),3.09(s,3H),2.74(br d,J=14.4Hz,1H),2.54-2.32(m,2H),2.32-2.20(m,2H),2.19-1.98(m,4H),1.11(dt,J=2.4,7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=717.5。

实例371



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-异丙基-3-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

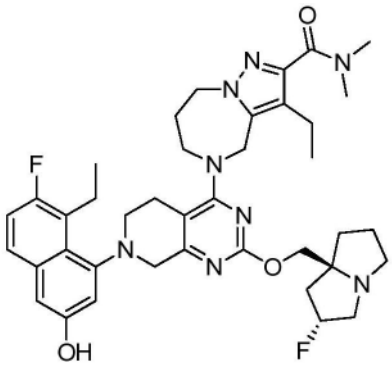


[0593] 步骤A.2-(异丙基氨基甲酰基)-3-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(100mg,1.0当量)和丙-2-胺(40.0mg,2.0当量)在DMF(2.5mL)中的混合物中加入N,N-二乙基丙-2-胺(131mg,3.0当量)和HATU(258mg,2.0当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并且通过反相色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(110mg,94%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=7.61-7.45(m,1H),4.50-4.27(m,4H),4.08-3.96(m,1H),3.65(br s,2H),2.21-2.16(m,3H),1.75(br s,2H),1.36(s,9H),1.12(d,J=6.4Hz,6H)。

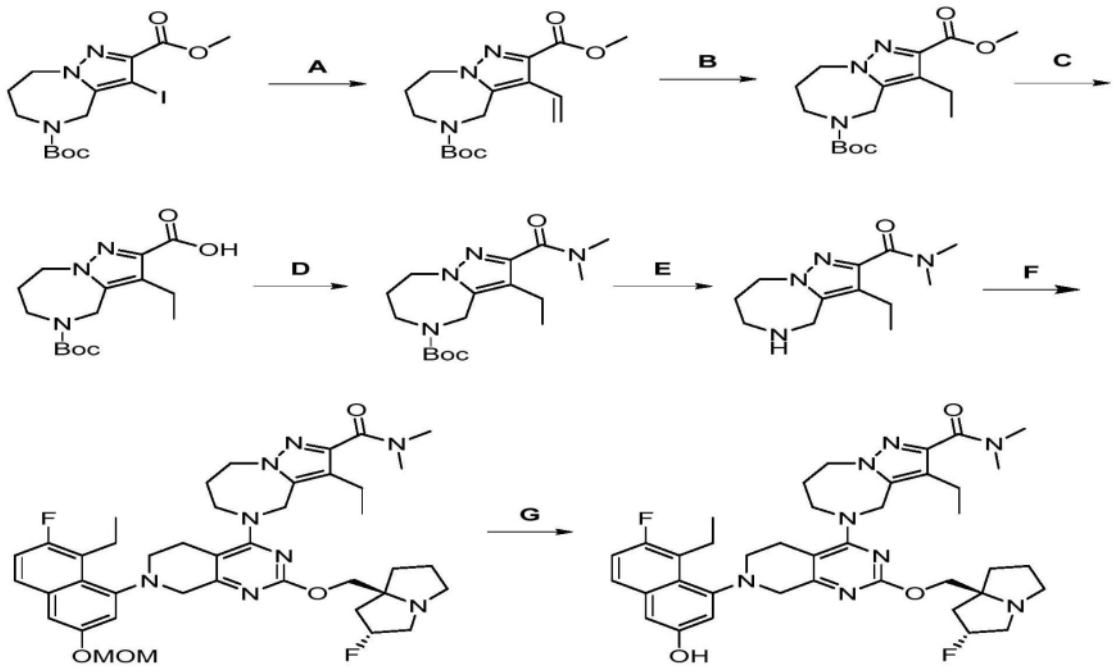
[0594] 步骤B.N-异丙基-3-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向2-(异丙基氨基甲酰基)-3-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(110mg,1.0当量)在ACN(0.61mL)中的混合物中加入HCl·二噁烷(4M,1.23mL,15当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(85mg,粗品HCl)。

[0595] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为灰白色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.54-7.45(m,1H),7.18-7.10(m,1H),7.01-6.90(m,2H),5.40-5.20(m,1H),4.96-4.88(m,1H),4.73-4.67(m,1H),4.53-4.45(m,1H),4.44-4.35(m,1H),4.17-4.00(m,5H),3.99-3.89(m,1H),3.69-3.61(m,1H),3.54-3.46(m,1H),3.45-3.36(m,2H),3.27-3.23(m,3H),3.22-3.10(m,2H),3.08-3.00(m,1H),2.75-2.66(m,1H),2.36-2.26(m,4H),2.24-2.04(m,4H),2.03-1.94(m,2H),1.93-1.81(m,1H),1.31-1.15(m,6H),1.14-1.06(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=-123.030,-173.585;LCMS(ESI,M+1):m/z=715.3。

实例372



3-乙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



[0596] 步骤A.3-乙烯基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯:将3-碘-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(5.90g,1.0当量)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(4.31g,2.0当量)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(1+);双(1-金刚烷基)-丁基-磷烷;甲磺酸酯(1.02g,0.10当量)和$NaHCO_3$(3.53g,3.0当量)在二噁烷(70mL)和H_2O(15mL)中的混合物脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在80℃下在N_2气氛下搅拌2小时。将反应真空浓缩,以得到残余物。将残余物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(2.50g,55%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=322.0。

[0597] 步骤B.3-乙基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯:向3-乙烯基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(2.50g,1.0当量)在MeOH(2mL)中的混合物中加入Pd/C(400mg,10%纯度)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次。将反应在H_2在15psi下在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤并真空浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(2.00g,粗品)。

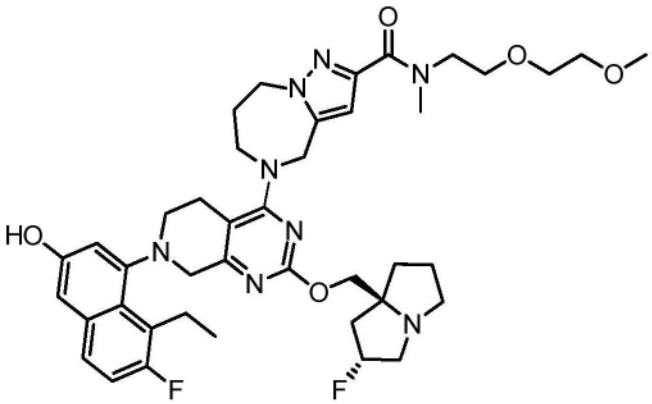
[0598] 步骤C.5-(叔丁氧基羰基)-3-乙基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸:向3-乙基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(2.90g,1.0当量)在THF(7mL)和H_2O(7mL)中的混合物中加入NaOH(5.38g,15当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用水(50mL)稀释并真空浓缩,以得到残余物。将残余物的pH用HCl(2M)调节至4。将残余物用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(3.50g,74%产率)。

[0599] 步骤D.2-(二甲基氨基甲酰基)-3-乙基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-3-乙基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(2.40g,1.0当量)和二甲胺(3.50g,10当量)在DMF(10mL)中的混合物中加入N,N-二乙基丙-2-胺(3.00g,3.0当量)和HATU(5.90g,2.0当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(1.60g,60%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=337.5。

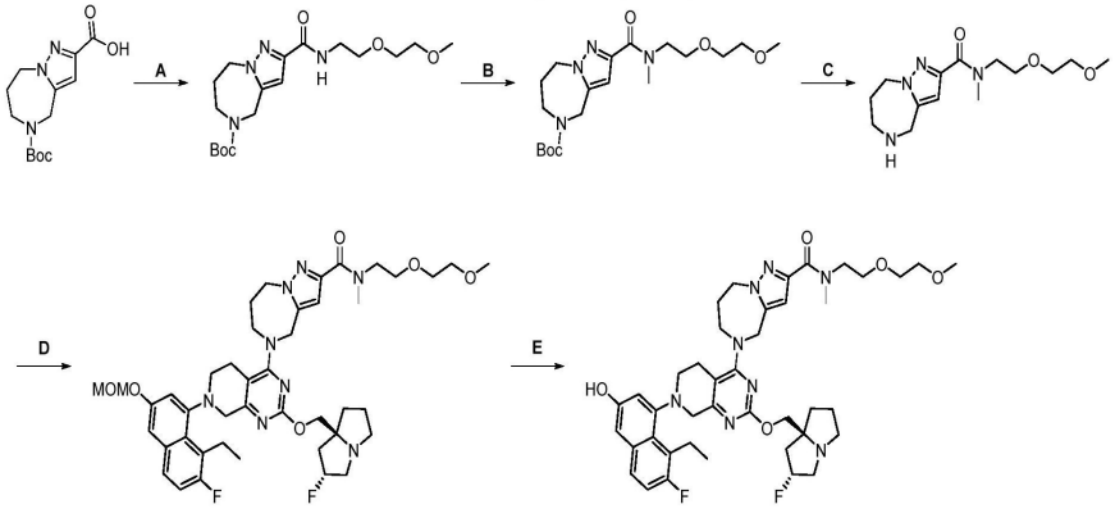
[0600] 步骤E.3-乙基-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向2-(二甲基氨基甲酰基)-3-乙基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(4.70g,1.0当量)在MeCN(10mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,5mL)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物真空浓缩,以得到残余物。将残余物用MeOH(20mL)稀释,加入Na_2CO_3(10g),并且将该混合物搅拌0.5小时。将混合物过滤并真空浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(3.00g,粗品,HCl)。

[0601] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为灰白色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.50(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.02-6.89(m,2H),5.35-5.16(m,1H),5.11(br dd,J=4.0,16.0Hz,1H),4.66(br d,J=16.0Hz,1H),4.54-4.38(m,2H),4.16-3.97(m,4H),3.94-3.80(m,1H),3.67(br d,J=17.6Hz,1H),3.52-3.37(m,3H),3.24-3.12(m,5H),3.09(d,J=6.8Hz,6H),2.98(dt,J=5.6,9.2Hz,1H),2.71-2.64(m,1H),2.59(q,J=7.4Hz,2H),2.32-2.10(m,4H),2.09-2.01(m,1H),2.00-1.89(m,2H),1.89-1.77(m,1H),1.15-1.01(m,6H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=715.5。

实例373



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



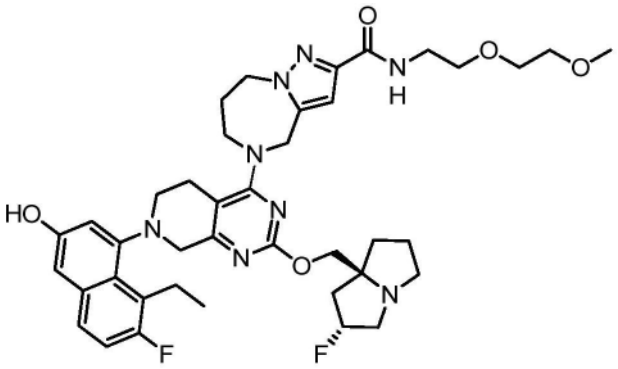
[0602] 步骤A.2-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(150mg,1.0当量)和2-(2-甲氧基乙氧基)乙胺(127mg,2.0当量)在THF(2mL)中的混合物中加入HATU(405mg,2.0当量)和TEA(162mg,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[C18,水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(160mg,71%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=383.0。

[0603] 步骤B.2-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下在搅拌同时向2-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(160mg,1.0当量)在THF(2mL)中的混合物中加入NaH(53.3mg,3.2当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。然后在0℃下将CH_3I(119mg,2.0当量)的溶液加入到混合物中。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(230mg,粗品)。

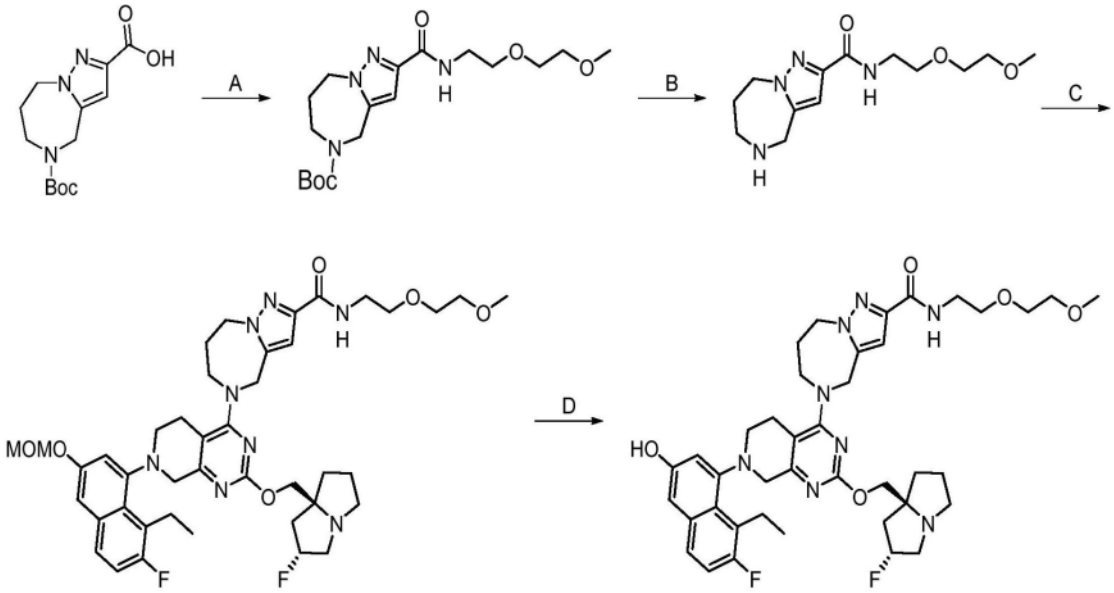
[0604] 步骤C.N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向2-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(220mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的混合物中加入HCl·二噁烷(0.5mL,4M)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物真空浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(230mg,粗品,HCl)。

[0605] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为灰白色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=6.0,8.4Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.97(s,2H),6.63(br d,J=10.8Hz,1H),5.50-5.27(m,1H),5.04-4.85(m,2H),4.60-4.45(m,2H),4.33-4.13(m,3H),4.06(br d,J=17.2Hz,2H),3.97(br s,1H),3.78-3.59(m,5H),3.57-3.43(m,7H),3.36(br d,J=18.0Hz,5H),3.29-3.15(m,4H),3.11(s,2H),2.74(br d,J=14.0Hz,1H),2.51-2.36(m,1H),2.36-2.19(m,3H),2.18-2.03(m,3H),2.03-1.93(m,1H),1.10(br t,J=6.4Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=775.5。

实例374



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



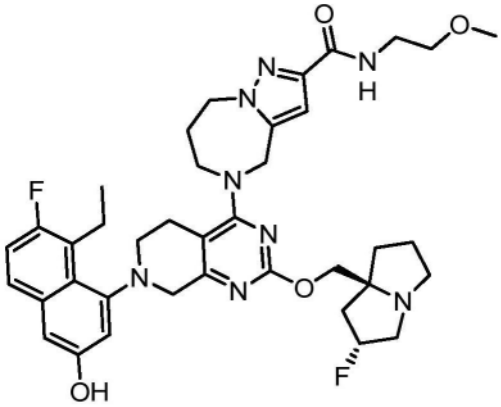
[0606] 步骤A.2-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(150mg,1.0当量)和2-(2-甲氧基乙氧基)乙胺(127mg,2.0当量)在THF(2mL)中的混合物中加入HATU(405mg,2.0当量)和TEA(162mg,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[C18,水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(150mg,70%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=383.0。

[0607] 步骤B.N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向2-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(150mg,1.0当量)在MeOH(0.5mL)中的混合物中加入HCl·二噁烷(4M,1mL)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物真空浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(180mg,粗品,HCl)。

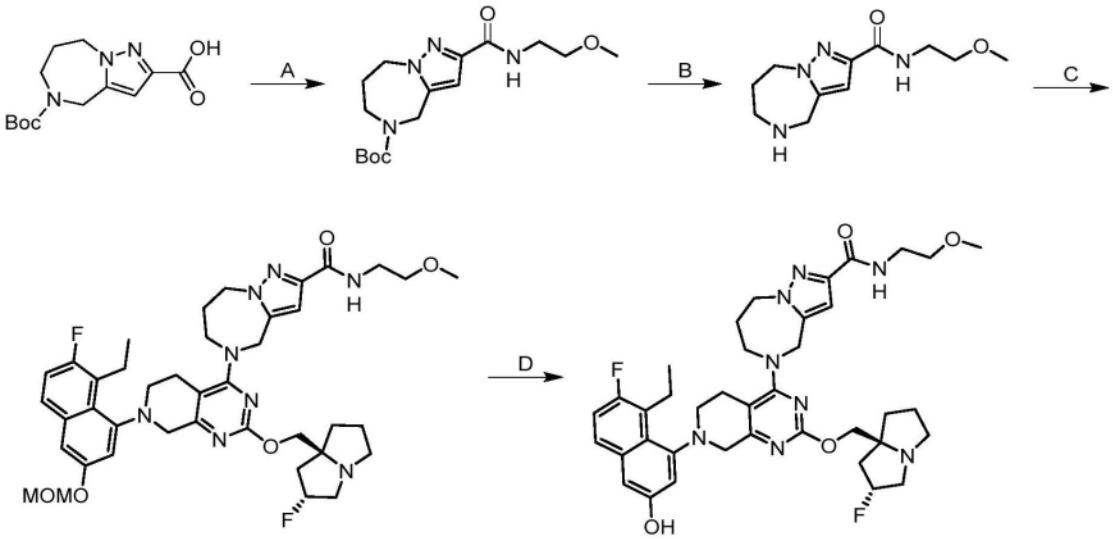
[0608] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为灰白色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.97(s,2H),6.71(s,1H),5.51-5.31(m,1H),5.01-4.86(m,2H),4.61-4.46(m,2H),4.35-4.14(m,3H),4.11-3.98(m,2H),3.69(s,1H),3.64-3.61(m,3H),3.61(br s,1H),3.57-3.53(m,5H),

3.49(br s,2H),3.38(br d,J＝6.8Hz,2H),3.35(s,3H),3.28-3.13(m,4H),2.74(br d,J＝13.6Hz,1H),2.54-2.38(m,1H),2.38-2.21(m,3H),2.19-2.09(m,2H),2.08-1.90(m,2H),1.11(br t,J＝7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝761.4。

实例375



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



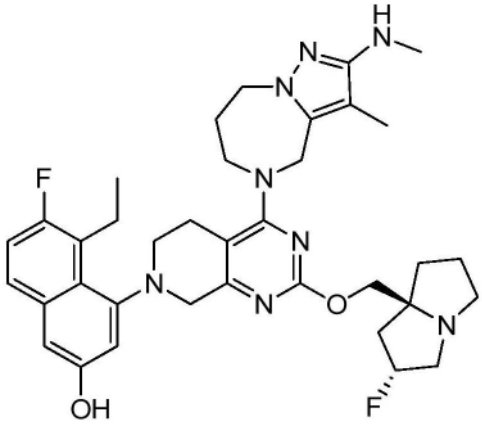
[0609] 步骤A.2-((2-甲氧基乙基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-叔丁氧基羰基-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(150mg,1.0当量)和2-甲氧基乙胺(80.1mg,2.0当量)在DCM(1mL)中的混合物中加入HATU(304mg,1.5当量)和N,N-二乙基丙-2-胺(275mg,4.0当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[水(0.1%,FA)/乙腈]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(150mg,83%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝339.0。

[0610] 步骤B.N-(2-甲氧基乙基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:将2-(2-甲氧基乙基氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(140mg,1.0当量)在HCl/二噁烷(4M,68当量)和MeCN(1mL)中的混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物真空浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(70mg,粗品)。

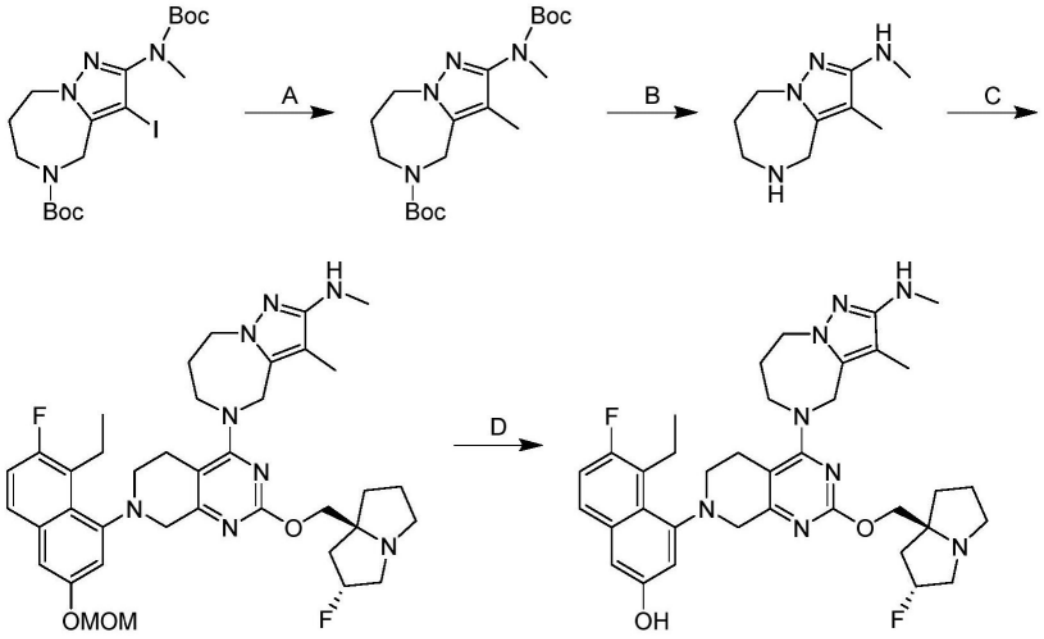
[0611] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为橙色固体的标题化合物。^{1}H NMR

(400MHz,甲醇-d4)δ＝7.52(dd,J＝5.6 8.8Hz,1H),7.20-7.13(m,1H),6.99(s,2H),6.71(s,1H),5.37-5.18(m,1H),5.03-4.97(m,1H),4.81(br s,1H),4.58-4.49(m,2H),4.26-4.17(m,1H),4.12-3.99(m,4H),3.67(br d,J＝16.0Hz,1H),3.54(s,4H),3.42(br d,J＝7.2Hz,2H),3.39(s,4H),3.27-3.20(m,3H),3.20-3.13(m,2H),3.04-2.95(m,1H),2.78-2.70(m,1H),2.41-2.20(m,2H),2.02-1.82(m,7H),1.13(br t,J＝7.2Hz,3H)LCMS(ESI,M+1):m/z＝717.2

实例376



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



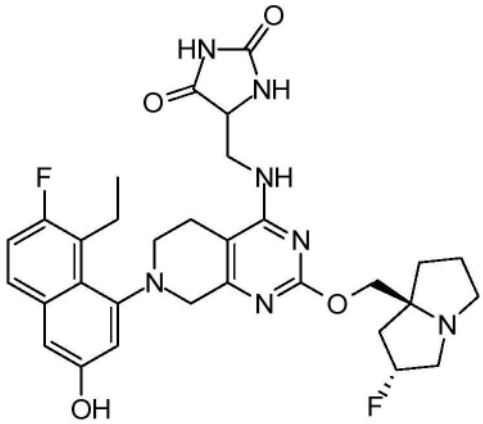
[0612] 步骤A.2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-3-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:将2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-3-碘-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(150mg,1.0当量)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷(3.5M,50%纯度,2.0当量)、Cs_2CO_3(297mg,3.0当量)、和Pd(dppf)Cl_2(11.1mg,0.05当量)在二噁烷(6mL)和H_2O(0.6mL)中的混合物用N_2吹扫3次并且然后将混合物在90℃下搅拌1小时。将混合物用水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×8mL)萃取。将合并的

有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA);B:ACN,B%:46%-76%,10min)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(60.0mg,48%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=381.3。

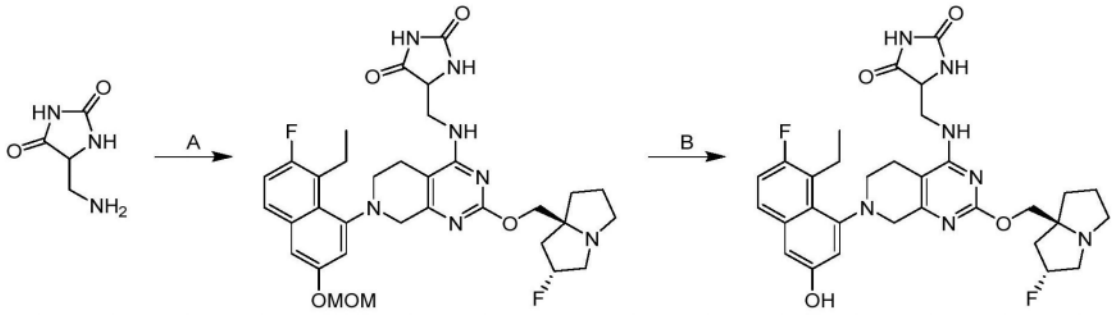
[0613] 步骤B.N,3-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:向2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-3-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(50.0mg,1.0当量)在乙腈(2mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,60当量)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将反应减压浓缩至干。加入甲醇(3mL)并且将pH用$NaHCO_3$固体调节至8。将混合物过滤。将滤液减压浓缩至干。将残余物用二氯甲烷/甲醇(10/1,3mL)稀释并过滤。将滤液减压浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(20.0mg,82%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=181.2。

[0614] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为白色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.52(br d,J=3.2Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),6.97(br d,J=3.6Hz,2H),5.51-5.31(m,1H),4.70-4.54(m,1H),4.32-4.16(m,4H),4.12-3.96(m,2H),3.96-3.84(m,1H),3.72-3.60(m,1H),3.52-3.44(m,3H),3.44-3.36(m,2H),3.24-3.20(m,2H),3.20-3.12(m,2H),2.80(s,3H),2.76-2.68(m,1H),2.36-2.24(m,2H),2.20-2.00(m,4H),1.91(s,3H),1.37(d,J=6.8Hz,3H),1.10(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=659.3。

实例377



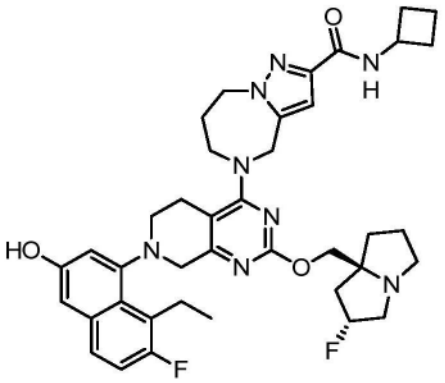
5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)咪唑烷-2,4-二酮



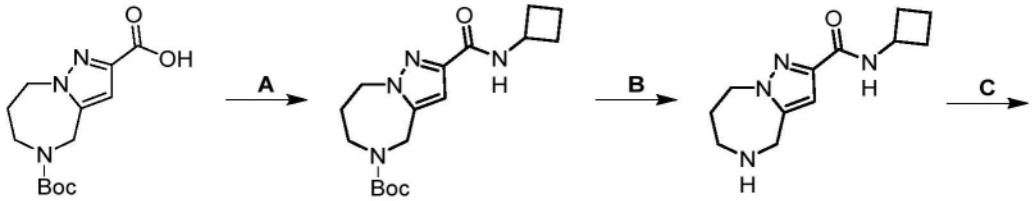
[0615] 根据实例248合成。获得作为橙色固体(FA盐)的标题化合物。1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ=7.58(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.23(s,1H),7.02-6.96(m,2H),5.34-5.16(m,1H),4.33(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),3.99-3.91(m,1H),3.89-3.84(m,1H),

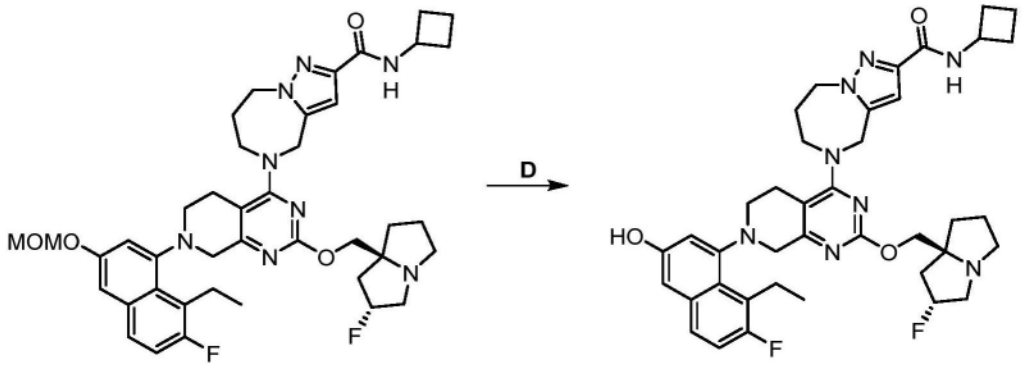
3.79-3.69(m,2H),3.63-3.58(m,1H),3.29-3.17(m,3H),3.14-2.97(m,4H),2.87-2.76(m,1H),2.70-2.65(m,1H),2.11-1.91(m,4H),1.87-1.65(m,4H),1.01-0.97(m,3H);19F NMR(377MHz,二甲基亚砜-d6+氧化氘-d2)δ=-121.356,-171.962;LCMS(ESI,M+1):m/z=608.3。

实例378



N-环丁基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺





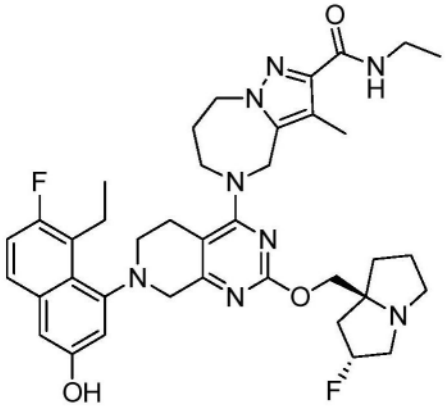
[0616] 步骤A.2-(环丁基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(150mg,1.0当量)和环丁胺(75.8mg,2.0当量)在DCM(2mL)中的混合物中加入HATU(304mg,1.5当量)和N,N-二乙基丙-2-胺(276mg,4.0当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并且用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(75.0mg,41%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=335.1。

[0617] 步骤B.N-环丁基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向2-(环丁基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(80.0mg,1.0当量)在MeCN(1mL)中的混合物中加入HCl·二噁烷(4M,1.0mL,17当量)。将反

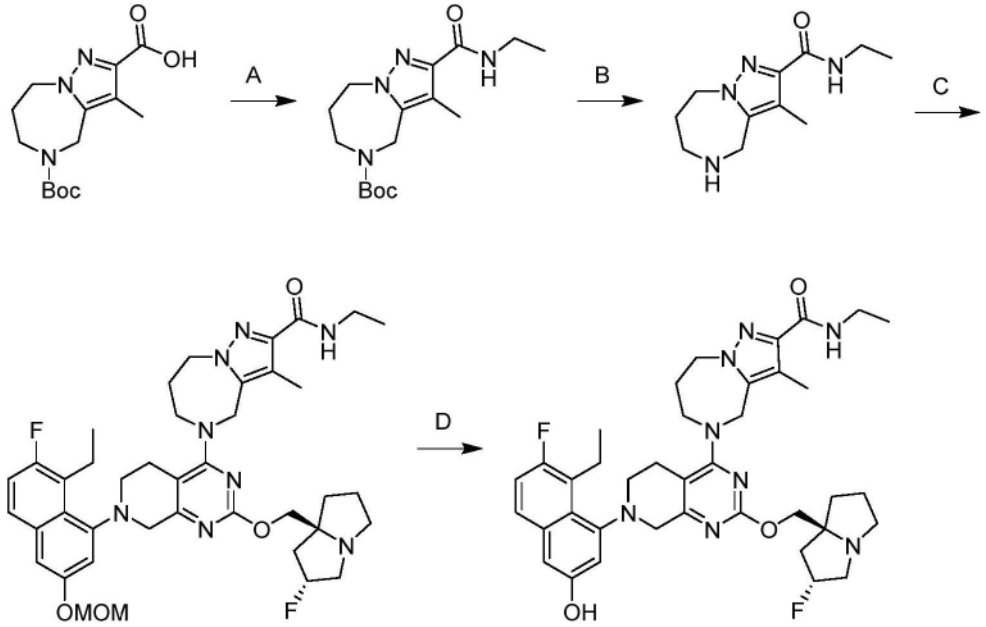
应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物真空浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(49.0mg,69%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=235.1。

[0618] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.53(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.16(t,J=9.2Hz,1H),7.03-6.96(m,2H),6.71(s,1H),5.42-5.24(m,1H),5.02-4.94(m,1H),4.83(br d,J=2.0Hz,1H),4.62-4.45(m,3H),4.2-4.01(m,5H),3.71-3.63(m,1H),3.60-3.51(m,1H),3.47-3.34(m,4H),3.28-3.14(m,3H),3.09(dt,J=5.6,9.6Hz,1H),2.75(br d,J=14.2Hz,1H),2.43-2.18(m,5H),2.17-1.93(m,6H),1.92-1.71(m,3H),1.13(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=713.4

实例379



N-乙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



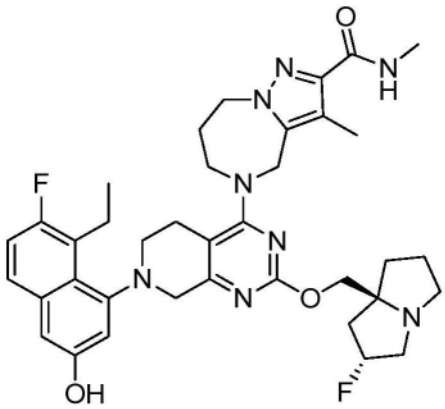
[0619] 步骤A.2-(乙基氨基甲酰基)-3-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向乙胺(2M,271μL,2.0当量)和5-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(80.0mg,1.0当量)在DMF(2mL)中的混合

物中加入HATU(206mg,2.0当量)和N,N-二乙基丙-2-胺(105mg,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为棕色固体的标题化合物(85.0mg,97%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=7.89(br d,J=5.2Hz,1H),4.44-4.35(m,4H),3.65(br s,2H),3.25-3.15(m,2H),2.19(s,3H),1.75(br s,2H),1.36(s,9H),1.06(t,J=7.2Hz,3H)。

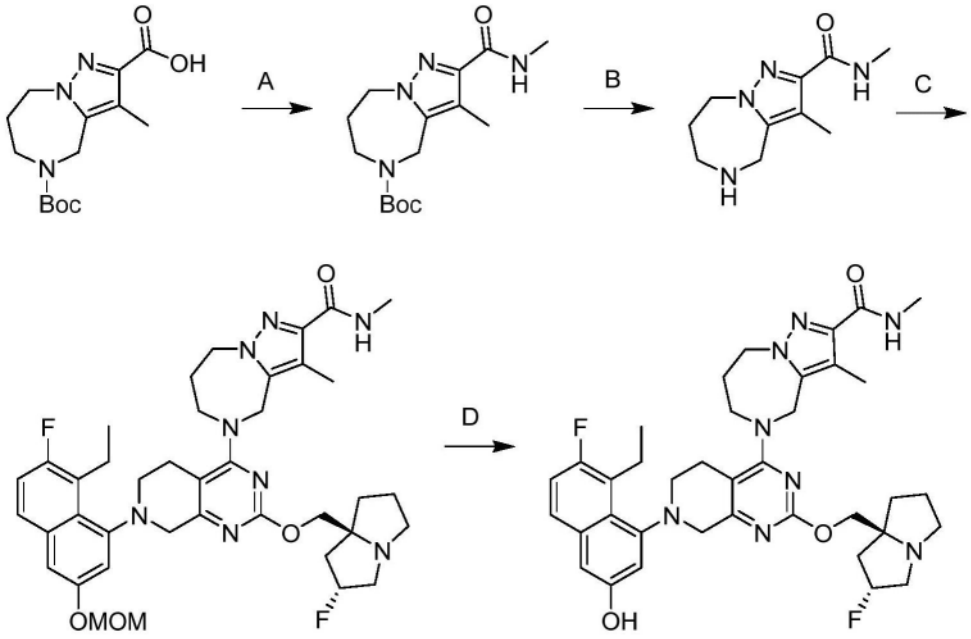
[0620] 步骤B.N-乙基-3-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向2-(乙基氨基甲酰基)-3-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(90.0mg,1.0当量)在ACN(0.5mL)中的混合物中加入HCl·二噁烷(4M,1.05mL,15当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(70mg,粗品,HCl)。

[0621] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为橙色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.54-7.47(m,1H),7.18-7.11(m,1H),6.99-6.91(m,2H),5.42-5.22(m,1H),4.96-4.88(m,1H),4.74-4.65(m,1H),4.54-4.35(m,2H),4.14-4.02(m,4H),4.01-3.90(m,1H),3.69-3.61(m,1H),3.54-3.46(m,1H),3.46-3.32(m,6H),3.27-3.02(m,4H),2.75-2.66(m,1H),2.40-2.29(m,4H),2.29-2.19(m,2H),2.18-1.98(m,4H),1.96-1.81(m,1H),1.22-1.15(m,3H),1.13-1.06(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=-123.052,-173.651;LCMS(ESI,M+1):m/z=701.4。

实例380

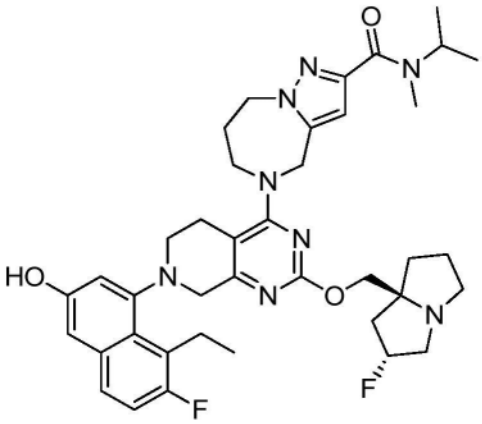


5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,3-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

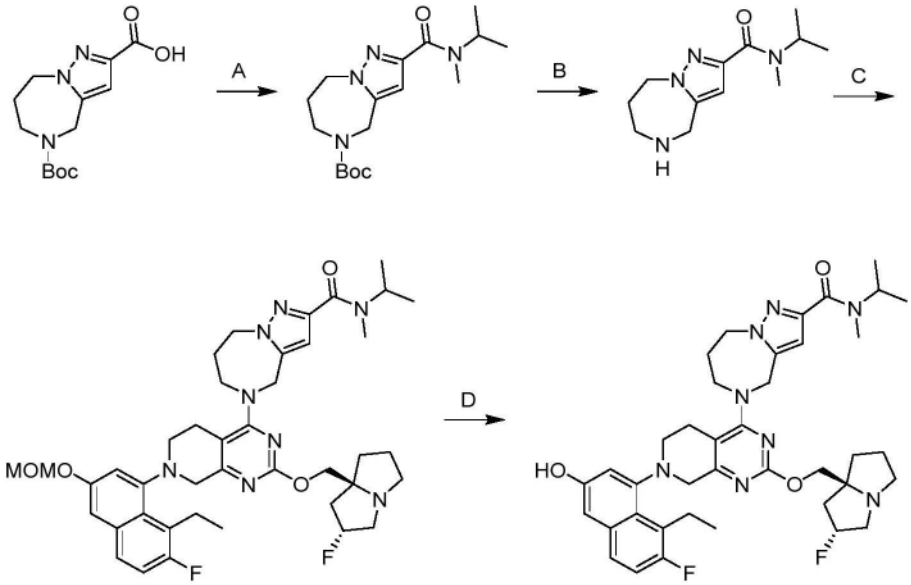


[0622] 根据实例379合成。获得作为橙色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝7.54-7.48(m,1H),7.18-7.10(m,1H),6.99-6.93(m,2H),5.44-5.25(m,1H),4.96-4.88(m,1H),4.74-4.67(m,1H),4.53-4.45(m,1H),4.44-4.35(m,1H),4.19-4.10(m,2H),4.09-4.04(m,2H),4.00-3.91(m,1H),3.69-3.61(m,1H),3.54-3.47(m,1H),3.46-3.35(m,4H),3.14(br dd,J＝10.8,18.8Hz,4H),2.82(br s,3H),2.74-2.67(m,1H),2.41-2.29(m,4H),2.29-2.18(m,2H),2.16-2.00(m,4H),1.96-1.82(m,1H),1.14-1.05(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝-123.044,-173.688;LCMS(ESI,M+1):m/z＝687.6。

实例381

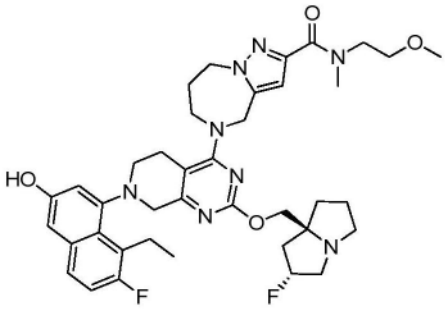


5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-异丙基-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

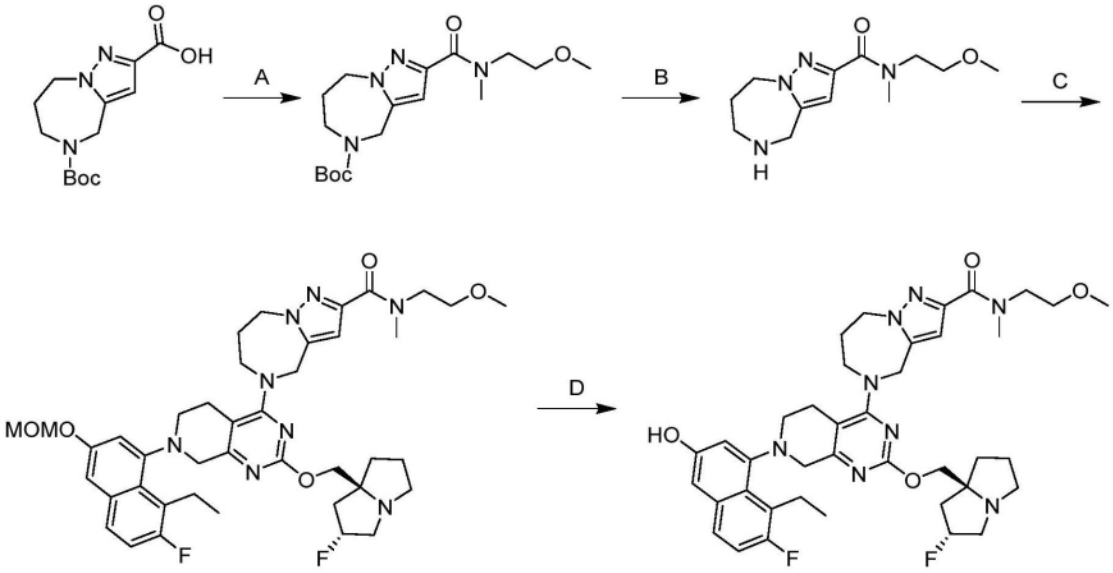


[0623] 根据实例378合成。获得作为橙色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.97(s,2H),6.60-6.53(m,1H),5.43-5.25(m,1H),5.04-4.96(m,1H),4.85-4.73(m,2H),4.59-4.47(m,2H),4.26-4.11(m,3H),4.09-3.98(m,2H),3.71-3.62(m,1H),3.57-3.50(m,1H),3.48-3.32(m,5H),3.28-3.05(m,5H),2.92(s,1H),2.73(br d,J=14.4Hz,1H),2.41-2.22(m,3H),2.21-2.12(m,1H),2.10-2.00(m,3H),1.97-1.88(m,1H),1.25-1.17(m,6H),1.10(br t,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=715.6。

实例382

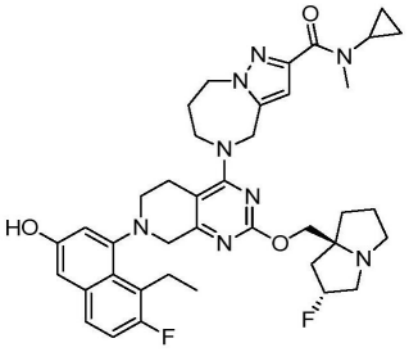


5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

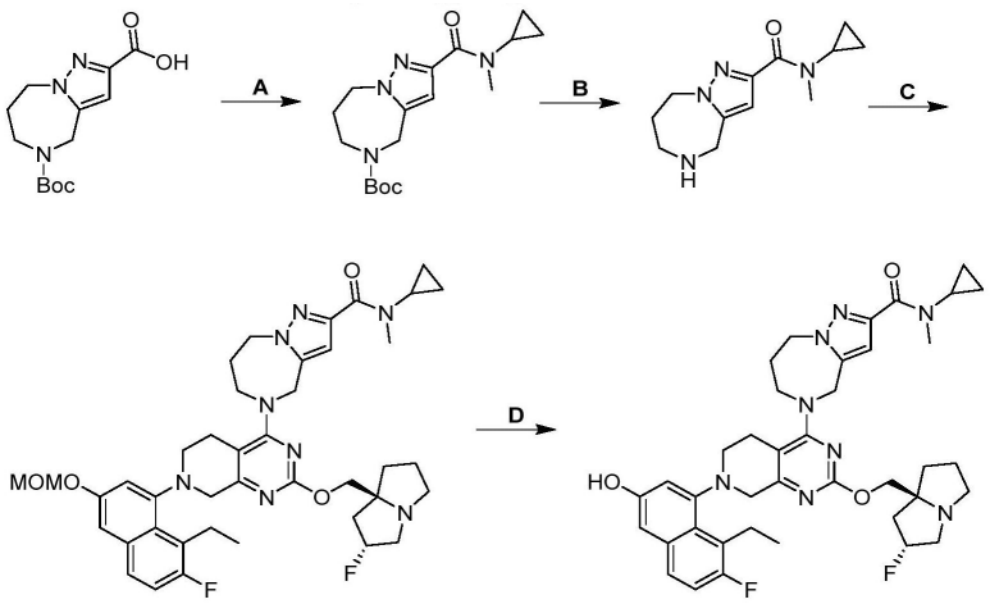


[0624] 根据实例378合成。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.97(s,2H),6.66-6.61(m,1H),5.54-5.36(m,1H),5.00-4.89(m,2H),4.60-4.45(m,2H),4.39-4.24(m,2H),4.22-4.02(m,3H),4.00-3.91(m,1H),3.75-3.49(m,8H),3.36(s,5H),3.30-3.24(m,3H),3.23-3.07(m,3H),2.74(br d,J=14.4Hz,1H),2.60-2.38(m,2H),2.35-2.14(m,4H),2.13-1.98(m,2H),1.10(br t,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=731.5。

实例383

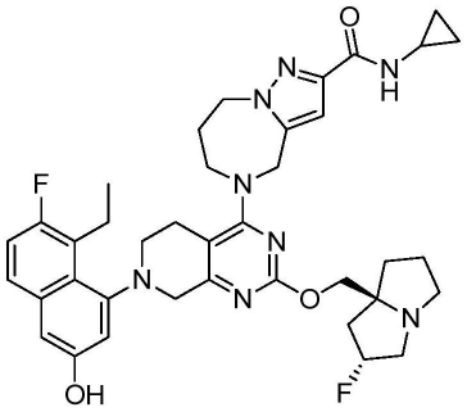


N-环丙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

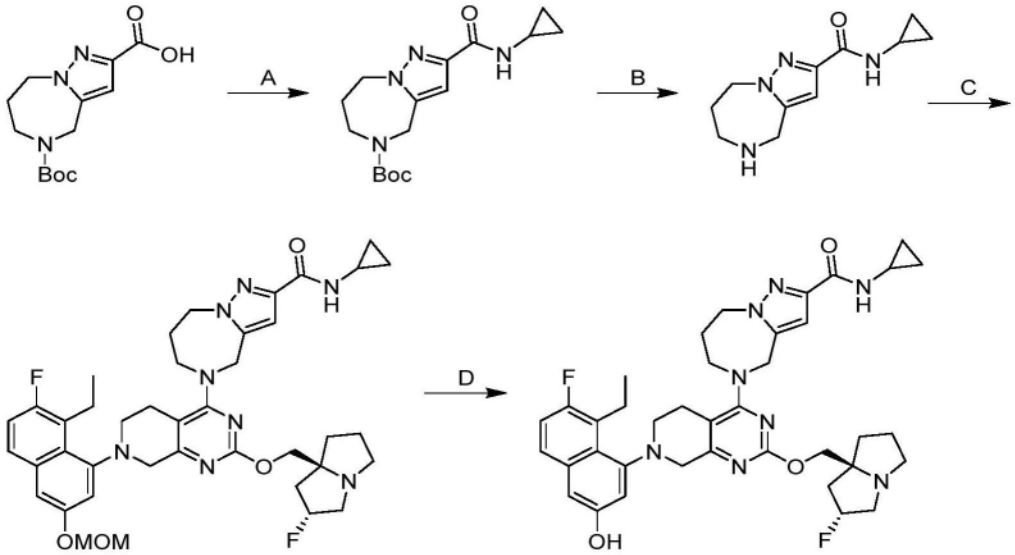


[0625] 根据实例378合成。获得作为黄色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.2,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.96(s,2H),6.56(s,1H),5.39-5.14(m,1H),5.01(br d,J=16.6Hz,1H),4.81(br s,1H),4.54(br s,2H),4.24-4.14(m,1H),4.12-3.92(m,4H),3.74-3.61(m,1H),3.52(br d,J=5.2Hz,1H),3.39(br s,2H),3.28-2.92(m,10H),2.71(br d,J=13.2Hz,1H),2.38-2.17(m,2H),2.15-2.01(m,3H),2.00-1.78(m,3H),1.10(br t,J=7.2Hz,3H),0.92-0.32(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=713.5。

实例384

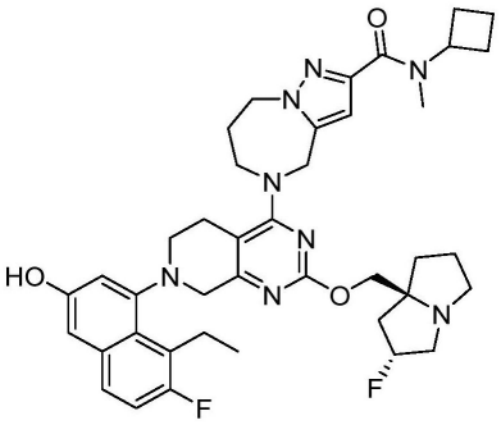


N-环丙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

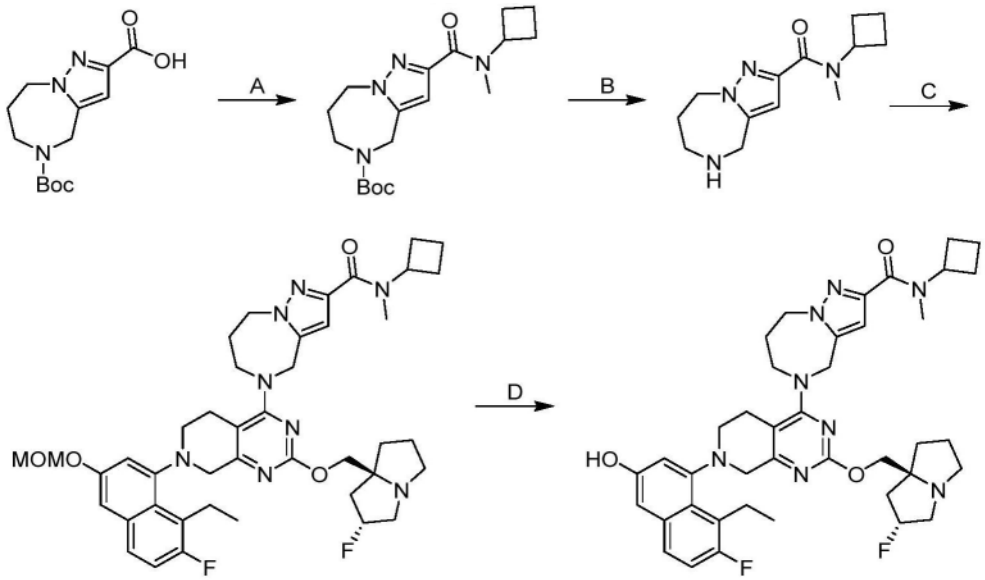


[0626] 根据实例378合成。获得作为黄色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝7.50-7.46(m,1H),7.14-7.10(m,1H),6.96(s,2H),6.69(d,J＝1.2Hz,1H),5.30-5.17(m,1H),4.96-4.91(m,1H),4.79-4.75(m,1H),4.51-4.47(m,2H),4.18-4.08(m,2H),4.04-3.92(m,3H),3.63(br d,J＝17.6Hz,1H),3.49-3.46(m,1H),3.43-3.40(m,2H),3.25-3.07(m,5H),2.99-2.93(m,1H),2.80-2.74(m,1H),2.66(br d,J＝14.4Hz,1H),2.33-2.02(m,5H),1.96-1.79(m,3H),1.10(t,J＝7.2Hz,3H),0.78-0.76(m,2H),0.63-0.56(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝699.4。

实例385

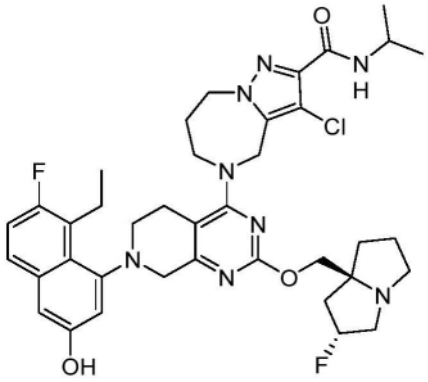


N-环丁基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

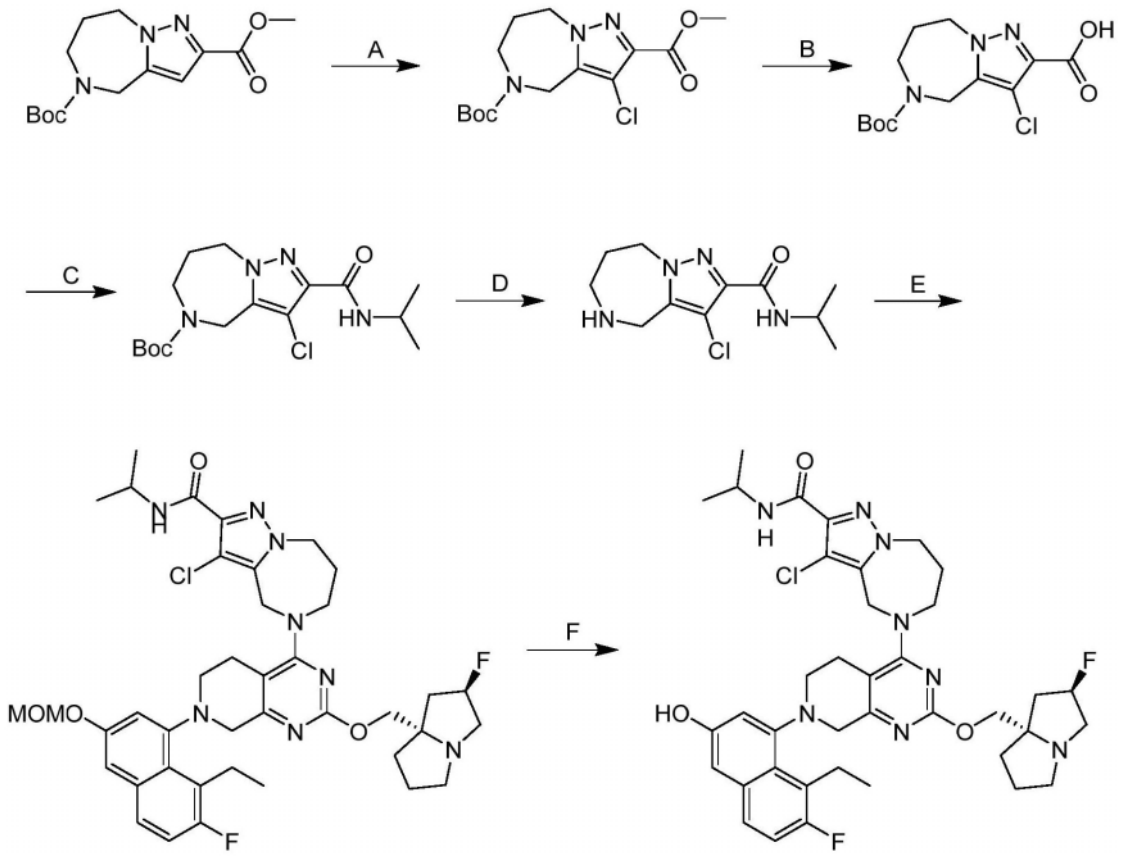


[0627] 根据实例378合成。获得作为橙色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.53(s,1H),7.51(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.4Hz,1H),6.97(s,2H),6.70-6.48(m,1H),5.40-5.22(m,1H),5.06-4.88(m,2H),4.61-4.47(m,2H),4.24-4.14(m,2H),4.13-4.00(m,3H),3.67(br d,J=17.8Hz,1H),3.54(br d,J=10.0Hz,1H),3.44-3.32(m,4H),3.28-3.13(m,4H),3.12-2.98(m,3H),2.73(br d,J=13.2Hz,1H),2.40-2.17(m,6H),2.16-1.48(m,9H),1.10(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=727.5。

实例386



3-氯-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-异丙基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



[0628] 步骤A.3-氯-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯:在0℃下向7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(8.00g,1.0当量)在DMF(80mL)中的溶液中加入NCS(5.43g,1.5当量)。将反应在55℃下搅拌1小时。将混合物用H_2O(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用$NaHCO_3$水溶液(3×50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(9.00g,96%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=329.9。

[0629] 步骤B.5-(叔丁氧基羰基)-3-氯-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸:向3-氯-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(8.50g,1.0当量)在THF(60mL)和H_2O(20mL)中的溶液中加入NaOH(10.3g,10当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物用HCl(2M)调节至pH=4并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(8.40g,96%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=316.0。

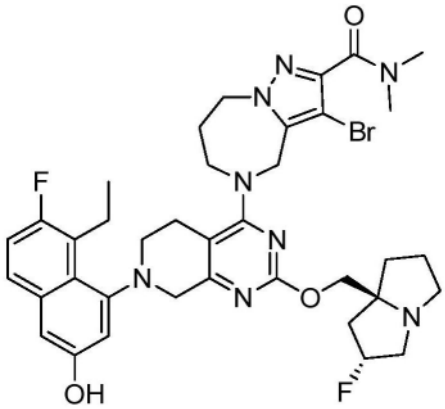
[0630] 步骤C.3-氯-2-(异丙基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-3-氯-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(5.00g,1.0当量)和丙-2-胺(1.87g,2.0当量)在DMF(50mL)中的溶液中加入HATU(9.03g,1.5当量)和N,N-二乙基丙-2-胺(6.14g,3.0当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物过滤并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为粉红色固体的标题化合物(4.70g,82%产率)。

[0631] 步骤D.3-氯-N-异丙基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:将3-氯-2-(异丙基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(2.5g,1.0当量)在HCl·二噁烷(4M,12.5mL,7.1当量)中的溶液在20℃下搅拌

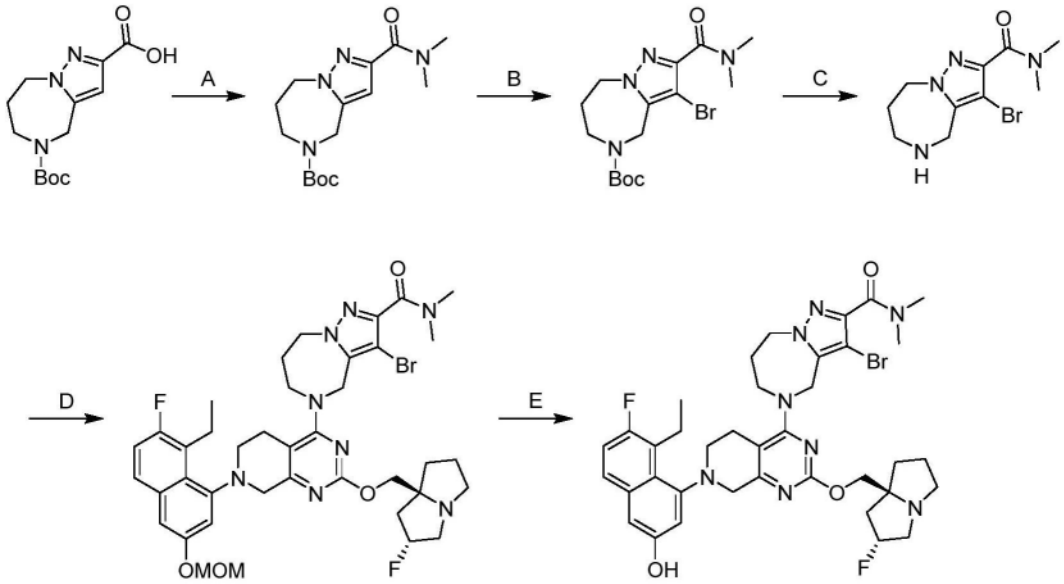
0.5小时。将混合物浓缩,以得到残余物。将残余物的pH用在MeOH(30mL)中的Na_2CO_3调节至8。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 250×70mm×10μm;流动相:[水($NH_3 \cdot H_2O$)-ACN];B%:9%-30%,15min)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.70g,93%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=257.3。

[0632] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.35(ddd,J=3.2,5.6,9.2Hz,1H),7.06(t,J=9.2Hz,1H),6.89(d,J=1.6Hz,1H),6.85(dd,J=2.4,4.8Hz,1H),6.59(d,J=8.0Hz,1H),5.32-5.13(m,1H),4.65(br d,J=5.2Hz,2H),4.47-4.38(m,1H),4.37-4.19(m,2H),4.15-4.05(m,2H),4.03-3.96(m,1H),3.91-3.75(m,2H),3.63(br dd,J=6.4,18.0Hz,1H),3.35-3.24(m,4H),3.23-3.03(m,3H),3.01-2.89(m,2H),2.46(br dd,J=11.2,14.0Hz,1H),2.33-2.20(m,2H),2.20-2.12(m,2H),2.11-2.04(m,1H),1.96-1.80(m,3H),1.25(d,J=6.4Hz,6H),1.06(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=735.4

实例387



3-溴-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



[0633] 步骤A.2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5

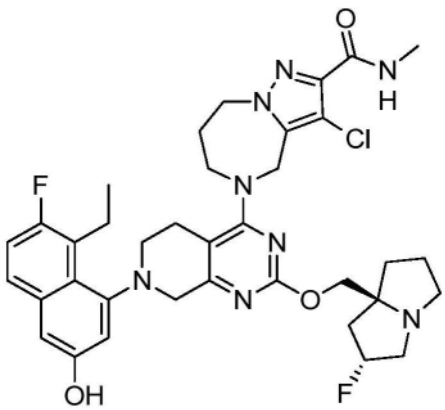
(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(3.00g,1.0当量)和二甲胺(2M,16.0mL,3.0当量)在DMF(30mL)中的溶液中加入HATU(6.08g,1.5当量)和N,N-二乙基丙-2-胺(4.13g,3.0当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(2×40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并用柱色谱法(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=1/0至10/1)纯化。将馏分(cut fraction)过滤并减压浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(3.20g,96%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=309.0。

[0634] 步骤B.3-溴-2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(3.20g,1.0当量)在DMF(32mL)中的溶液中加入NBS(2.77g,1.5当量)。将反应在60℃下搅拌1小时。将混合物用水(80mL)稀释并用EtOAc(2×40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并用柱色谱法(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=1/0至10/1)纯化。将馏分(cut fraction)过滤并减压浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(3.90g,97%产率);LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=386.9,388.9。

[0635] 步骤C.3-溴-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向3-溴-2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(3.90g,1.0当量)在乙腈(20mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,39.0mL,15当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。向混合物中加入碳酸钾饱和水溶液以调节pH>8。将混合物用二氯甲烷(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(2.30g,80%产率)。

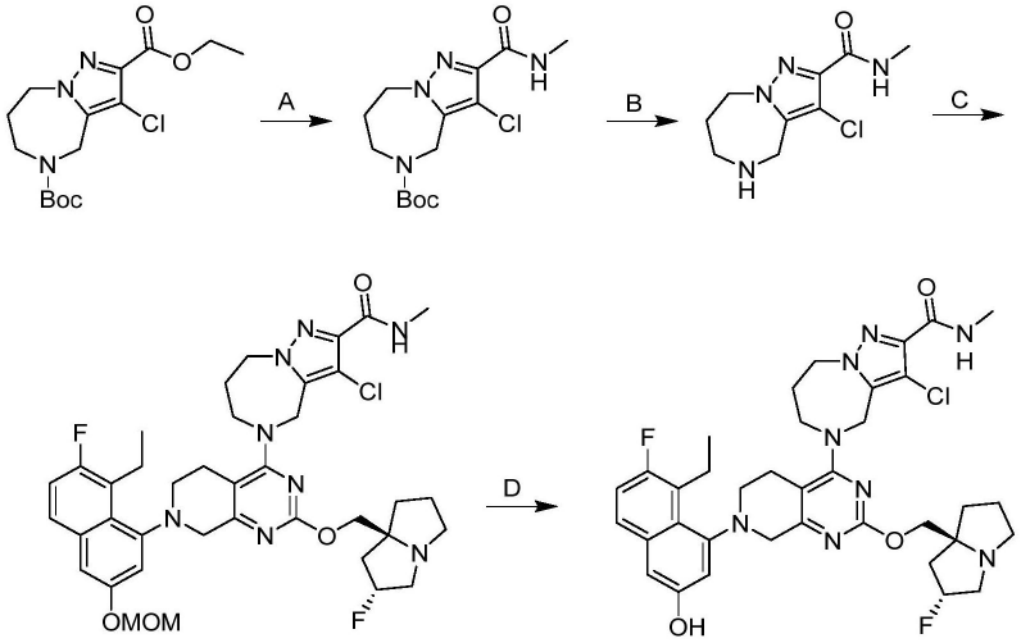
[0636] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为灰白色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.49(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.13(t,J=9.6Hz,1H),7.00-6.80(m,2H),5.36-5.13(m,1H),5.00-4.90(m,1H),4.76(dd,J=7.2,16.6Hz,1H),4.56-4.37(m,2H),4.14-3.97(m,4H),3.92(ddd,J=4.4,9.2,13.6Hz,1H),3.67(br dd,J=5.2,18.0Hz,1H),3.50-3.36(m,3H),3.29-3.01(m,11H),3.00-2.92(m,1H),2.66(br d,J=15.2Hz,1H),2.40-2.02(m,5H),1.99-1.77(m,3H),1.10(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=765.2,767.2。

实例388



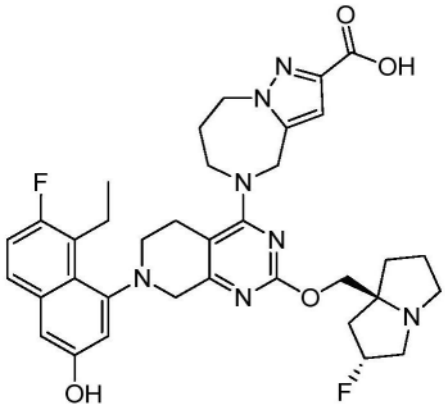
3-氯-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-

吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

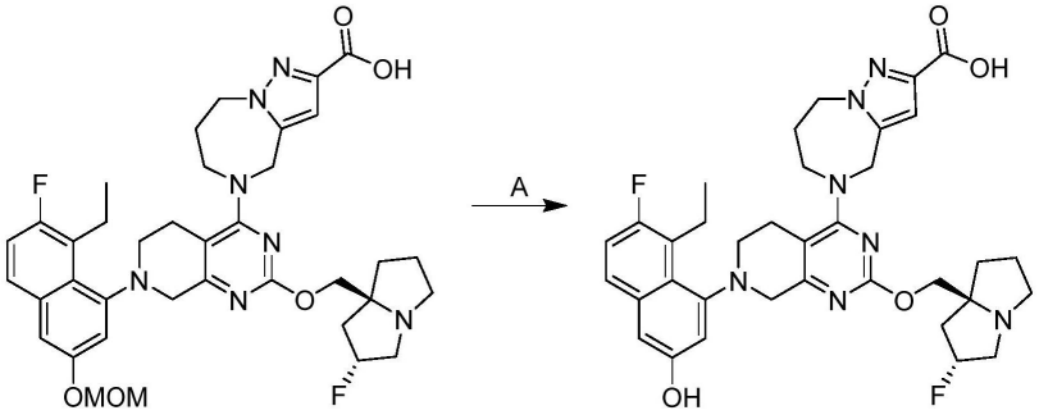


[0637] 根据实例367步骤B-E合成。获得作为橙色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.38(ddd,J=2.4,6.0,8.8Hz,1H),7.07(t,J=9.2Hz,1H),6.95-6.86(m,2H),6.81(t,J=5.2Hz,1H),5.40-5.17(m,1H),4.71-4.56(m,2H),4.46-4.27(m,2H),4.24-4.00(m,3H),3.88-3.72(m,3H),3.52-3.36(m,2H),3.36-3.27(m,3H),3.26(br s,1H),3.02(br dd,J=4.8,9.2Hz,2H),2.98-2.87(m,4H),2.50-2.30(m,2H),2.29-2.09(m,4H),2.05-1.83(m,3H),1.07(t,J=7.2Hz,3H);^{19}F NMR(400MHz,氯仿-d)δ=-120.898,-172.435;LCMS(ESI,M+1):m/z=707.6。

实例389

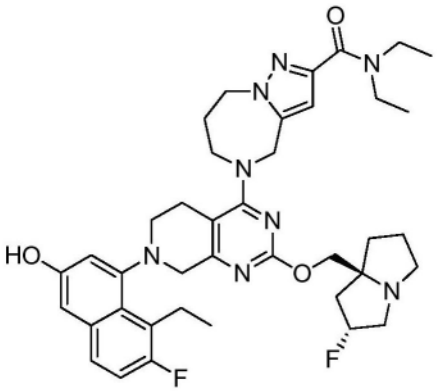


5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸

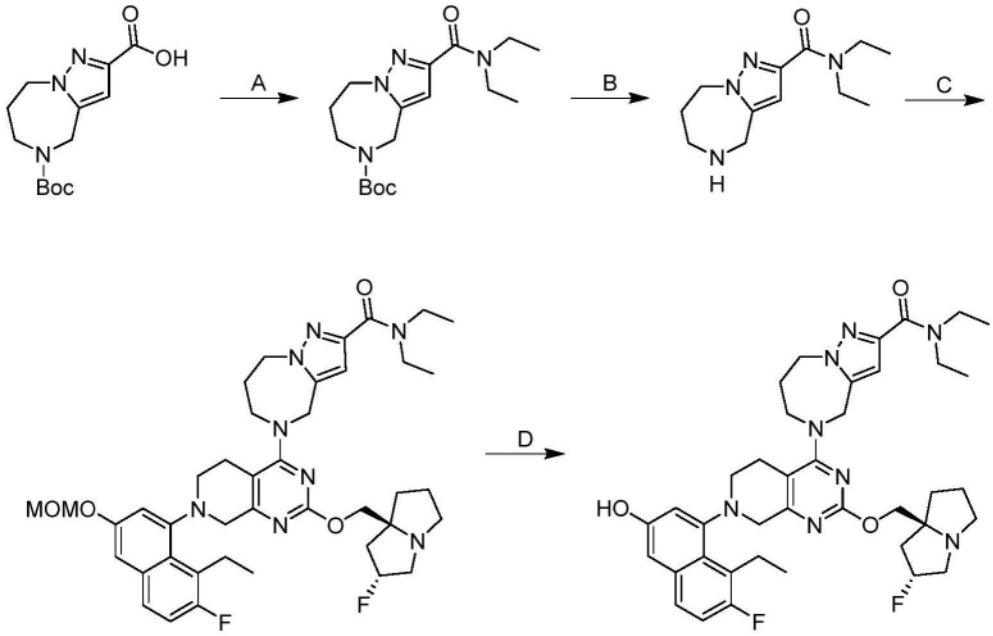


[0638] 步骤A.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸:将5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(90.0mg,1.0当量)在HCl/MeOH(4M,23当量)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。将混合物在真空下浓缩。将残余物的pH通过$NaHCO_3$溶液调节至8。将混合物用EtOAc(2×5mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并用制备型HPLC柱:Phenomenex C18 150*25mm*10um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:20%-50%,8min纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(12mg,14%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.61(s,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.97(s,2H),6.65(br d,J=2.8Hz,1H),5.64-5.41(m,1H),4.92(br d,J=4.4Hz,1H),4.81(br s,1H),4.55-4.25(m,4H),4.16-3.99(m,3H),3.88-3.63(m,4H),3.55(br d,J=9.2Hz,1H),3.42-3.33(m,3H),3.26-3.14(m,2H),2.80-2.45(m,3H),2.43-2.33(m,1H),2.32-2.19(m,3H),2.18-1.94(m,2H),1.10(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=660.2

实例390

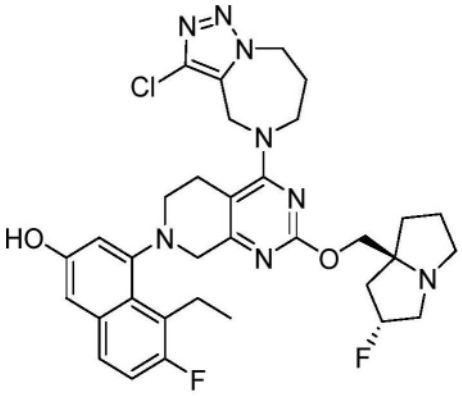


N,N-二乙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

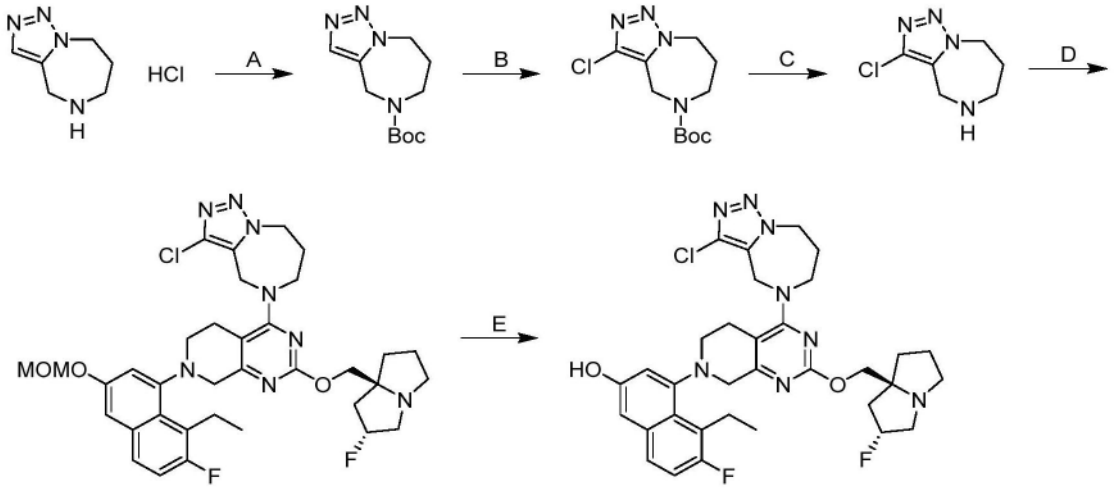


根据实例378合成。获得作为橙色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.56-7.47(m,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.97(s,2H),6.59(d,J=3.2Hz,1H),5.47-5.29(m,1H),5.02-4.94(m,1H),4.88(br d,J=8.4Hz,1H),4.56-4.49(m,2H),4.21(s,3H),4.03(s,2H),3.75-3.64(m,3H),3.51(br d,J=7.2Hz,6H),3.43-3.34(m,2H),3.28-3.13(m,3H),2.74(br d,J=14.0Hz,1H),2.50-2.35(m,1H),2.35-2.25(m,2H),2.25-2.17(m,1H),2.16-2.08(m,2H),2.07(br s,2H),1.22(t,J=7.2Hz,6H),1.10(br d,J=2.4Hz,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z=715.3。

实例391



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



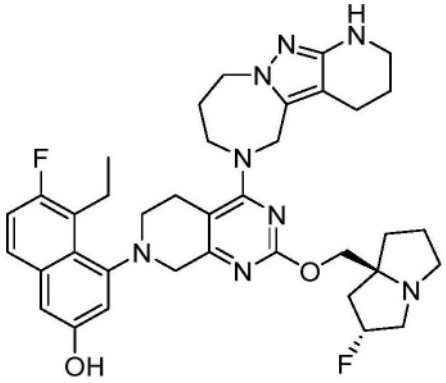
[0639] 步骤A.7,8-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5,6,7,8-四氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓(1.00g,1.0当量,HCl)在叔丁氧基羰基叔丁基碳酸酯(10mL)中的溶液中加入DMAP(770mg,1.1当量)。将混合物在80℃下搅拌12小时。将混合物浓缩,用水(10mL)稀释,并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.0g,73%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.65-7.47(m,1H),4.68-4.62(m,2H),4.60-4.48(m,2H),3.80-3.72(m,2H),2.00-1.93(m,2H),1.40(s,9H)LCMS(ESI,M+1):m/z=239.1。

[0640] 步骤B.3-氯-7,8-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向7,8-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(950mg,1.0当量)在MeCN(10mL)中的溶液中加入NCS(639mg,1.2当量)。将反应在60℃下搅拌3小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并且用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(700mg,64%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.67-4.59(m,2H),4.58-4.51(m,2H),3.81-3.72(m,2H),2.03-1.97(m,2H),1.44(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=273.0。

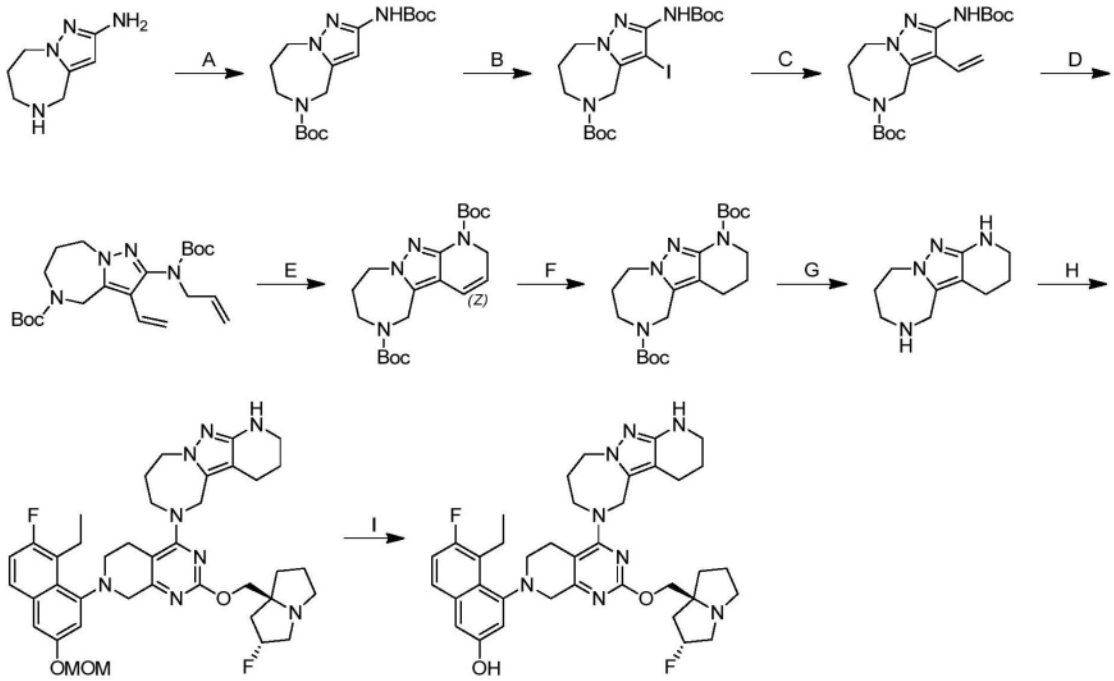
[0641] 步骤C.3-氯-5,6,7,8-四氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓:向3-氯-7,8-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(700mg,1.0当量)在MeOH(4mL,)中的溶液中加入HCl/二噁烷(8mL)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并且与$NaHCO_3$(258mg)在MeOH(5mL)中在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤并减压浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(480mg,90%产率)。

[0642] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.55-7.47(m,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.97(br d,J=2.4Hz,2H),5.53-5.31(m,1H),4.89(br s,2H),4.79-4.59(m,2H),4.25(dd,J=5.6,11.2Hz,1H),4.18-4.03(m,4H),3.74-3.64(m,1H),3.60-3.48(m,4H),3.42-3.35(m,2H),3.28-3.14(m,3H),2.71(br d,J=14.4Hz,1H),2.42(br s,3H),2.23-2.09(m,4H),1.99(br d,J=2.5Hz,1H),1.10(t,J=7.3Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=651.3。

实例392



5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(3,4,8,9-四氢-1H-吡啶并[2',3':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-6(2H,5H,7H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-酚



[0643] 步骤A.2-(叔丁氧基羰基氨基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯:向含有5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(2.0g,1.0当量)的烧瓶中加入(Boc)$_2$O(19.0g,20mL)。将混合物在60℃下搅拌3小时。将粗产物用石油醚(50mL)在25℃下研磨30分钟。将反应过滤并浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(4.0g,86%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=353.2。

[0644] 步骤B.2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-碘-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯:向2-(叔丁氧基羰基氨基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(3.80g,1.0当量)在CH_3COOH(40mL)中的溶液中加入NIS(4.85g,2.0当量)。将混合物在80℃下搅拌1小时。在0℃下将反应用饱和$NaHCO_3$溶液(500mL)淬灭。将反应用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并用制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(4.0g,78%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=479.1。

[0645] 步骤C.2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-乙烯基-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二

氮杂卓-5-甲酸叔丁酯:向2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-碘-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(2.40g,1.0当量)在二噁烷(24mL)和H_2O(2.4mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl_2(183.57mg,0.05当量)、钾;乙烯基(三氟)硼氢化物(2.69g,4.0当量)、和Cs_2CO_3(8.17g,5.0当量)。将混合物在90℃下在N_2下搅拌12小时。将混合物倒入水(20mL)中并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并且通过硅胶色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(1.3g,68%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=379.3。

[0646] 步骤D.2-(烯丙基(叔丁氧基羰基)氨基)-3-乙烯基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在25℃下向2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-乙烯基-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(1.3g,1.0当量)在THF(13mL)中的溶液中缓慢加入NaH(412mg,60%纯度,3.0当量)持续1小时。然后加入3-溴丙-1-烯(2.08g,5.0当量)。将反应在25℃下搅拌11小时。将混合物倒入水(4mL)中并过滤。将滤液用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并用制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(1.30g,89%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=419.3。

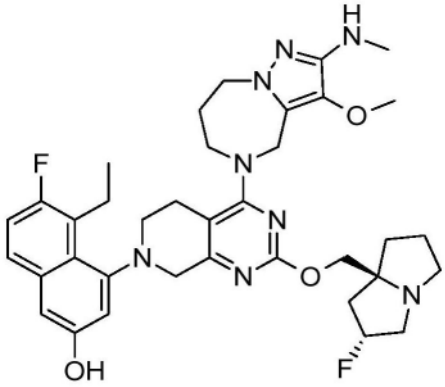
[0647] 步骤E.5,7,8,9-四氢-1H-吡啶并[2',3':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-1,6(2H)-二甲酸二叔丁酯:向2-(烯丙基(叔丁氧基羰基)氨基)-3-乙烯基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(2.2g,1.0当量)在DCM(110mL)中的溶液中加入苯亚甲基-[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)咪唑烷-2-亚基]-二氯-钌;三环己基磷烷(892mg,0.2当量)。将混合物在45℃下搅拌12小时。将混合物倒入水(60mL)中并过滤。将滤液用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(417mg,20%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.43-6.23(m,1H),5.51(s,1H),4.51-4.28(m,5H),4.13(s,1H),3.68(s,2H),2.05(d,J=4.4Hz,2H),1.89(s,2H),1.57-1.34(m,18H);LCMS(ESI,M+1):m/z=391.2。

[0648] 步骤F.3,4,5,7,8,9-六氢-1H-吡啶并[2',3':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-1,6(2H)-二甲酸二叔丁酯:在N_2气氛下向5,7,8,9-四氢-1H-吡啶并[2',3':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-1,6(2H)-二甲酸二叔丁酯(400mg,1.0当量)在MeOH(4mL)中的溶液中加入Pd/C(40mg,10%纯度)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃下搅拌12小时。将反应过滤,浓缩,并且用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(289mg,72%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=4.44-4.37(m,2H),4.34-4.24(m,2H),3.72(d,J=3.2Hz,4H),2.63-2.54(m,2H),1.92-1.81(m,4H),1.54(s,9H),1.43(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=393.3。

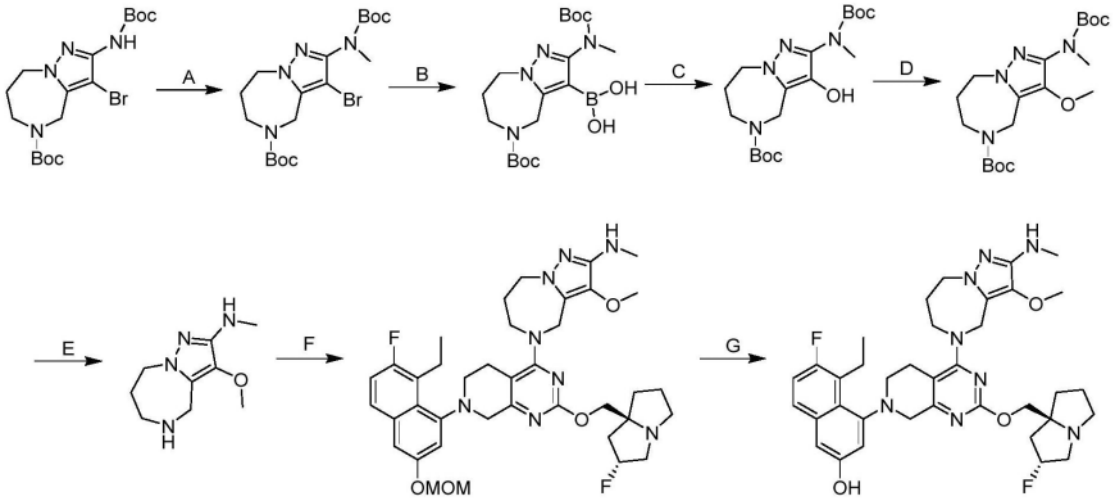
[0649] 步骤G.2,3,4,5,6,7,8,9-八氢-1H-吡啶并[2',3':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓:在0℃下向3,4,5,7,8,9-六氢-1H-吡啶并[2',3':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-1,6(2H)-二甲酸二叔丁酯(110mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的溶液中加入HCl·MeOH(4M,5mL)。将混合物在25℃下搅拌1小时。在0℃下将反应通过添加饱和$NaHCO_3$溶液(4mL)淬灭。将反应用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(50.0mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=193.0。

[0650] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为粉红色固体的标题化合物。^{1}H NMR (400MHz,甲醇-d_4)δ=7.52-7.49(m,1H),7.15(t,J=9.4Hz,1H),6.95(s,2H),5.37-5.15(m,1H),4.61-4.56(m,1H),4.21(t,J=5.2Hz,2H),4.16-3.98(m,4H),3.91-3.82(m,1H),3.69(d,J=18.0Hz,1H),3.57-3.34(m,4H),3.28-3.10(m,7H),2.99-2.96(m,1H),2.73-2.65(m,1H),2.62-2.42(m,2H),2.30-2.17(m,2H),2.17-2.03(m,3H),2.00-1.74(m,5H),1.10(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=671.3。

实例393



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



[0651] 步骤A.3-溴-2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下向3-溴-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(3.30g,1.0当量)在THF(40mL)中的溶液中加入NaH(749mg,60%纯度,2.0当量)。添加后,将混合物在0℃下搅拌0.5小时,并且然后在0℃下逐滴加入MeI(6.65g,5.0当量)。将所得混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物用水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10/1至1/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.9g,55%产率);LCMS(ESI,M-77):m/z=367.3。

[0652] 步骤B.(5-(叔丁氧基羰基)-2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-5,6,7,8-四氢-4H-

吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-基)硼酸:在-78℃下,向3-溴-2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(200mg,1.0当量)在THF(2mL)中的溶液中逐滴加入n-BuLi(2.5M,2.0当量)。将混合物在-78℃下搅拌1小时。然后将$B(OMe)_3$(233mg,5.0当量)加入到混合物中并在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,通过反相快速色谱法[水(0.1% FA)/乙腈]纯化。将所希望的级分用固体$NaHCO_3$中和,浓缩,并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(173mg,78%产率);LCMS(ESI,M+23):m/z=433.2。

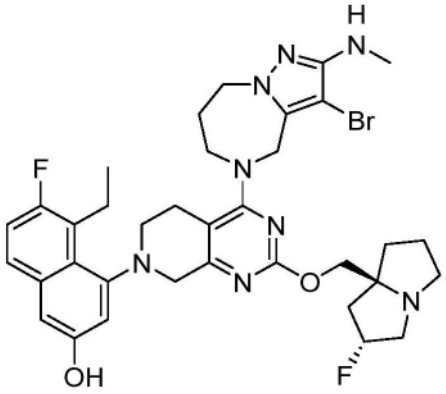
[0653] 步骤C.2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-3-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向(5-(叔丁氧基羰基)-2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-基)硼酸(260mg,1.0当量)在THF(10mL)中的溶液中加入H_2O_2(4.77g,30%纯度,71当量)。将反应在50℃下搅拌16小时。将混合物用Na_2SO_3(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[水(0.1% FA)/乙腈]纯化。收集所希望的级分,用固体$NaHCO_3$中和,浓缩,并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(90.0mg,39%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=383.1。

[0654] 步骤D.2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-3-甲氧基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下向2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]-3-羟基-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(80.0mg,1.0当量)在THF(1mL)中的溶液中加入NaH(16.7mg,60%纯度,2.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时,并且然后在0℃下逐滴加入MeI(148mg,5.0当量)。将所得混合物在20℃下搅拌2小时。将反应用水(15mL)淬灭并用EtOAc(5mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过反相快速色谱法[水(0.1% FA)/乙腈]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(70.0mg,83%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=397.3。

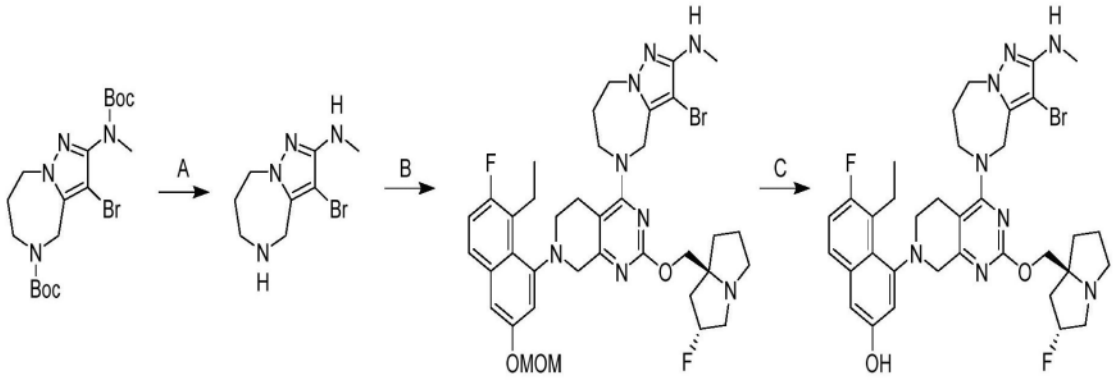
[0655] 步骤E.3-甲氧基-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:向2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]-3-甲氧基-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(60.0mg,1.0当量)在MeCN(0.5mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,1mL)。将反应在0℃下搅拌1小时。然后将混合物升温至20℃并搅拌2小时。将混合物浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(35mg,粗品,HCl)。

[0656] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为灰白色固体的标题化合物(FA盐)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.50(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.13(t,J=9.2Hz,1H),6.98-6.93(m,2H),5.40-5.20(m,1H),4.85-4.66(m,2H),4.23-3.96(m,7H),3.70-3.62(m,4H),3.52-3.44(m,1H),3.43-3.33(m,4H),3.30-3.23(m,2H),3.18-3.02(m,2H),2.79(s,3H),2.71(br d,J=15.0Hz,1H),2.40-2.10(m,4H),2.08-1.86(m,4H),1.11(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=675.5。

实例394



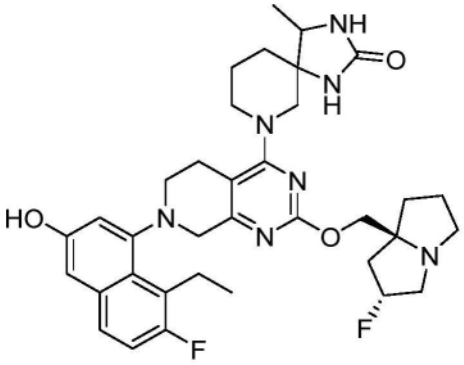
4-(4-(3-溴-2-(甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚



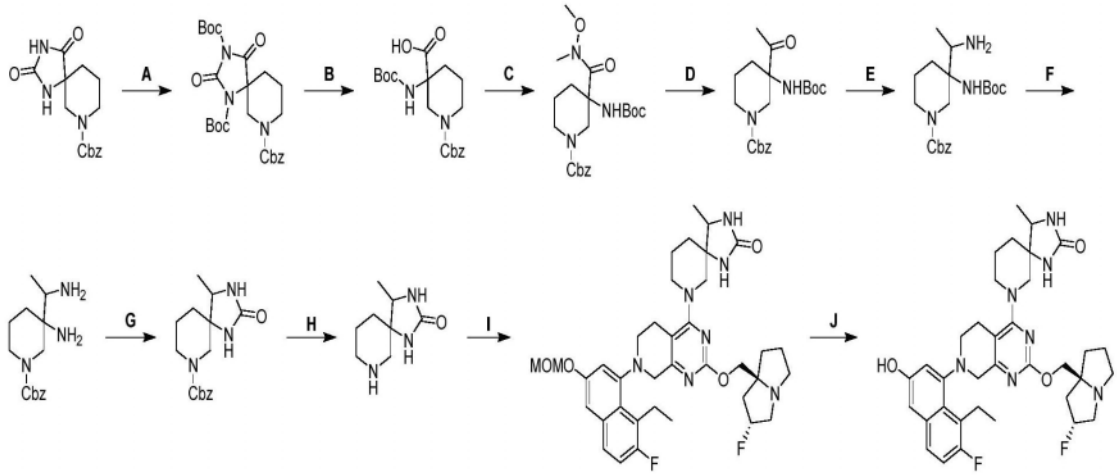
[0657] 步骤A.3-溴-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:向3-溴-2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(150mg,1.0当量)在MeCN(0.5mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,1mL)。将反应在0℃下搅拌1小时。将反应浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(80mg,粗品,HCl)。

[0658] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为灰白色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.50(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.00-6.93(m,2H),5.40-5.21(m,1H),4.79-4.63(m,2H),4.31-4.22(m,1H),4.22-4.04(m,4H),4.03-3.86(m,2H),3.66(d,J=17.6Hz,1H),3.48(br d,J=10.4Hz,1H),3.45-3.33(m,3H),3.29-3.21(m,2H),3.18-3.10(m,1H),3.05(dt,J=5.6,9.6Hz,1H),2.81(s,3H),2.74-2.63(m,1H),2.40-2.09(m,5H),2.07-1.82(m,3H),1.11(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=725.3。

实例395



7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-4-甲基-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸-2-酮



[0659] 步骤A.7-苄基1,3-二叔丁基2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-1,3,7-三甲酸酯:将2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯(9 g,1.0当量)、$(Boc)_2O$(25.9 g,4.0当量)、TEA(3.00 g,1.0当量)和DMAP(93.0mg,0.02当量)在DME(300mL)中的混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物浓缩,以得到黄色固体。将固体分散于异丙醚(100mL)中并且搅拌10分钟。将混合物过滤并将固体减压干燥,以得到作为白色固体的标题化合物(11.8 g,粗品);LCMS(ESI,M-55):m/z=504.3。

[0660] 步骤B.1-((苄氧基)羰基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-3-甲酸:在25℃下向7-苄基1,3-二叔丁基2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-1,3,7-三甲酸酯(13.5 g,1.0当量)在THF(135mL)中的溶液中加入LiOH·H_2O(在H_2O中1 M,215mL,8.0当量)。将混合物在25℃下搅拌16小时。低于5℃下将反应的pH用2N HCl调节至10。加入$(Boc)_2O$(20mL)并将混合物在25℃下搅拌60小时。将混合物用MBTE(2×100mL)萃取。低于5℃下将水相的pH用2N HCl调节至2-3。将混合物用乙酸乙酯(4×100mL)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到作为无色胶状物的标题化合物(5.0g,粗品);LCMS(ESI,M-55):m/z=323.1。

[0661] 步骤C.3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸苄酯:向1-((苄氧基)羰基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-3-甲酸(5.0g,1.0当量)和HATU(7.54g,1.5当量)在DMF(50mL)中的溶液中加入N,O-二甲基羟基胺(1.61g,1.2当量,HCl)和DIPEA(8.54g,5.0当量)。将混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物用H_2O(400mL)稀释并用乙酸乙酯(4×50mL)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,浓缩,并且用反相快速色谱法

[水(FA,0.1%)/乙腈=3/7]纯化,以得到作为浅黄色固体的标题化合物(2.4g,42%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=422.3。

[0662] 步骤D.3-乙酰基-3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯:在-10℃下向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸苄酯(2.2g,1.0当量)在THF(33mL)中的溶液中逐滴加入MeMgBr(3M,4.35mL,2.5当量)。将混合物在-10℃与15℃之间搅拌6小时。在0℃下将混合物用饱和水性NH_4Cl(20mL)和H_2O(40mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(4×30mL)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,浓缩,并且用反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈=1/1]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(0.48g,24%产率);LCMS(ESI,M-55):m/z=321.2。

[0663] 步骤E.3-(1-氨基乙基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯:在N_2气氛下向乙酸;氨(1.38g,15当量)在MeOH(9mL,)中的混合物中加入3-乙酰基-3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯(0.45g,1.0当量)。将混合物在40℃下搅拌0.5小时。加入$NaBH_3CN$(113mg,1.5当量),并将混合物在40℃下搅拌110小时。将混合物用饱和水性$NaHCO_3$(10mL)淬灭并且搅拌1小时。浓缩混合物。将残余物用H_2O(10mL)稀释并用乙酸乙酯(5×30mL)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,浓缩,并且用反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈=3/1]纯化,以得到作为浅黄色胶状物的标题化合物(0.32g,70%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=378.3。

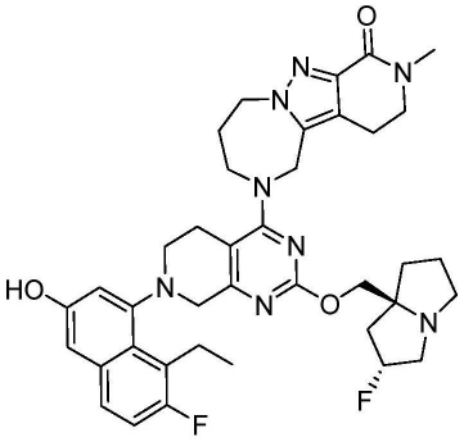
[0664] 步骤F.3-氨基-3-(1-氨基乙基)哌啶-1-甲酸苄酯:在0℃下向3-(1-氨基乙基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯(0.32g,1.0当量)在ACN中(4mL)的溶液中逐滴加入HCl·二噁烷(4M,8mL)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(235mg,99%产率)。

[0665] 步骤G.4-甲基-2-氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯:在0℃下向3-氨基-3-(1-氨基乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(235mg,1.0当量)和DIPEA(816mg,7.5当量)在DMF(10mL)中的溶液中分部分加入CDI(165mg,1.2当量)。将混合物在0和20℃之间搅拌12小时。将混合物用H_2O(150mL)稀释并用乙酸乙酯(4×20mL)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,浓缩,并且用反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈=3/2]纯化,以得到作为浅黄色胶状物的标题化合物(0.2g,74%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=304.2。

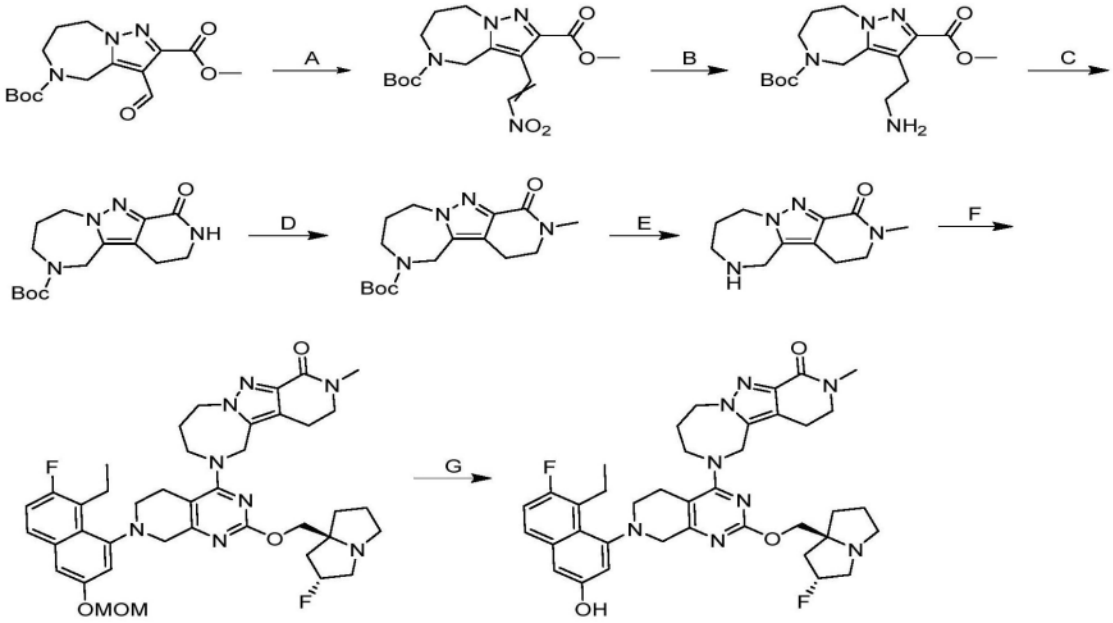
[0666] 步骤H.4-甲基-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸-2-酮:在N2气氛下将Pd/C(40mg,10%纯度)加入MeOH(6mL)。加入4-甲基-2-氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯(0.2g,1.0当量)并且将混合物脱气并用H_2吹扫3次。将混合物在20℃下在H_2气氛(15psi)搅拌1小时。将混合物通过硅藻土垫过滤。将滤饼用DCM/MeOH=10/1(20mL)洗涤。将合并的有机相浓缩,以得到作为淡黄色胶状物的标题化合物(105mg,95%产率)。

[0667] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为白色固体的标题化合物;^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(br t,J=7.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.99-6.96(m,2H),5.26(d,J=52.8Hz,1H),4.37-3.93(m,4H),3.80-3.58(m,3H),3.55-3.35(m,7H),3.28-2.88(m,4H),2.80-2.73(m,1H),2.47-1.76(m,10H),1.23-1.15(m,3H),1.10(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=648.5。

实例396



2-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-9-甲基-2,3,4,5,10,11-六氢-1H-吡啶并[3',4':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-8(9H)-酮



[0668] 步骤A.3-(2-硝基乙烯基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯:向3-甲酰基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(800mg,21.0当量)在AcOH(10mL)中的溶液中加入硝基甲烷(8.15g,54当量)和NH_4OAc(381mg,2.0当量)。将混合物在90℃下搅拌3小时。将混合物用水(10mL)淬灭,用固体$NaHCO_3$中和并用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[水(0.1% FA)/乙腈]纯化。收集所希望的级分并用固体$NaHCO_3$中和并真空浓缩以除去乙腈。将水层萃取用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并真空浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(640mg,66%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=4.45-4.33(m,4H),3.71-3.61(m,2H),3.47-3.36(m,2H),2.71(br t,J=6.6Hz,2H),1.84-1.70(m,2H),1.33(br d,J=8.2Hz,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=367.2。

[0669] 步骤B.3-(2-氨基乙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯:在N_2气氛下向3-(2-硝基乙烯基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a]

[1,4]二氮杂卓-2,5-二甲酸05-叔丁基02-甲基酯(100mg,273umol,1.0当量)在异丙醇(5mL)中的溶液中加入HCl(12M,2.0当量)和Pd/C(20mg,10％纯度)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将混合物在H_2(15Psi)在20℃下搅拌7天。将混合物过滤并且将滤液浓缩并通过反相快速色谱法[水(0.1％ FA)/乙腈]纯化。收集所希望的级分并用固体$NaHCO_3$中和并真空浓缩以除去乙腈。将混合物用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(25mg,17.6％产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝339.2。

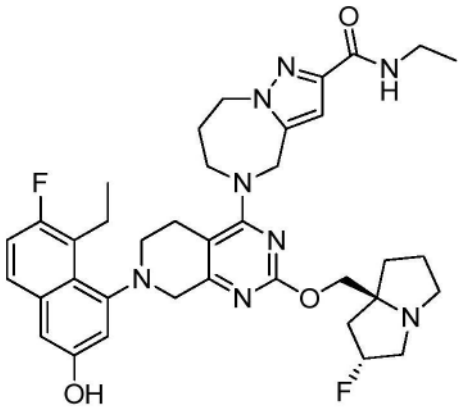
[0670] 步骤C.8-氧代-4,5,8,9,10,11-六氢-1H-吡啶并[3',4':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2(3H)-甲酸叔丁酯:向05-叔丁基02-甲基3-(2-氨基乙基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5-二甲酸叔丁酯(50mg,1.0当量)在MeOH(5mL)中的溶液中加入N,N-二乙基丙-2-胺(77.2μL 3.0当量)。将反应在80℃下搅拌16小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[水(0.1％ FA)/乙腈]纯化。收集所希望的级分并用固体$NaHCO_3$中和并真空浓缩以除去乙腈。将水层萃取用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并真空浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(40mg,87％产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝307.2。

[0671] 步骤D.9-甲基-8-氧代-4,5,8,9,10,11-六氢-1H-吡啶并[3',4':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2(3H)-甲酸叔丁酯:在0℃下向6-氧代-5,8,9,13-四氮杂三环[7.5.0.02,7]十四碳-1,7-二烯-13-甲酸叔丁酯(35mg,1.0当量)在THF(2mL)中的溶液中加入NaH(9.14mg,60％纯度,2.0当量)。添加后,将混合物在0℃下搅拌0.5小时,并且然后在0℃下逐滴加入MeI(81.1mg,5.0当量)。将所得混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物用水(1mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×1mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[水(0.1％ FA)/乙腈]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(30mg,82％产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝321.2。

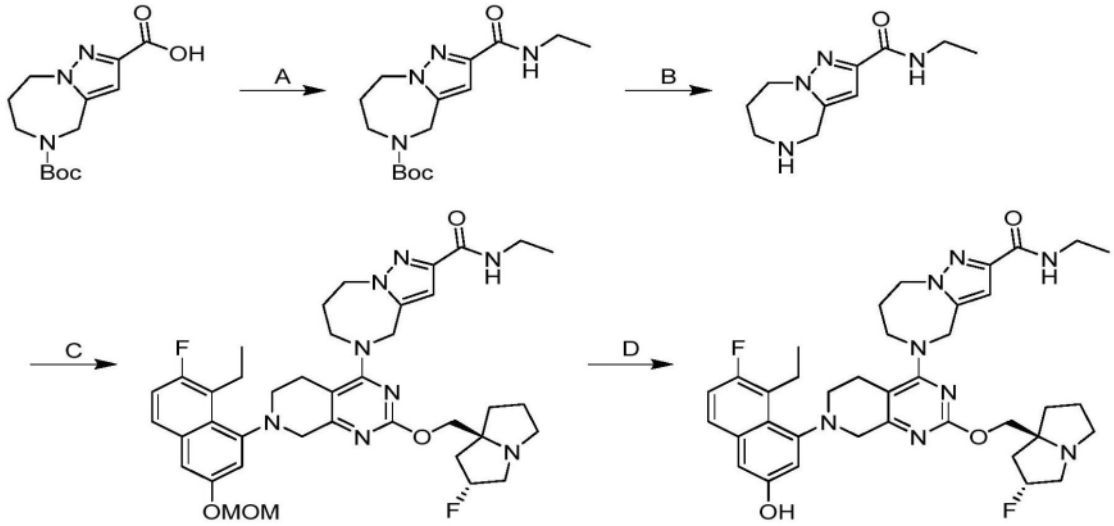
[0672] 步骤E.9-甲基-2,3,4,5,10,11-六氢-1H-吡啶并[3',4':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-8(9H)-酮:向5-甲基-6-氧代-5,8,9,13-四氮杂三环[7.5.0.02,7]十四碳-1,7-二烯-13-甲酸叔丁酯(30mg,1.0当量)在MeCN(0.1mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,0.2mL)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物真空浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(24mg,粗品,HCl)。

[0673] 最后两个步骤根据实例248进行。获得白色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝7.57-7.48(m,1H),7.19-7.11(m,1H),6.91(br d,J＝4.4Hz,2H),5.38-5.21(m,1H),4.80-4.71(m,1H),4.67-4.40(m,3H),4.17-4.09(m,2H),4.05(br dd,J＝3.6,10.2Hz,3H),3.72(br d,J＝18.0Hz,1H),3.66-3.59(m,2H),3.53-3.46(m,1H),3.45-3.35(m,3H),3.28-3.11(m,4H),3.08(s,3H),3.06-2.99(m,1H),2.98-2.87(m,1H),2.84-2.73(m,1H),2.72-2.63(m,1H),2.32-2.17(m,3H),2.17-2.06(m,2H),2.05-1.80(m,3H),1.15-1.06(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝699.4。

实例397

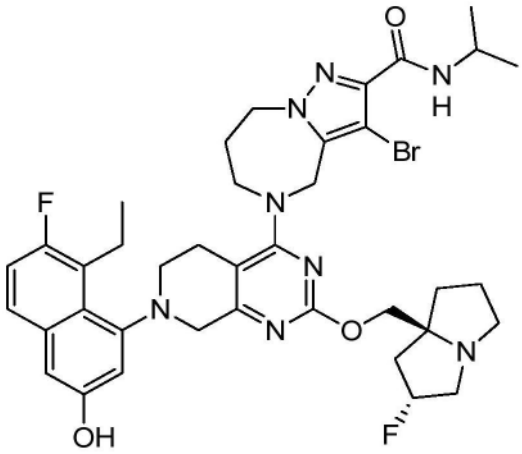


N-乙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

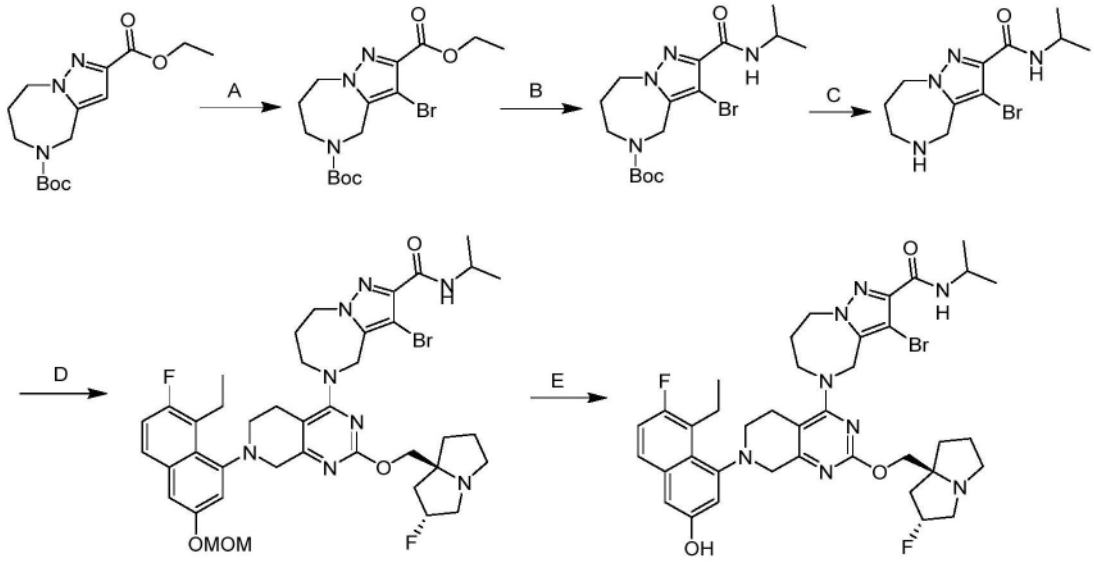


[0674] 根据实例378合成。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.01-6.93(m,2H),6.69(s,1H),5.47-5.19(m,1H),5.02-4.93(m,1H),4.81(br d,J=3.2Hz,1H),4.62-4.46(m,2H),4.23-4.13(m,2H),4.12-3.99(m,3H),3.66(d,J=17.6Hz,1H),3.54(br d,J=8.8Hz,1H),3.41-3.32(m,6H),3.28-3.12(m,3H),3.07(dt,J=5.6,9.2Hz,1H),2.73(br d,J=14.4Hz,1H),2.40-2.25(m,2H),2.24-2.10(m,2H),2.09-1.97(m,3H),1.95-1.82(m,1H),1.23-1.16(m,3H),1.15-1.06(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=687.5。

实例398



3-溴-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-异丙基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



[0675] 步骤A.3-溴-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-乙基酯:向7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-乙基酯(200mg,1当量)在DMF(2mL)中的混合物中加入NBS(173mg,1.5当量)。将反应在60℃下在氮气气氛下搅拌1小时。将混合物倒入H_2O(3mL)中,用乙酸乙酯(3×3mL)萃取,用盐水(3×5mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并浓缩,以得到标题化合物(130mg,50%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=389.8。

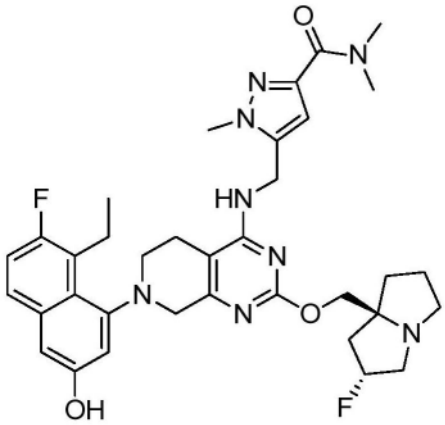
[0676] 步骤B.3-溴-2-(异丙基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下向丙-2-胺(88.3mg,2当量)在甲苯(2mL)中的溶液中加入三甲基铝(2M,747μL,2当量)。在0℃下搅拌0.5小时后,加入3-溴-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-乙基酯(290mg,1当量)。将反应在80℃下搅拌2小时。将混合物用饱和硫酸钠水溶液(1.0mL)稀释并用THF(3×5.0mL)洗涤。将混合物过滤,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(210mg,68%产率);^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.66-6.55(m,1H),4.53(br s,2H),4.45-4.37(m,2H),4.26(q,J=6.8,8.0Hz,1H),3.76(br s,2H),1.99(br s,2H),1.46(s,

9H),1.26(s,3H),1.25(s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝403.0。

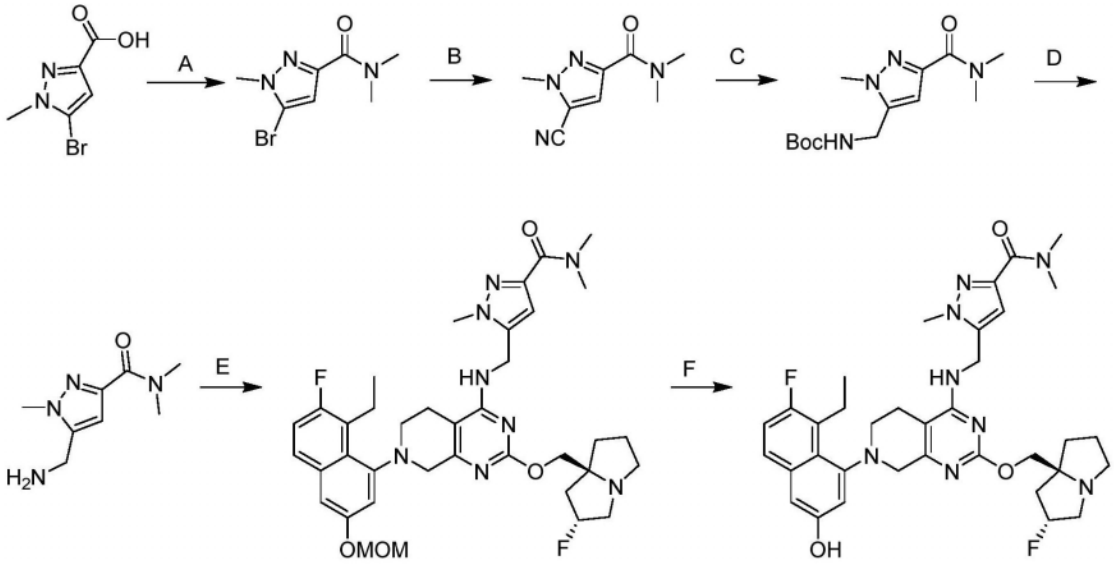
[0677] 步骤C.3-溴-N-异丙基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在0℃下向3-溴-2-(异丙基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(180mg,1当量)在ACN(0.9mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,1.8mL,16当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(150mg,粗品,HCl)。

[0678] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,)δ＝7.51(dd,J＝6.0,9.2Hz,1H),7.14(t,J＝9.6Hz,1H),6.99-6.97(m,1H),6.97-6.95(m,1H),5.34--5.14(m,1H),4.85-4.76(m,2H),4.58-4.34(m,2H),4.18-4.07(m,2H),4.06-3.99(m,2H),3.98-3.89(m,2H),3.66(br d,J＝18.0Hz,1H),3.53-3.47(m,1H),3.42(dq,J＝2.8,7.2Hz,2H),3.26(br d,J＝3.2Hz,1H),3.24-3.08(m,4H),3.01-2.90(m,1H),2.69(br d,J＝14.8Hz,1H),2.44-2.32(m,1H),2.31-2.15(m,2H),2.15-2.01(m,2H),1.97-1.86(m,2H),1.86-1.75(m,1H),1.23(d,J＝6.4Hz,6H),1.11(t,J＝7.2Hz,3H);^{19}FNMR(400MHz,氯仿-d)δ＝-123.059,-173.328;LCMS(ESI,M+1):m/z＝781.2。

实例399



5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0679] 步骤A.5-溴-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:在0℃下向5-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(5.00g,1.0当量)在THF(50mL)中的混合物中加入二甲胺(在THF中2M,24.4mL,2.0当量)和DIEA(15.8g,5.0当量)。加入HATU(18.5g,2.0当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(4.10g,72%产率);LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=232.0,234.0。

[0680] 步骤B.5-氰基-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:向5-溴-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(250mg,1.0当量)在DMF(2.5mL)中的混合物中加入CuCN(193mg,2.0当量)。将混合物脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在150℃下在氮气气氛下搅拌4小时。将混合物过滤,用水(10mL)稀释,并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法[石油醚/乙酸乙酯5/1至1/1]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(90mg,40%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.23-7.19(m,1H),4.13-4.06(m,3H),3.34(s,3H),3.12(s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=179.1。

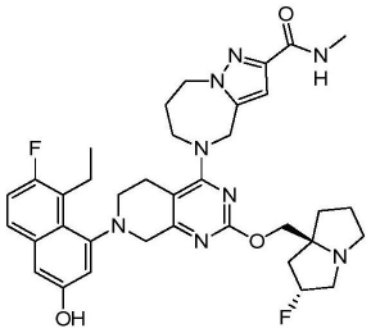
[0681] 步骤C.((3-(二甲基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:向5-氰基-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(80mg,1.0当量)在甲醇(4mL)中的混合物中加入Boc_2O(294mg,3.0当量)和Pd/C(20mg,10%纯度)。将反应脱气并用氢气吹扫几次。将反应在20℃下在氢气(15psi)气氛下搅拌14小时。将混合物过滤,浓缩,并且通过制备型TLC[乙酸乙酯/甲醇10/1]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(50mg,38%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.57(s,1H),4.40-4.33(m,2H),3.90-3.85(m,3H),3.10(br s,6H),1.48-1.43(m,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=283.0。

[0682] 步骤D.5-(氨基甲基)-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:向((3-(二甲基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(85mg,1.0当量)在ACN(0.6mL)中的混合物中加入HCl·二噁烷(4M,1.13mL,15当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,溶解于甲醇(1mL)中,用固体$NaHCO_3$中和,过滤,并浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(50mg,91%产率)。

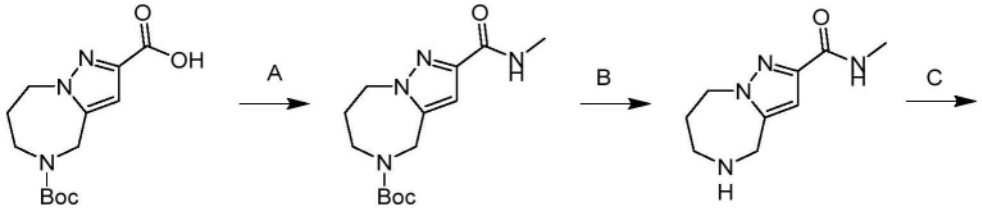
[0683] 最后两个步骤根据实例248进行,除了在步骤D中使用K_3PO_4代替N,N-二乙基丙-2-

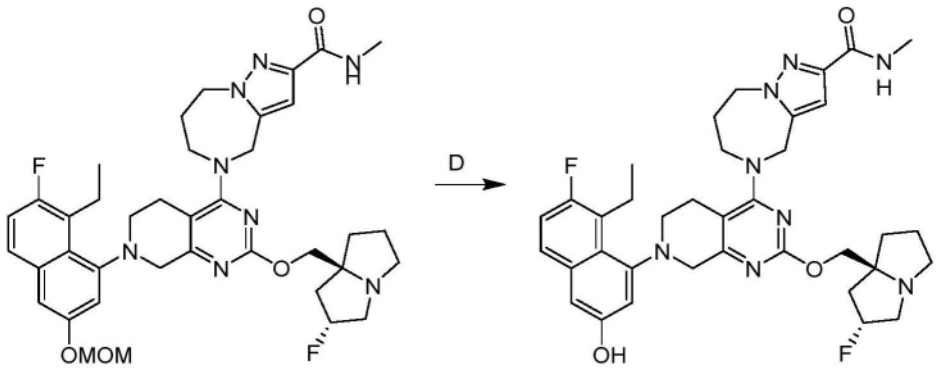
胺。获得作为粉红色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.54-7.47(m,1H),7.17-7.10(m,1H),7.04-6.94(m,2H),6.59-6.55(m,1H),5.48-5.30(m,1H),4.78(dd,J=4.0,18.4Hz,2H),4.30-4.16(m,2H),3.98-3.96(m,3H),3.94-3.87(m,1H),3.71-3.64(m,1H),3.58-3.44(m,4H),3.35-3.33(m,5H),3.19-3.11(m,1H),3.10-3.06(m,3H),2.88-2.78(m,1H),2.60-2.51(m,1H),2.19(br d,J=11.2Hz,4H),2.15-2.06(m,2H),2.03-1.90(m,1H),1.07-1.01(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=-123.116,-173.814;LCMS(ESI,M+1):m/z=661.1。

实例400



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺





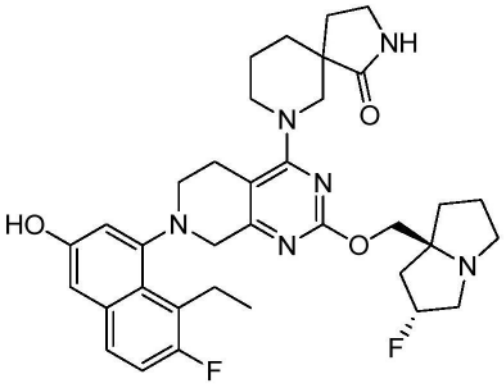
[0684] 步骤A.2-(甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(300mg,1.0当量)和甲胺(288mg,4.0当量,HCl)在DMF(3.0mL)中的溶液中加入HATU(811mg,2.0当量)和N,N-二乙基丙-2-胺(1.38g,10当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将反应过滤并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(179mg,57%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=294.9。

[0685] 步骤B.N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向2-

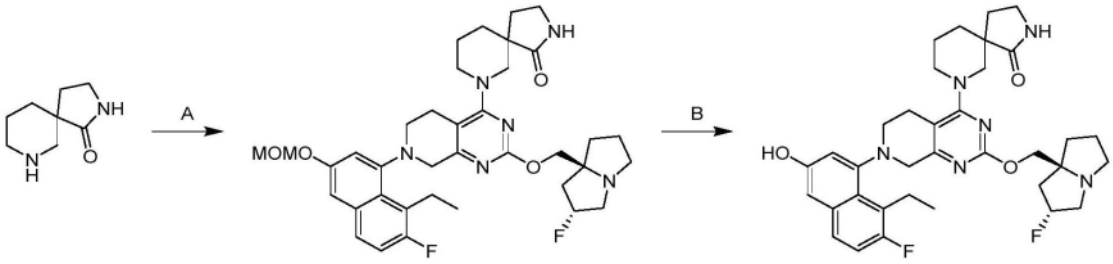
(甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(175mg,1.0当量)在MeCN(2.0mL)中的溶液中加入HCl/二噁烷(4M,0.8mL,5.1当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物真空浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(140mg,粗品)。

[0686] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.55-7.45(m,1H),7.17-7.10(m,1H),7.03-6.93(m,2H),6.69(d,J=1.6Hz,1H),5.49-5.31(m,1H),4.99-4.84(m,2H),4.59-4.47(m,2H),4.31-4.23(m,1H),4.22-4.00(m,4H),3.71-3.64(m,1H),3.59-3.43(m,4H),3.43-3.35(m,2H),3.25-3.12(m,3H),2.88(s,3H),2.73(br d,J=14.4Hz,1H),2.51-2.21(m,4H),2.17-2.09(m,2H),2.08-1.93(m,2H),1.16-1.05(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=673.6。

实例401

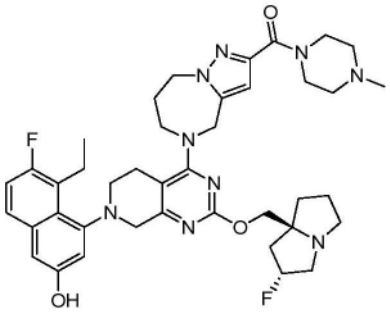


7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-酮

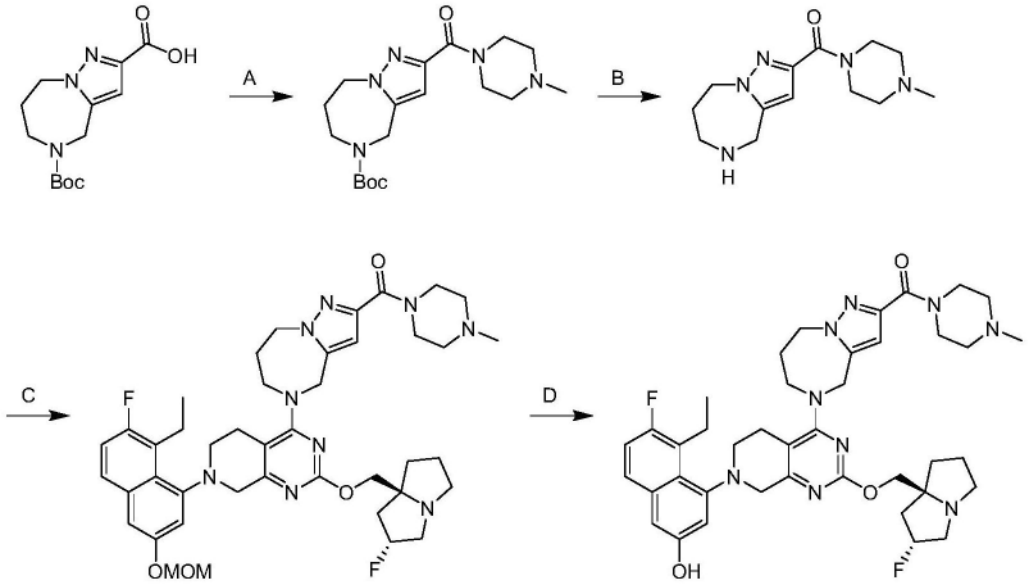


[0687] 根据实例248合成。获得作为黄色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.57-7.44(m,1H),7.20-7.10(m,1H),7.04-6.88(m,2H),5.48-5.25(m,1H),4.34-4.11(m,3H),4.09(s,2H),3.67-3.34(m,8H),3.26-3.09(m,4H),3.05-2.93(m,1H),2.73-2.59(m,1H),2.47-1.63(m,13H),1.15-1.06(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=633.7。

实例402



(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

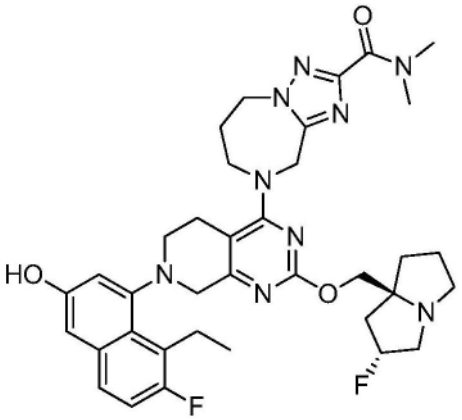


[0688] 步骤A.2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(7.00g,1.0当量)在DMF(70mL)中的溶液中加入HATU(28.4g,3.0当量)、N,N-二乙基丙-2-胺(19.3g,6当量)和甲基环己烷(4.98g,2.0当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相HPLC(0.1%FA条件)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(7.00g,77%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=364.2。

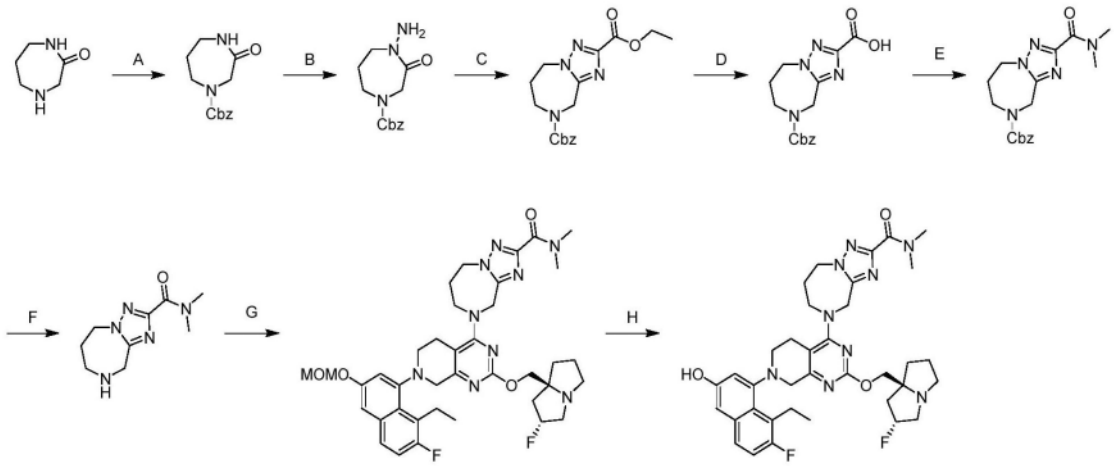
[0689] 步骤B.(4-甲基哌嗪-1-基)(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮:向2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(7.00g,1.0当量)在MeCN(10mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,70mL,15当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将反应减压浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(5.50g,粗品,HCl);LCMS(ESI,M+1):m/z=264.0。

最后两个步骤根据实例248进行。获得作为白色固体的标题化合物;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.6Hz,1H),6.96(s,2H),6.60(d,J=1.2Hz,1H),5.36-5.16(m,1H),5.01(br d,J=16.4Hz,1H),4.84-4.79(m,1H),4.60-4.47(m,2H),4.29-4.17(m,1H),4.12-3.93(m,6H),3.76(br s,2H),3.66(br d,J=17.6Hz,1H),3.57-3.48(m,1H),3.46-3.34(m,2H),3.28-3.12(m,5H),2.98(dt,J=5.6,9.2Hz,1H),2.71(br d,J=14.0Hz,1H),2.48(br d,J=13.6Hz,4H),2.32(s,3H),2.30-2.23(m,1H),2.21-1.77(m,7H),1.10(dt,J=1.2,7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=742.4。

实例403



8-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



[0690] 步骤A.3-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:将1,4-二氮杂环庚烷-2-酮(18g,1当量,HCl)和$NaHCO_3$(25g,2.5当量)在H_2O(150mL)和THF(150mL)中的混合物在20℃下搅拌0.1小时。逐滴加入CbzCl(21.4g,1.05当量),并将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应在20℃下用乙酸乙酯(3×250mL)萃取,用$NaSO_4$干燥并浓缩。将残余物分散在[石油醚/乙酸乙酯=1/1(300mL)]中并搅拌0.5小时。将混合物过滤并浓缩,以得到作为白色粉末的标题化合物(20g,60%产率);1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.44-7.20(m,5H),5.15(s,2H),4.14(s,2H),3.67(br d,J=4.8Hz,2H),1.81(br d,J=3.6Hz,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=249.2。

[0691] 步骤B.4-氨基-3-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:将3-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(27.5g,1.0当量)在DMF(250mL)中的溶液冷却至0℃并且将该混合物在0℃下搅拌20分钟。然后在0℃下向该混合物中加入t-BuOK(1M,277mL,2.5当量)和氨基硫酸氢盐(25g,2.0当量)。将混合物在0℃下搅拌20分钟。在0℃下将反应用水(30mL)淬灭,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,用$NaSO_4$干燥并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(30g,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=264.3

[0692] 步骤C.6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,8(9H)-二甲酸8-苄基2-乙基酯:在23℃下向4-氨基-3-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(30g,50%纯度,1.0当量)在EtOH(220mL)中的溶液中加入2-乙氧基-2-亚氨基-乙酸乙酯(16.5g,2.0当量)和AcOH(12g,3.5当量)。然后将混合物在78℃下搅拌18小时。将反应浓缩,用乙酸乙酯

(50mL)和水(80mL)稀释,用乙酸乙酯(6×40mL)萃取并且用Na_2SO_4干燥。将合并的有机层浓缩并通过反相快速色谱法{0.1% FA条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(5.1g,20%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=345.1

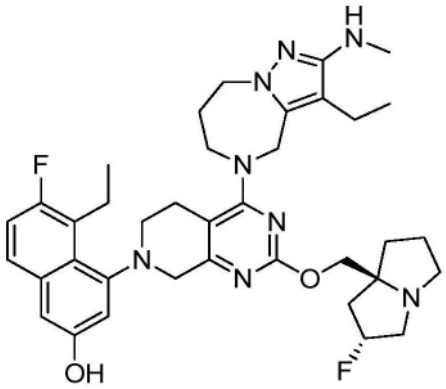
[0693] 步骤D.8-((苄氧基)羰基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸:在0℃下向6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,8(9H)-二甲酸8-苄基2-乙基酯(3.1g,1.0当量)在ETOH(20mL)中的溶液中加入NaOH(1M,18.00mL,2.0当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物倒入HCl溶液(40mL)中并过滤。将滤液用乙酸乙酯(2×20mL)萃取,用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到作为白色泡沫的标题化合物(2.8g,95%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=317.1

[0694] 步骤E.2-(二甲基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-8(9H)-甲酸苄酯:向8-((苄氧基)羰基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(4g,1.0当量)在DMF(5mL)中的溶液中加入EDCI(4.84g,2当量)、HOBt(2.4g,1.2当量)、TEA(10g,8.0当量)和N-甲基甲胺(2M,3.0mL,5.0当量)。将混合物在40℃下搅拌24小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法{0.1% FA条件]纯化,以得到作为棕色油状物的标题化合物(1.2g,30%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=344.2

[0695] 步骤F.N,N-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在N_2气氛下将Pd/C(200mg,10%纯度,1.0当量)加入MeOH(10mL)中。加入在MeOH(10mL)中的2-(二甲基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-8(9H)-甲酸苄酯(1.2g,1.0当量)并且将混合物脱气并用H_2吹扫3次。将混合物在20℃下在H_2气氛(15psi)搅拌1小时。将混合物通过硅藻土垫过滤。将有机相浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(700mg,96%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=210.1

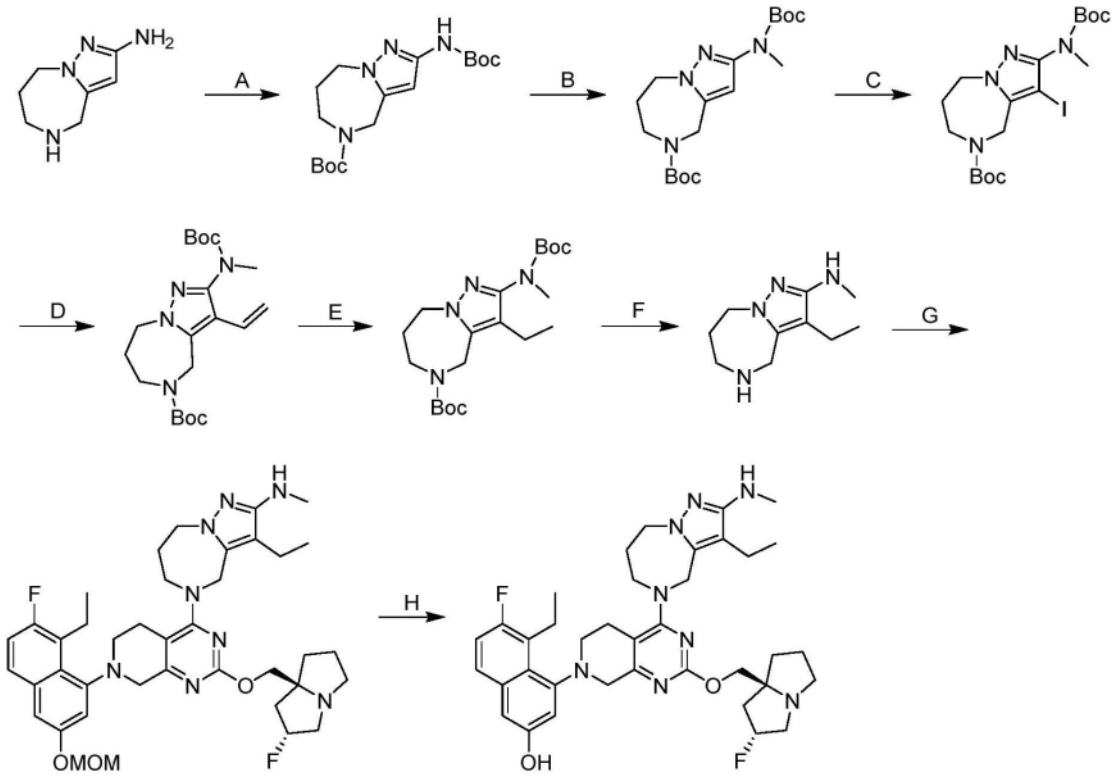
[0696] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色固体的标题化合物;1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.60(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.13(t,J=9.2Hz,1H),7.04-6.90(m,2H),5.34-5.15(m,1H),5.06-4.98(m,1H),4.95-4.88(m,1H),4.55-4.46(m,1H),4.44-4.35(m,1H),4.17-3.86(m,5H),3.66(br d,J=17.6Hz,1H),3.50(br d,J=9.2Hz,1H),3.41-3.33(m,2H),3.29-3.05(m,8H),3.01-2.92(m,1H),2.70(br d,J=14.8Hz,1H),2.42-2.31(m,1H),2.29-2.02(m,4H),1.97-1.78(m,3H),1.14-1.03(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=688.2。

实例404



5-乙基-4-(4-(3-乙基-2-(甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,

4-d]嘧啶-7(8H)-基)-6-氟萘-2-酚



[0697] 步骤A.2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:将5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(2.00g,1.0当量)在$(Boc)_2O$(20mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时。将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至0/1]纯化。将粗产物溶解在MeOH中并且用K_2CO_3在40℃下搅拌4小时。将混合物过滤并浓缩。然后将残余物在25℃下用H_2O(40mL)研磨10分钟并过滤,以得到作为白色固体的标题化合物(4.70g,92%产率);LCMS(ESI,M-55):m/z=297.2。

[0698] 步骤B.2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下向2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(3.50g,1.0当量)在THF(34mL)中的溶液中加入NaH(794mg,60%纯度,2.0当量)。添加后,将混合物在25℃下搅拌1小时,并且然后在0℃下逐滴加入MeI(7.05g,5.0当量)。将所得混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(3.20g,87%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.77-5.82(m,1H),4.50-4.33(m,2H),4.32-4.23(m,2H),3.68(br s,2H),3.30(s,3H),1.99-1.85(m,2H),1.52(s,9H),1.43(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=367.1。

[0699] 步骤C.2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-3-碘-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(500mg,1.0当量)在AcOH(2.5mL)中的溶液中加入NIS(614mg,2.0当量)。将混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物过滤,用MeCN(1mL)洗涤,

并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(550mg,81%产率);LCMS(ESI,M-55):m/z=437.1。

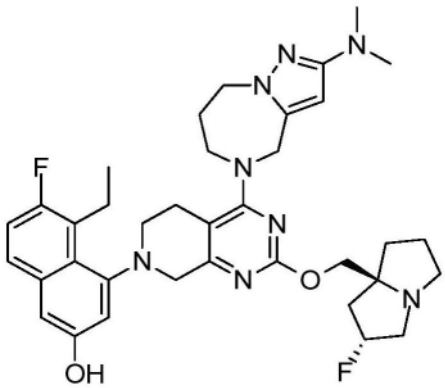
[0700] 步骤D.2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-3-乙烯基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-3-碘-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(550mg,1.0当量)、三氟(乙烯基)硼酸钾(374mg,2.5当量)、和Cs_2CO_3(1.09g,3.0当量)在二噁烷(5.5mL)和H_2O(0.55mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl_2(40.9mg,0.05当量)。将混合物在90℃下搅拌2小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(330mg,74%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=393.2。

[0701] 步骤E.2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-3-乙基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在N_2下向2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-3-乙烯基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(330mg,1.0当量)在MeOH(3mL)中的溶液中加入Pd/C(60mg,10%纯度,1.0当量)。将悬浮液在真空下进行脱气,并且用H_2吹扫若干次。将混合物在H_2(15psi)下在25℃下搅拌2小时。将反应过滤,并且将滤液浓缩,以得到作为黄色液体的标题化合物(300mg,90%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=395.1。

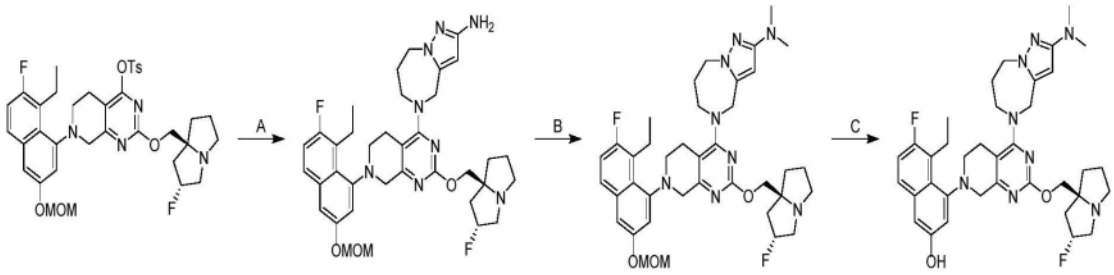
[0702] 步骤F.3-乙基-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:向2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-3-乙基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(270mg,1.0当量)在MeCN(1mL)中的溶液中加入HCl•二噁烷(4M,2mL,12当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。浓缩混合物。将残余物溶解在MeOH中并用$NaHCO_3$固体调节至pH≥7,然后过滤并浓缩。将残余物溶解在DCM/MeOH=10/1中并在25℃下搅拌10分钟。然后将混合物过滤并浓缩,以得到作为黄色液体的标题化合物(150mg,粗品)。

[0703] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.50(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.6Hz,1H),6.96(br d,J=3.2Hz,2H),5.45-5.19(m,1H),4.99-4.89(m,2H),4.55(dd,J=4.8,16.0Hz,1H),4.30-4.18(m,2H),4.17-4.00(m,4H),3.86-3.75(m,1H),3.65(br d,J=17.6Hz,1H),3.52-3.33(m,5H),3.25-3.04(m,3H),2.79(s,3H),2.73-2.61(m,1H),2.43-2.34(m,2H),2.34-2.14(m,3H),2.14-1.97(m,4H),1.96-1.83(m,1H),1.11(t,J=7.2Hz,3H),1.03(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=673.4。

实例405



4-(4-(2-(二甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

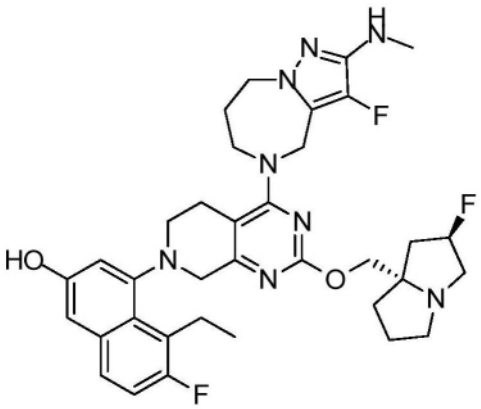


[0704] 步骤A.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(100mg,1.0当量)和5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(26.3mg,1.2当量)在DMF(0.6mL)中的混合物中加入N,N-二乙基丙-2-胺(37.2mg,2.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(90.0mg,83%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=675.3。

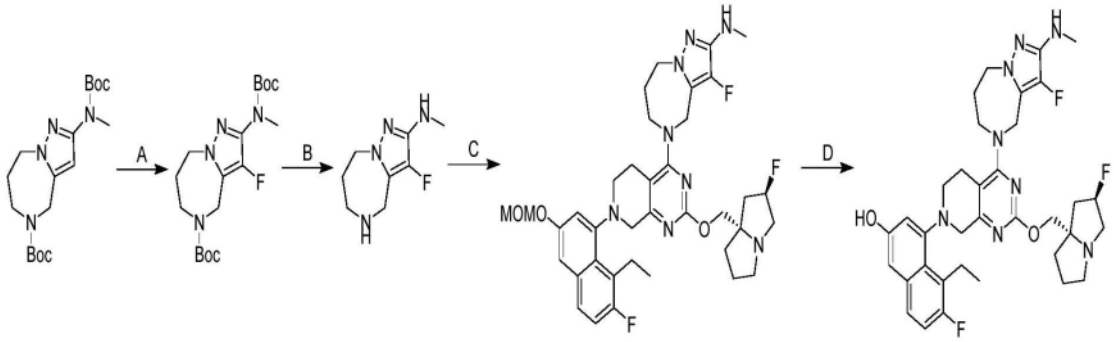
[0705] 步骤B.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:将(CHO)n(300mg)在MeOH(1mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时。将5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(90.0mg,1当量)、四异丙氧基钛(113.7mg,3当量)、和氰基硼氢化钠(75.2mg,6当量)在MeOH(1mL)中的混合物加入到混合物中。将反应在25℃下搅拌12小时。将溶剂除去并通过柱色谱法(Al_2O_3,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(80.0mg,73%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=703.2。

[0706] 步骤C.4-(4-(2-(二甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(80.0mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的溶液中加入HCl/MeOH(4M,1mL)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物用饱和$NaHCO_3$溶液(5.0mL)淬灭并用EtOAc(2×5.0mL)萃取。将合并的有机层干燥,浓缩,并且用HPLC纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(9.00mg,11.7%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d)δ=7.74(br d,J=1.6Hz,4H),7.43(br s,6H),3.80-3.72(m,1H),3.65(s,3H),3.58-3.55(m,1H),3.04(td,J=6.6,10.6Hz,1H),2.92-2.81(m,1H),2.69(td,J=5.6,10.8Hz,1H),2.45-2.35(m,1H),2.24-2.13(m,1H),2.07-1.98(m,1H),1.86-1.72(m,4H),1.62-1.56(m,1H),1.07(br s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=659.5。

实例406



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



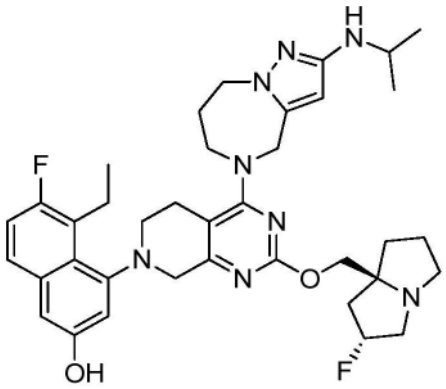
[0707] 步骤A.2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-3-氟-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(400mg,1.0当量)在ACN(4mL)中的溶液中加入1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷;二四氟硼酸盐(1.93g,5.0当量)。将反应在40℃下搅拌4小时。将混合物过滤,然后将滤液浓缩并且通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge C18 150×50mm×10μm;A:水(10mM NH_4HCO_3),B:ACN,B%:40%-70%,经10分钟]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(95.0mg,23%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=385.3。

[0708] 步骤B.3-氟-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:在0℃下向2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-3-氟-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(95.0mg,1.0当量)在MeOH(0.5mL)中的溶液中加入HCl•MeOH(61.8μL,1.0当量)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。将混合物浓缩至干。向残余物中加入MeOH(5mL)和$NaHCO_3$(50.0mg)。将混合物搅拌并过滤。将滤液浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(40.0mg,粗品)。

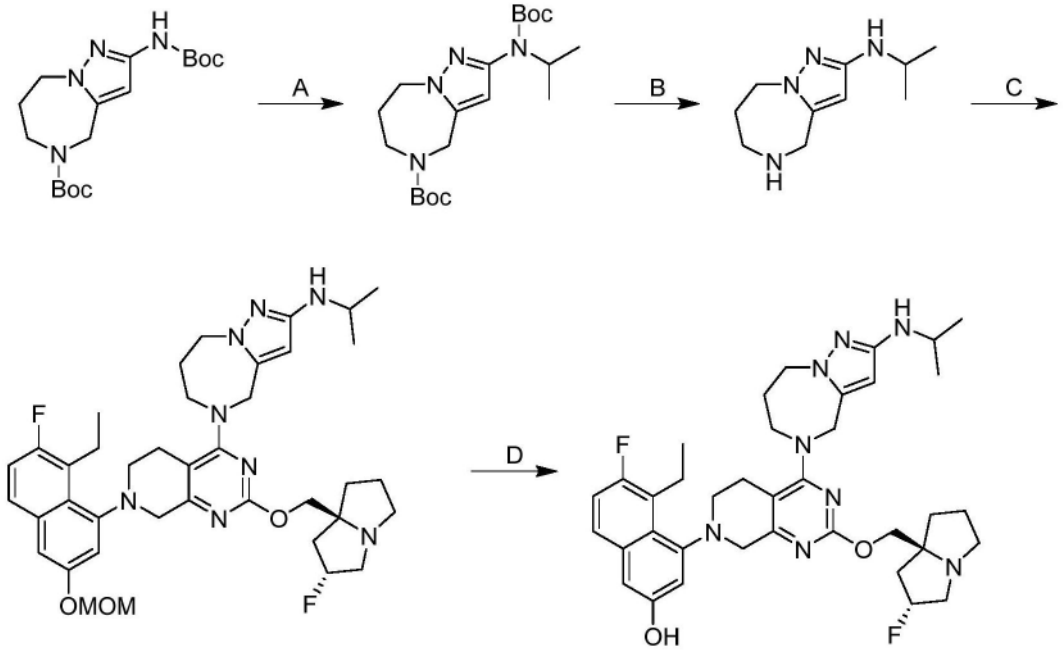
[0709] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.02-6.88(m,2H),5.45-5.18(m,1H),4.85-4.71(m,2H),4.26-4.11(m,4H),4.04(br s,3H),3.66(br d,J=17.6Hz,1H),3.56-3.47(m,1H),3.38(br d,J=4.4Hz,4H),3.28(br d,J=8.0Hz,2H),3.21-3.12(m,1H),3.12-3.02(m,1H),2.79(s,3H),2.75(br s,1H),2.42-2.09(m,4H),

2.09-1.84(m,4H),1.10(t,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝663.4

实例407



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



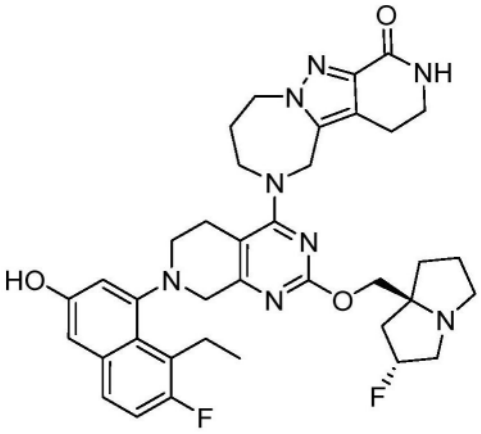
[0710] 步骤A.2-((叔丁氧基羰基)(异丙基)氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在THF(1mL)中的混合物中加入NaH(56.7mg,60%纯度,5.0当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。然后向混合物中加入2-碘丙烷(482mg,10当量)并且将反应在60℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将混合物用H_2O(3mL)淬灭并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(50.0mg,40%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝395.2。

[0711] 步骤B.N-异丙基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:向2-((叔丁氧基羰基)(异丙基)氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(50.0mg,1.0当量)在MeCN(0.5mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4.0M,2.0mL)。将

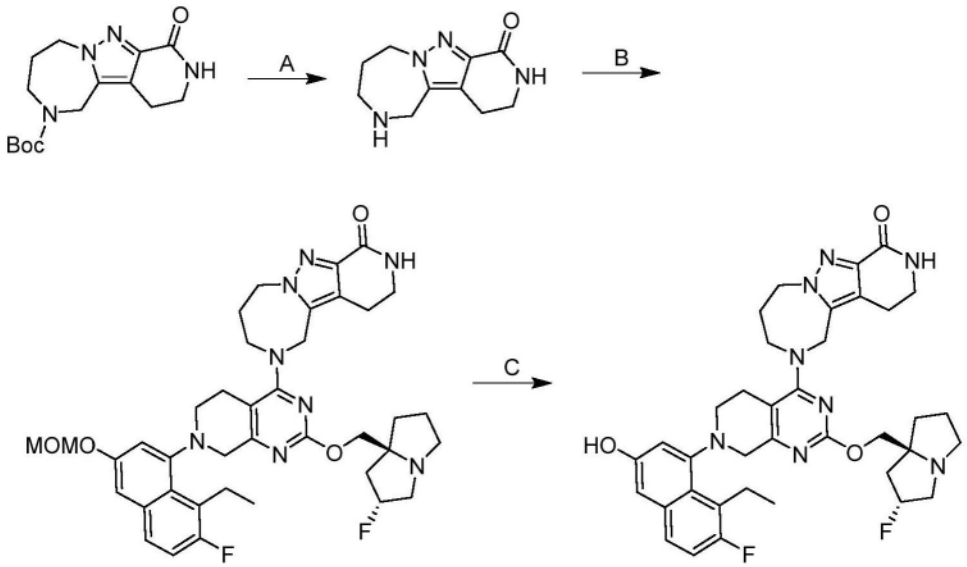
混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物的pH用饱和$NaHCO_3$水溶液(3.0mL)调节至8并将混合物用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(23.0mg,89%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=195.2。

[0712] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色固体的标题化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.56-7.48(m,1H),7.19-7.11(m,1H),7.00-6.93(m,2H),5.56(d,J=2.8Hz,1H),5.37-5.17(m,1H),4.73-4.64(m,1H),4.30-4.22(m,2H),4.18-4.01(m,4H),3.97-3.87(m,1H),3.73-3.64(m,1H),3.56-3.34(m,5H),3.26 -3.14(m,5H),3.04-2.95(m,1H),2.80-2.64(m,1H),2.36-1.78(m,9H),1.18-1.10(m,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=673.4。

实例408



2-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2,3,4,5,10,11-六氢-1H-吡啶并[3',4':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-8(9H)-酮

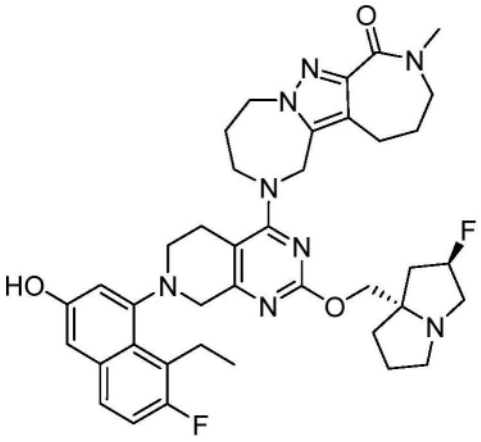


[0713] 步骤A.2,3,4,5,10,11-六氢-1H-吡啶并[3',4':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-8(9H)-酮:向6-氧代-5,8,9,13-四氮杂三环[7.5.0.02,7]十四碳-1,7-二烯-13-甲酸叔丁酯(10.0mg,1.0当量)在MeCN(0.2mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,0.4mL)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将反应浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(11mg,粗品)。

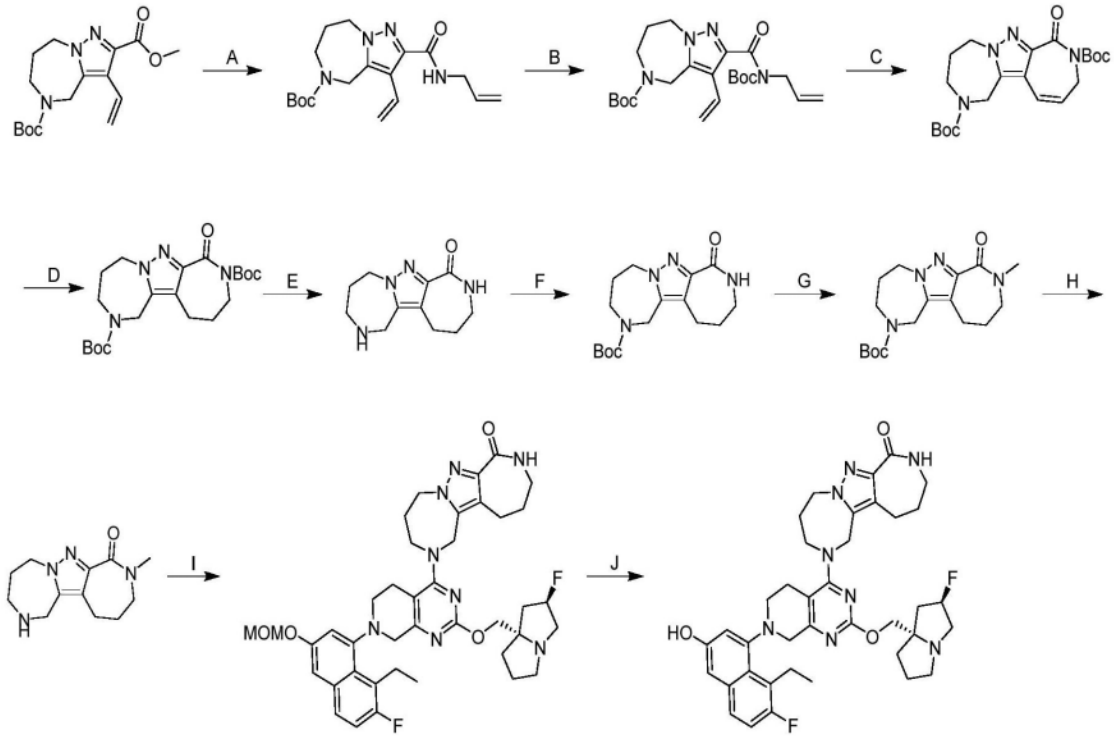
[0714] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色固体的标题化合物;^{1}H NMR

(400MHz,甲醇-d4)δ＝7.54-7.47(m,1H),7.18-7.11(m,1H),6.98-6.93(m,2H),5.34-5.30(m,1H),5.33-5.30(m,1H),5.18(br s,1H),4.92(br s,1H),4.77(br d,J＝3.4Hz,1H),4.75-4.72(m,1H),4.61-4.47(m,3H),4.15(br s,1H),4.08-3.97(m,4H),3.75-3.62(m,2H),3.53-3.48(m,2H),3.45-3.40(m,2H),3.18(br d,J＝7.6Hz,3H),3.10(br s,2H),3.01-2.95(m,1H),2.94-2.87(m,1H),2.79-2.65(m,2H),2.33-2.18(m,2H),2.15-2.07(m,2H),2.04(br dd,J＝2.4,11.1Hz,1H),1.99-1.90(m,2H),1.87-1.75(m,1H),1.15-1.04(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝685.5。

实例409



2-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-9-甲基-2,3,4,5,9,10,11,12-八氢氮杂卓并[3',4':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-8(1H)-酮



[0715] 步骤A.2-(烯丙基氨基甲酰基)-3-乙烯基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:将3-乙烯基-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,

5-二甲酸05-叔丁基02-甲基酯(900mg,1.0当量)、丙-2-烯-1-胺(2.62g,10当量,HCl)、和TEA(2.83g,10当量)的混合物在100℃下搅拌6小时。将反应用EtOAc(30mL)和水(40mL)稀释并用EtOAc(20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[水(0.1% FA)/乙腈]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(560mg,57%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.19-7.10(m,1H),7.13(dd,J=11.6,18Hz,1H),6.96(br d,J=8.0Hz,1H),5.99-5.86(m,1H),5.46-5.33(m,2H),5.26(dd,J=1.2,17.2Hz,1H),5.16(dd,J=0.8,10.2Hz,1H),4.58(br s,2H),4.43-4.33(m,2H),4.03(br t,J=5.6Hz,2H),3.74(br s,2H),1.98(br d,J=4.4Hz,2H),1.38(br s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=347.3。

[0716] 步骤B.2-(烯丙基(叔丁氧基羰基)氨基甲酰基)-3-乙烯基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(烯丙基氨基甲酰基)-3-乙烯基-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(490mg,1.0当量)在MeCN(10mL)中的溶液中加入DMAP(173mg,1.0当量)和(Boc)$_2$O(617mg,2.0当量)。将反应在40℃下搅拌16小时。将混合物浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10/1至1/1)纯化,以得到作为绿色油状物的标题化合物(550mg,68.6%产率);LCMS(ESI,M-99):m/z=347.3。

[0717] 步骤C.8-氧代-4,5,8,10-四氢氮杂卓并[3',4':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,9(1H,3H)-二甲酸二叔丁酯:将2-[烯丙基(叔丁氧基羰基)氨基甲酰基]-3-乙烯基-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(550mg,1.0当量)和苯亚甲基-[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)咪唑烷-2-亚基]-二氯-钌;三环己基磷烷(105mg,0.1当量)在DCM(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。将混合物在40℃下在N_2气氛下搅拌16小时。将反应用EtOAc(5mL)和水(10mL)稀释并用EtOAc(5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=5:1至1:1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(340mg,65.7%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=6.99-6.88(m,1H),6.32-6.22(m,1H),4.64-4.54(m,4H),4.20-4.13(m,2H),3.79(br s,2H),1.96-1.88(m,2H),1.53(s,9H),1.41(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=319.2。

[0718] 步骤D.8-氧代-4,5,8,10,11,12-六氢氮杂卓并[3',4':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,9(1H,3H)-二甲酸二叔丁酯:在N_2气氛下向11-氧代-4,8,9,12-四氮杂三环[8.5.0.02,8]十五碳-1,9,14-三烯-4,12-二甲酸二叔丁酯(330mg,1.0当量)在MeOH(10mL)中的溶液中加入Pd/C(50mg,10%纯度)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将混合物在H_2(15Psi)在20℃下搅拌3小时。将混合物过滤,并且将滤液浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(330mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=321.2。

[0719] 步骤E.2,3,4,5,9,10,11,12-八氢氮杂卓并[3',4':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-8(1H)-酮:向11-氧代-4,8,9,12-四氮杂三环[8.5.0.02,8]十五碳-1,9-二烯-4,12-二甲酸二叔丁酯(80mg,1.0当量)在MeCN(0.5mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,1mL)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物真空浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(41mg,粗品)。

[0720] 步骤F.8-氧代-3,4,5,8,9,10,11,12-八氢氮杂卓并[3',4':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2(1H)-甲酸叔丁酯:向4,8,9,12-四氮杂三环[8.5.0.02,8]十五碳-1,9-二烯-11-酮(30mg,1.0当量)在DCM(2mL)中的溶液中加入(Boc)$_2$O(44.6mg,1.5当量)和TEA

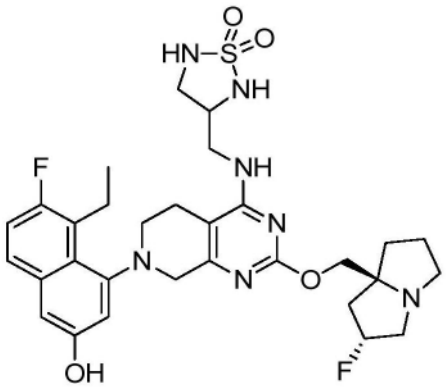
(41.3mg,3.0当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[水(0.1% FA)/乙腈]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(43mg,98.2%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=4.53-4.44(m,4H),3.76(br s,2H),3.32(br s,2H),2.88(m,2H),2.08-2.00(m,2H),1.88(br s,2H),1.43(br d,J=10.4Hz,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=321.2。

[0721] 步骤G.9-甲基-8-氧代-3,4,5,8,9,10,11,12-八氢氮杂卓并[3',4':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2(1H)-甲酸叔丁酯:向11-氧代-4,8,9,12-四氮杂三环[8.5.0.02,8]十五碳-1,9-二烯-4-甲酸叔丁酯(47mg,1.0当量)在THF(1mL)中的溶液中加入NaH(11.7mg,60%纯度,2.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后将MeI(62.5mg,3.0当量)加入到混合物中并将混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物用水(10mL)淬灭并用二氯甲烷(2×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(50mg,粗品);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.52-4.47(m,1H),4.52-4.46(m,1H),4.39(s,2H),3.79-3.67(m,2H),3.38(br s,2H),3.16(s,3H),2.87-2.67(m,2H),2.12-2.01(m,2H),2.00-1.83(m,2H),1.42(br d,J=6.4Hz,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=335.2。

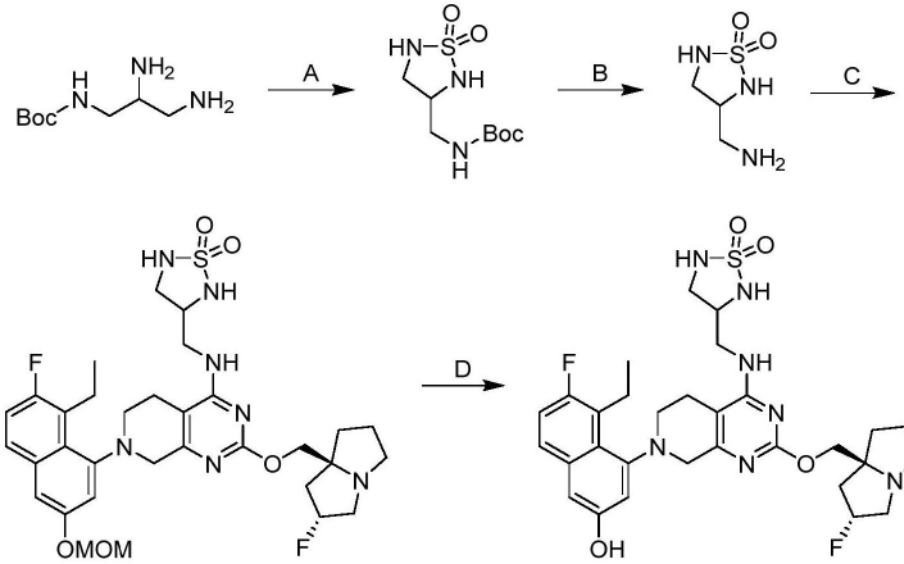
[0722] 步骤H.9-甲基-2,3,4,5,9,10,11,12-八氢氮杂卓并[3',4':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-8(1H)-酮:向12-甲基-11-氧代-4,8,9,12-四氮杂三环[8.5.0.02,8]十五碳-1,9-二烯-4-甲酸叔丁酯(60mg,1.0当量)在MeCN(0.5mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,1mL)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物真空浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(49mg,粗品,HCl)。

[0723] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为白色固体的标题化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.95(s,2H),5.36-5.15(m,1H),4.96(dd,J=6.4,16.4Hz,1H),4.69(dd,J=4.4,16.0Hz,1H),4.61-4.43(m,2H),4.15-3.91(m,5H),3.69(d,J=17.6Hz,1H),3.53-3.37(m,5H),3.21-3.10(m,8H),3.01-2.81(m,2H),2.78-2.61(m,2H),2.31-2.22(m,1H),2.21-2.13(m,2H),2.13-2.07(m,2H),2.06-1.97(m,2H),1.96-1.86(m,2H),1.85-1.72(m,1H),1.10(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=713.5。

实例410



3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1,2,5-噻二唑烷1,1-二氧化物

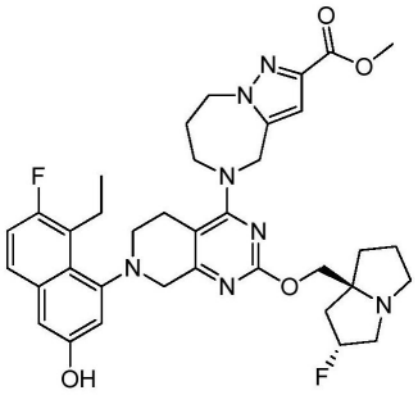


[0724] 步骤A.((1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:在25℃下向(2,3-二氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.0当量)在吡啶(4mL)中的混合物中逐滴加入磺酰胺(203mg,1.0当量)。将反应在115℃下搅拌20小时。将混合物过滤,浓缩并且通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇10/1)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(100mg,两步产率16%);^{1}H NMR(400 MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=6.96-6.85(m,3H),3.65-3.55(m,1H),3.33-3.30(m,1H),3.09-2.97(m,3H),1.38(s,9H)。

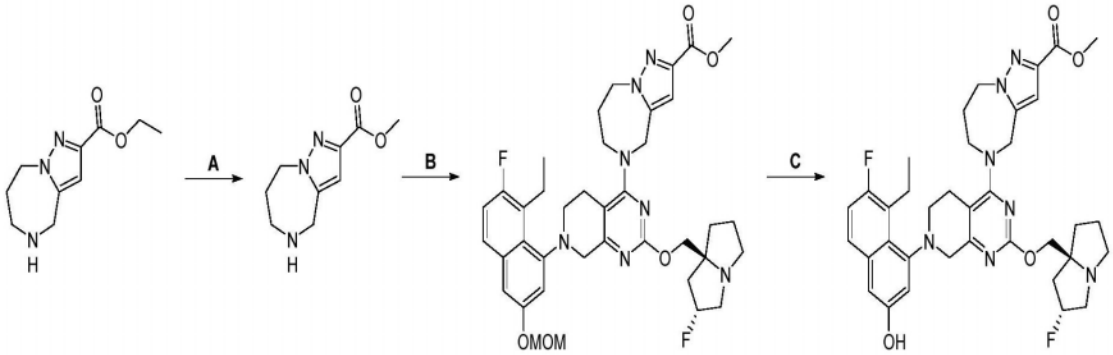
[0725] 步骤B.3-(氨基甲基)-1,2,5-噻二唑烷1,1-二氧化物:在0℃下向((1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(41.0mg,1.0当量)在DCM(0.50mL)中的混合物中加入HCl·二噁烷(4 M,12.6当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,以得到作为棕色固体的标题化合物(30.0mg,98%产率,HCl)。

[0726] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为橙色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=9.98-9.47(m,1H),7.61-7.55(m,1H),7.26-7.19(m,1H),7.15-7.08(m,1H),7.03-6.89(m,4H),5.34-5.15(m,1H),3.97-3.88(m,2H),3.86-3.79(m,1H),3.78-3.69(m,1H),3.66-3.53(m,2H),3.52-3.38(m,4H),3.24-3.09(m,4H),3.09-3.02(m,2H),3.00-2.96(m,1H),2.84-2.75(m,1H),2.70-2.58(m,1H),2.09-1.94(m,3H),1.85-1.78(m,1H),1.76-1.66(m,2H),1.03-0.94(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=-121.413,-171.975;LCMS(ESI,M+1):m/z=630.3。

实例411



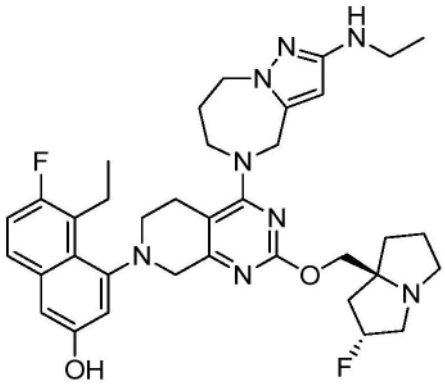
5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸甲酯



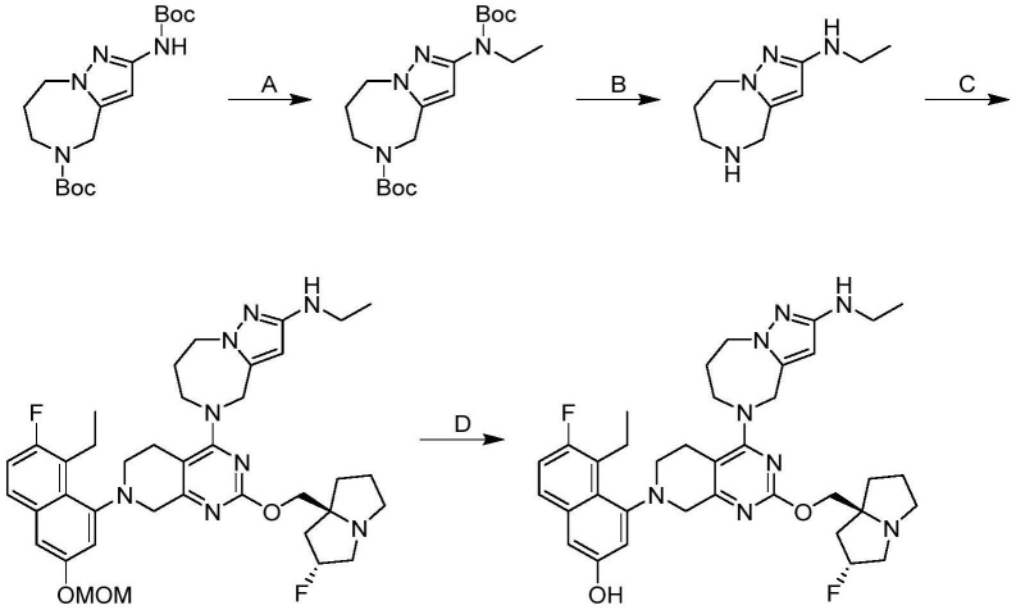
[0727] 步骤A.5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸甲酯:向5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸乙酯(20.0mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的混合物中加入NaOMe(15.5mg,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物通过逐滴添加HCl(1M)将pH调节至7。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(NH_3H_2O)-ACN];B%:0%-28%,8min)纯化,以得到作为白色油状物的标题化合物(100mg,54%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=196.1。

[0728] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.52(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),6.98(br d,J=4.8Hz,2H),6.80(d,J=2.4Hz,1H),5.45-5.27(m,1H),5.07-4.99(m,1H),4.81(br s,1H),4.57(br d,J=4.2Hz,2H),4.30-4.09(m,3H),4.36-3.94(m,2H),3.88(s,3H),3.69-3.52(m,2H),3.49-3.35(m,6H),3.25-3.11(m,2H),2.82-2.68(m,1H),2.46-2.25(m,3H),2.24-2.15(m,1H),2.13-1.83(m,4H),1.11(br t,J=6.4Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=674.4。

实例412



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

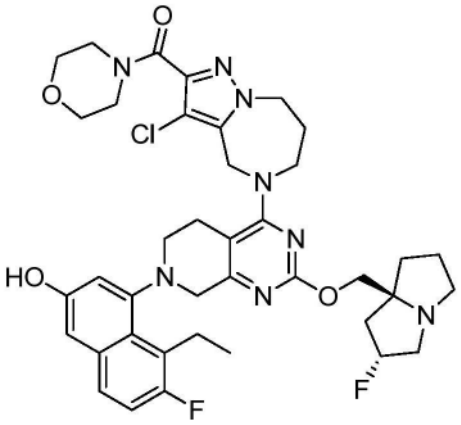


[0729] 步骤A.2-((叔丁氧基羰基)(乙基)氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(叔丁氧基羰基氨基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(200mg,1.0当量)在DMF(1.5mL)中的溶液中加入EtI(265mg,3.0当量)和Cs_2CO_3(555mg,3.0当量)。将混合物在20℃下搅拌10小时。将混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将有机相用Na_2SO_4干燥,浓缩并且用反相快速色谱法{C18,0.1%甲酸]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(200mg,92%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=381.3。

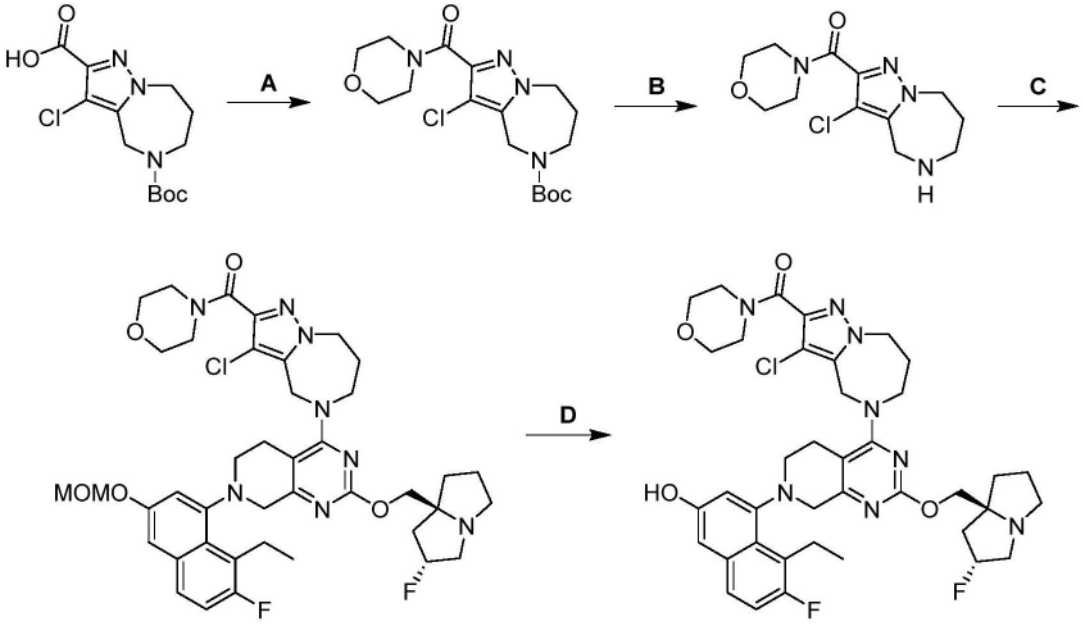
[0730] 步骤B.N-乙基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:在0℃下向2-[叔丁氧基羰基(乙基)氨基]-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(190mg,1.0当量)在MeOH(0.9mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,2mL,16当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。向混合物中加入$NaHCO_3$。在0℃下将混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(4×30mL)萃取。将有机相用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(100mg,98%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=181.2。

[0731] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色固体(FA盐)的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.50(s,1H),7.52(dd,J=6.0,9.0Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),6.97(s,2H),5.56(s,1H),5.50-5.29(m,1H),4.83(br d,J=8.0Hz,1H),4.69(dd,J=6.0,16.4Hz,1H),4.35-4.28(m,1H),4.27-4.17(m,3H),4.17-4.01(m,2H),3.99-3.86(m,1H),3.70(br d,J=17.6Hz,1H),3.64-3.45(m,4H),3.45-3.35(m,2H),3.27-3.15(m,3H),3.10(q,J=7.2Hz,2H),2.81-2.64(m,1H),2.55-1.91(m,8H),1.18(t,J=7.2Hz,3H),1.12(t,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=659.4。

实例413



(3-氯-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(吗啉代)甲酮



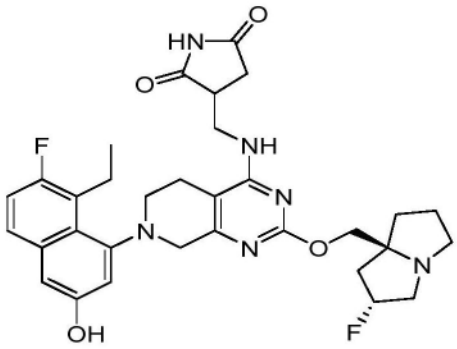
[0732] 步骤A.3-氯-2-(吗啉-4-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-3-氯-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(32.5g,1.0当量)、吗啉(11.7g,1.3当量)、和N,N-二乙基丙-2-胺(33.3g,2.5当量)在DMF(130mL)中的溶液中加入HATU(78.3g,2.0当量)。将混合物在15℃下搅拌2小时。将混合物用水(1000mL)稀释并用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。将有机层用盐水(300mL)洗涤并用Na_2SO_4干燥。将有机层浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/3]和反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(20.2g,51%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=4.59(s,2H),4.53-4.41(m,2H),3.74(m,6H),3.69-3.57(m,4H),1.97-1.83(m,2H),1.44(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=385.2。

[0733] 步骤B.(3-氯-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(吗啉代)甲酮:在0℃下向3-氯-2-(吗啉-4-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(12.0g,1.0当量)在ACN(60mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,62mL,8.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到残余物。将残余物用饱和

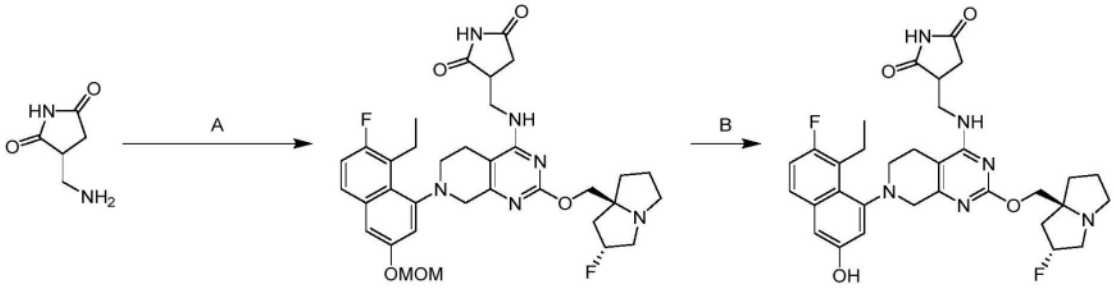
Na_2CO_3调节pH至9并且然后用DCM(6×60mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(8.90g,99%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.42-4.32(m,2H),3.91(m,2H),3.75(br s,4H),3.70-3.59(m,4H),3.27-3.13(m,2H),1.92-1.81(m,2H)。

[0734] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色固体的标题化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.15-9.05(m,1H),7.68(dd,J=6.0,9.0Hz,1H),7.35-7.18(m,2H),7.07(d,J=1.8Hz,1H),4.72-4.56(m,1H),4.52-4.20(m,3H),4.11(br d,J=5.2Hz,1H),4.04-3.91(m,1H),3.89-3.64(m,2H),3.13(br s,2H),2.91(br d,J=12.8Hz,7H),2.55-2.34(m,1H),2.30-2.02(m,6H),1.99-1.68(m,7H),0.80(q,J=7.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=763.4。

实例414

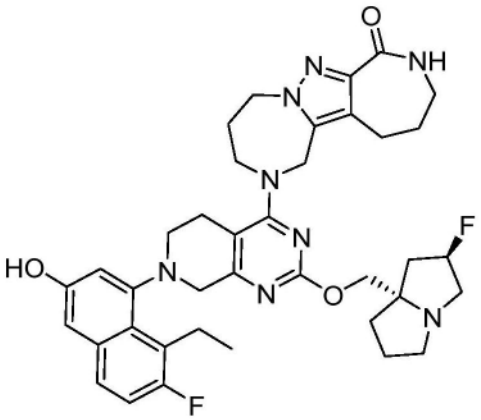


3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)吡咯烷-2,5-二酮

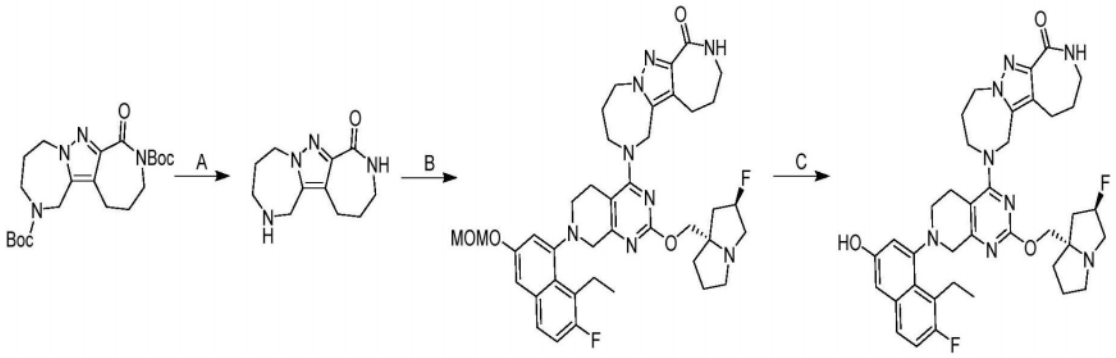


[0735] 根据实例248合成,除了在步骤A中使用K_3PO_4代替N,N-二乙基丙-2-胺。获得作为棕色固体的标题化合物(p-TSA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.73(d,J=8.4Hz,1H),7.54(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.17(t,J=9.6Hz,1H),7.10-7.06(m,1H),7.02(d,J=2.4Hz,1H),5.67-5.50(m,1H),4.79(br d,J=5.6Hz,2H),4.08-3.99(m,2H),3.98-3.91(m,3H),3.90-3.80(m,2H),3.63-3.54(m,1H),3.50-3.37(m,3H),3.37-3.33(m,2H),3.16(d,J=5.6Hz,1H),3.04-2.89(m,2H),2.71-2.65(m,2H),2.63-2.56(m,2H),2.43(s,1H),2.38-2.31(m,2H),2.26-2.17(m,1H),1.08(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=607.4。

实例415



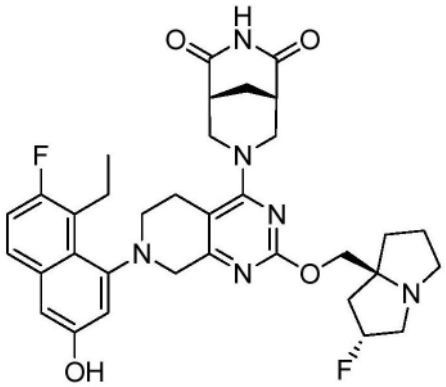
2-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2,3,4,5,9,10,11,12-八氢氮杂卓并[3',4':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-8(1H)-酮



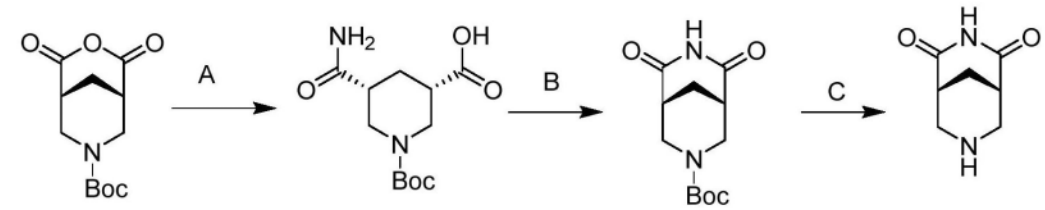
[0736] 步骤A.2,3,4,5,9,10,11,12-八氢氮杂卓并[3',4':3,4]吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-8(1H)-酮:向11-氧代-4,8,9,12-四氮杂三环[8.5.0.02,8]十五碳-1,9-二烯-4,12-二甲酸二叔丁酯(200mg,1.0当量)在MeCN(2.5mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,5mL)。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(120mg,粗品)。

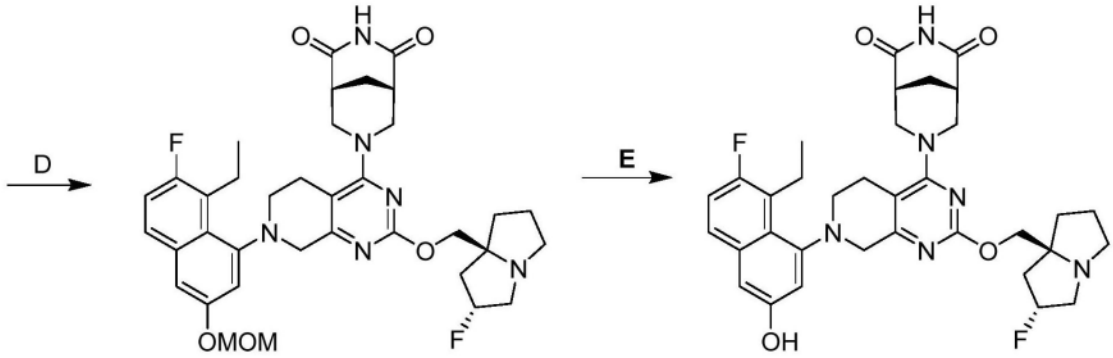
[0737] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为橙色固体的标题化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=6.0,8.0Hz,1H),7.14(t,J=9.6Hz,1H),6.95(s,2H),5.34-5.15(m,1H),4.97(br dd,J=6.4,16.4Hz,1H),4.69(dd,J=4.4,16.4Hz,1H),4.62-4.44(m,2H),4.15-3.91(m,5H),3.69(d,J=16.4Hz,1H),3.53-3.33(m,4H),3.24-3.09(m,5H),3.02-2.90(m,2H),2.85-2.73(m,1H),2.73-2.62(m,1H),2.36-1.72(m,11H),1.10(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=699.5。

实例416



(1R,5S)-7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3,7-二氮杂双环[3.3.1]壬烷-2,4-二酮





[0738] 步骤A.(3S,5R)-1-(叔丁氧基羰基)-5-氨基甲酰基哌啶-3-甲酸:将(1R,5S)-2,4-二氧代-3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷-7-甲酸叔丁酯(500mg,1.96mmol,1.00当量)在$NH_3.H_2O$(32.5g,260mmol,35.7mL,28.0%纯度,132当量)中的溶液在80℃下在N_2气氛下搅拌4小时。将溶剂减压除去,以得到作为白色固体的粗品(3S,5R)-1-(叔丁氧基羰基)-5-氨基甲酰基哌啶-3-甲酸(450mg,粗品)。

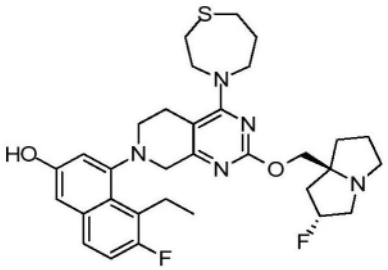
[0739] 步骤B.(1R,5S)-6,8-二氧代-3,7-二氮杂双环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯:向(3S,5R)-1-(叔丁氧基羰基)-5-氨基甲酰基哌啶-3-甲酸(3.30g,12.1mmol,1.00当量)在THF(10.0mL)中的溶液中加入CDI(7.86g,48.5mmol,4.00当量)。将反应在75℃下在N_2下搅拌12小时。将混合物倒入冰水(20mL)中,并且然后加入1N HCI直至pH调节至4。将混合物用DCM(10.0mL×3)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到残余物。将残余物在25℃下用MTBE(3V)研磨30分钟,以得到作为白色固体的标题化合物(mmol,14.6%产率)。^1H NMR:(400MHz,DMSO)δ10.9(s,1H),4.12-4.10(m,2H),3.07-3.04(m,2H),2.62(s,2H),3.30-2.27(m,1H),1.87-1.83(m,1H),1.34(s,9H)。

[0740] 步骤C.(1R,5S)-3,7-二氮杂双环[3.3.1]壬烷-2,4-二酮:在0℃下向(1R,5S)-6,

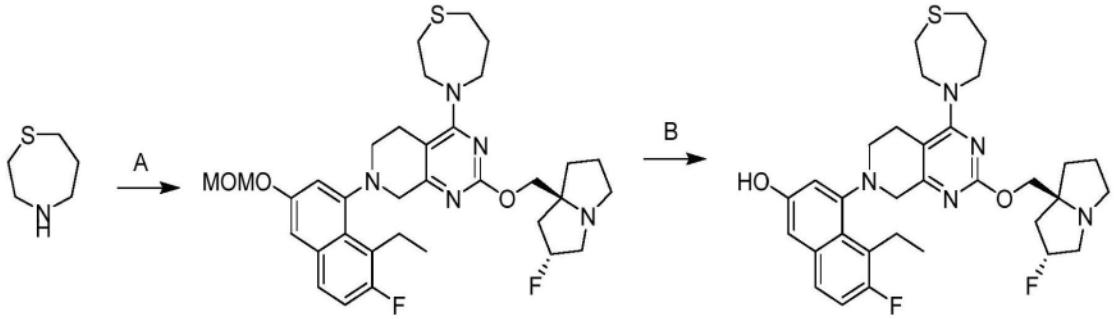
8-二氧代-3,7-二氮杂双环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯(250mg,983umol,1.00当量)在DCM(2.50mL)中的溶液中加入TFA(673mg,5.90mmol,437μL 6.00当量)。将反应在20℃下搅拌5小时。将混合物真空浓缩。在25℃下将粗产物用EtOAc(10.0ml)研磨40分钟,以得到作为白色固体的标题化合物(140mg,889umol,90.4%产率,98.0%纯度)。LCMS(ESI,M+1):m/z=155.1$(M+H)^+$

[0741] 最后两个步骤根据实例248进行,除了在步骤D中使用K_3PO_4代替N,N-二乙基丙-2-胺。获得作为黄色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.53-7.49(m,1H),7.17-7.12(m,1H),6.97(s,2H),5.48-5.23(m,1H),4.37-4.26(m,2H),4.15-3.99(m,2H),3.69-3.35(m,8H),3.25(br s,1H),3.14-3.12(m,3H),2.85(br d,J=9.6Hz,2H),2.59-2.35(m,3H),2.34-2.12(m,4H),2.11-2.00(m,3H),1.11(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=633.4。

实例417

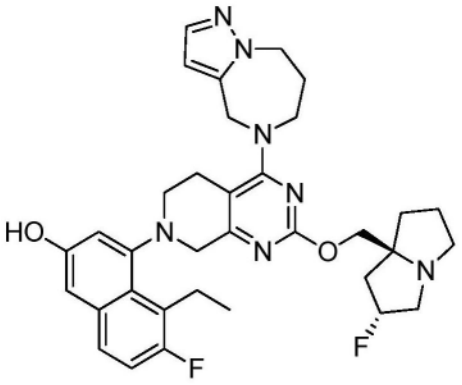


5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1,4-硫氮杂卓-4-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-酚

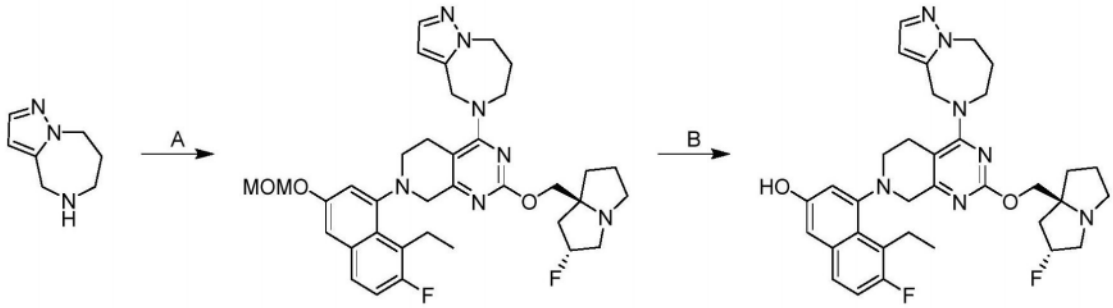


[0742] 根据实例248合成。获得作为黄色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.00-6.95(m,2H),5.46-5.29(m,1H),4.37-4.30(m,1H),4.27(d,J=9.2Hz,1H),4.24-4.19(m,1H),4.19-4.12(m,1H),4.06-3.93(m,2H),3.79-3.71(m,1H),3.68(d,J=17.6Hz,1H),3.58-3.49(m,2H),3.45(br d,J=19.2Hz,2H),3.40-3.34(m,2H),3.23-3.11(m,4H),2.84(td,J=4.4,14.4Hz,1H),2.79-2.70(m,2H),2.57-2.49(m,1H),2.45-2.25(m,2H),2.19(br d,J=10.4Hz,1H),2.14-2.06(m,2H),2.06-1.93(m,3H),1.13-1.05(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=596.1。

实例418

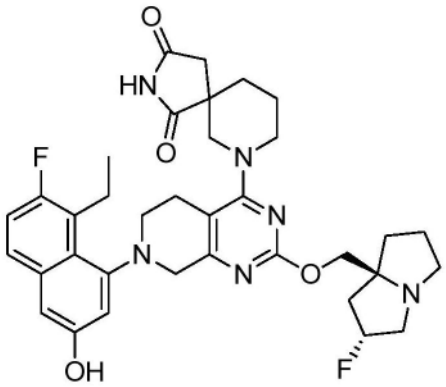


4-(4-(7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

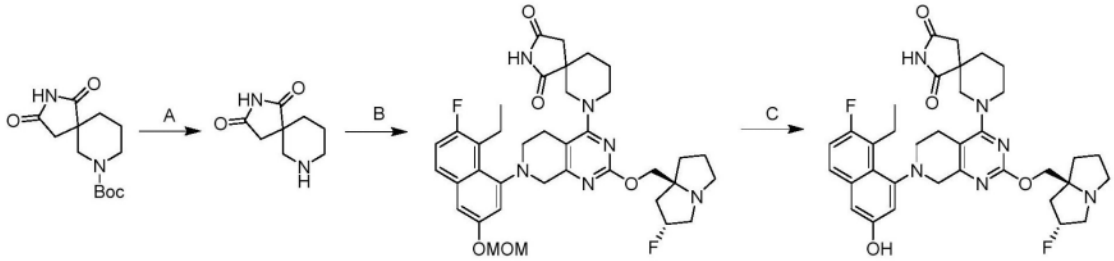


[0743] 根据实例248合成。获得作为黄色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.50(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.31(d,J=1.6Hz,1H),7.13(t,J=9.2Hz,1H),6.96-6.94(m,2H),6.23(t,J=1.6Hz,1H),5.39(br d,J=53.2Hz,1H),5.02(br dd,J=6.4,16.4Hz,1H),4.82-4.75(m,1H),4.49-4.48(m,2H),4.27-4.21(m,3H),4.06(br d,J=17.6Hz,1H),3.97(br dd,J=6.4,13.6Hz,1H),3.68(br d,J=17.6Hz,1H),3.62-3.47(m,4H),3.43-3.38(m,2H),3.27-3.18(m,3H),2.82-2.65(m,1H),2.48-1.95(m,8H),1.12-1.08(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=616.4。

实例419



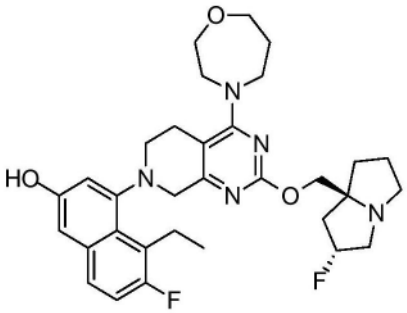
7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-1,3-二酮



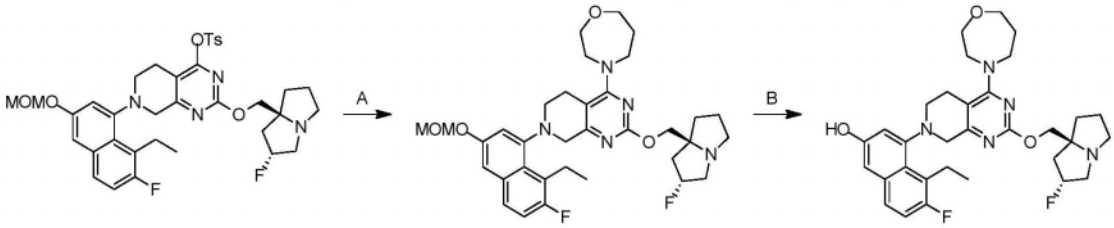
[0744] 步骤A.2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-1,3-二酮:向1,3-二氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在ACN(0.5mL)中的混合物中加入HCl·二噁烷(4M,1.40mL,15当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(70mg,92%产率,HCl)。

[0745] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为黄色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.56-7.45(m,1H),7.20-7.10(m,1H),7.04-6.91(m,2H),5.56-5.32(m,1H),4.42-3.95(m,5H),3.74-3.47(m,5H),3.46-3.32(m,4H),3.27-2.98(m,4H),2.73-2.37(m,4H),2.35-2.00(m,5H),1.97-1.57(m,3H),1.17-1.02(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=647.2。

实例420

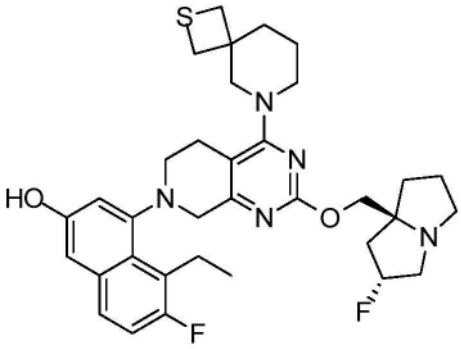


5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-酚

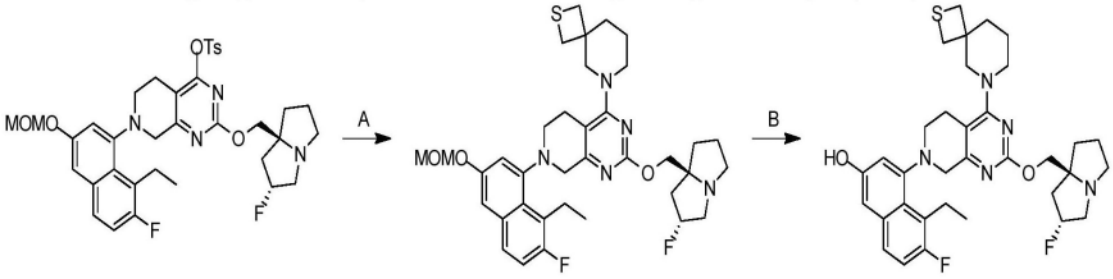


[0746] 根据实例248合成。获得作为粉红色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.97(br d,J=7.6Hz,2H),5.41-5.19(m,1H),4.23-4.09(m,2H),4.08-3.97(m,2H),3.93(br dd,J=6.8,12.8Hz,3H),3.88-3.80(m,3H),3.73(td,J=4.2,8.4Hz,1H),3.66(br d,J=17.6Hz,1H),3.50(br d,J=6.0Hz,1H),3.44-3.32(m,4H),3.25(br s,1H),3.22-3.12(m,2H),3.10-3.00(m,1H),2.80-2.67(m,1H),2.39-2.24(m,1H),2.24-2.07(m,3H),2.07-1.97(m,2H),1.96-1.84(m,2H),1.10(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=580.3。

实例421

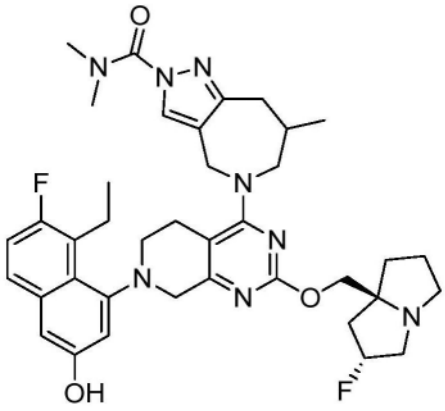


5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2-硫杂-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-酚

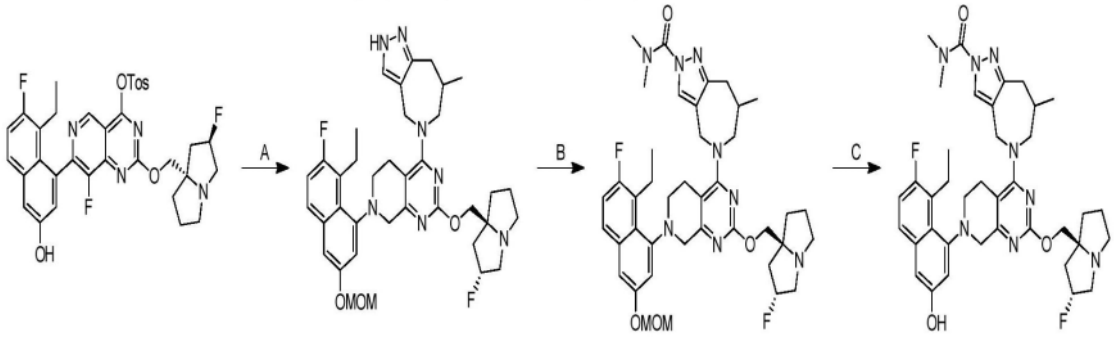


[0747] 根据实例248合成。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.6Hz,1H),7.00-6.94(m,2H),5.39-5.22(m,1H),4.26-4.21(m,1H),4.20-4.11(m,2H),4.10-4.04(m,1H),3.87-3.79(m,1H),3.73-3.68(m,1H),3.67-3.62(m,1H),3.51(br d,J=8.4Hz,1H),3.45-3.33(m,3H),3.25(br s,3H),3.22-3.13(m,2H),3.08-3.02(m,3H),2.92(d,J=9.2Hz,1H),2.73-2.66(m,2H),2.39-2.20(m,2H),2.18-2.10(m,1H),2.07-1.99(m,2H),1.97(br d,J=6.0Hz,1H),1.92(br d,J=14.4Hz,1H),1.75-1.66(m,2H),1.64-1.55(m,1H),1.12(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=622.6。

实例422



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N,7-三甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺

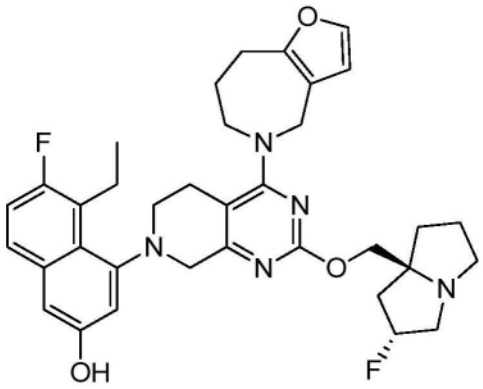


[0748] 步骤A.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-7-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓:向7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(200mg,1.0当量)、7-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓(108mg,2.0当量,HCl)、和4Å分子筛(20mg)在DMF(0.6mL)中的混合物中加入N,N-二乙基丙-2-胺(260mg,7.0当量)。将混合物在40℃下搅拌16小时。将混合物过滤并且将滤液通过反相快速色谱法[水(0.1% FA)/乙腈]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(110mg,粗品)。

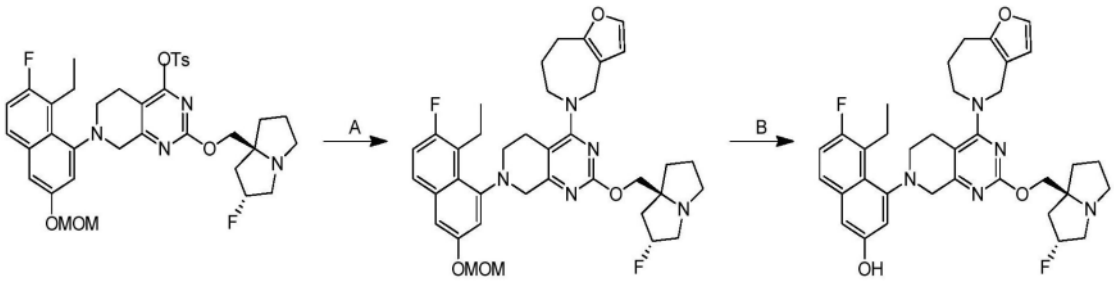
[0749] 步骤B.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N,7-三甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-7-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓(110mg,1.0当量)在THF(2mL)中的溶液中加入NaH(9.79mg,60%纯度,1.5当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后将N,N-二甲基氨基甲酰氯(35.1mg,2.0当量)加入到混合物中并将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(110mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=745.6。

[0750] 步骤C.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N,7-三甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N,7-三甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺(90mg,1.0当量)在MeOH(0.5mL)中的溶液中加入HCl·MeOH(4M,1mL)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物滴入冰冷的饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)中并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并且通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:55%-85%,经8min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(44.4mg,52%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.11-8.05(m,1H),7.51(dd,J=6.0,9.0Hz,1H),7.18-7.10(m,1H),7.01-6.91(m,2H),5.33(br s,1H),5.21(br s,1H),4.67-4.48(m,2H),4.28-4.15(m,1H),4.14-3.95(m,3H),3.79-3.35(m,7H),3.18(br s,9H),3.04-2.92(m,2H),2.79-2.64(m,2H),2.40-2.24(m,1H),2.21-1.80(m,6H),1.12-1.04(m,4H),1.02-0.95(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=701.5。

实例423

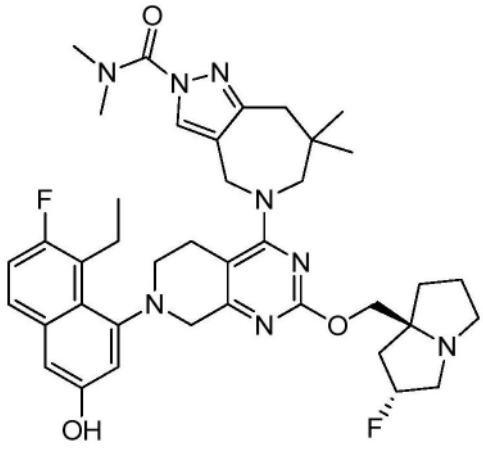


4-(4-(7,8-二氢-4H-呋喃并[3,2-c]氮杂卓-5(6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

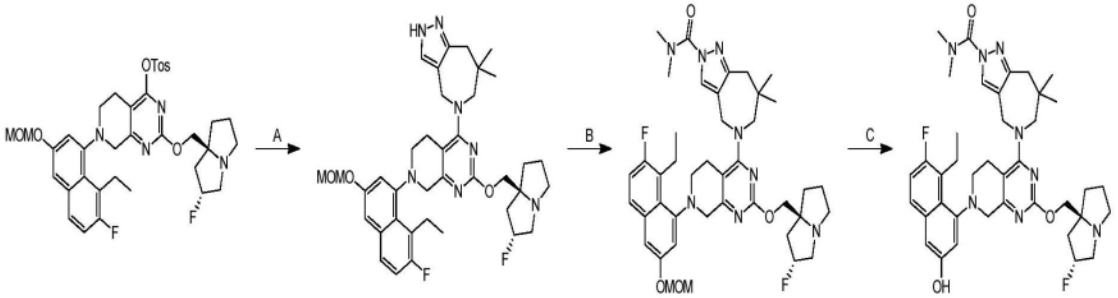


[0751] 根据实例248合成。获得作为白色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.52-7.49(m,1H),7.29-7.21(m,1H),7.14(t,J=9.4Hz,1H),7.02-6.91(m,2H),6.40-6.39(m,1H),5.34-5.16(m,1H),4.78-4.74(m,1H),4.54-4.49(m,1H),4.24-4.15(m,1H),4.14-4.04(m,2H),4.03-3.98(m,1H),3.93-3.83(m,1H),3.64(d,J=17.6Hz,1H),3.53-3.45(m,1H),3.42-3.35(m,2H),3.25-3.11(m,5H),3.01-2.95(m,1H),2.92-2.81(m,2H),2.78-2.69(m,1H),2.29-2.17(m,1H),2.16-2.11(m,1H),2.10-2.02(m,2H),2.00-1.81(m,4H),1.12-1.08(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=616.4。

实例424



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N,7,7-四甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺



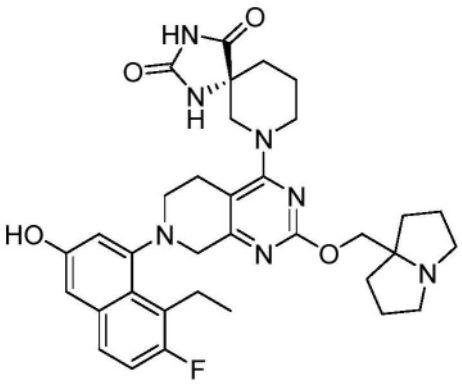
[0752] 步骤A.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-7,7-二甲基-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓:向7,7-二甲基-4,5,6,8-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]氮杂卓(206mg,2.0当量,2HCl)在DMF(1mL)中的混合物中加入7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(300mg,1.0当量)、N,N-二乙基丙-2-胺(391mg,7.0当量)和4Å分子筛(50mg)。将混合物在40℃下搅拌16小时。将混合物浓缩,过滤,并且将滤液用乙酸乙酯(20mL)和水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[水(0.1% FA)/乙腈]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(270mg,90%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=688.5。

[0753] 步骤B.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N,7,7-四甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺:在0℃下向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-7,7-二甲基-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓(230mg,1.0当量)在THF(5mL)中的溶液中加入NaH(20.1mg,60%纯度,1.5当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后将N,N-二甲基氨基甲酰氯(71.9mg,2.0当量)加入到混合物中并将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物用NH_4Cl饱和溶液(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并真空浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(275mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=759.5。

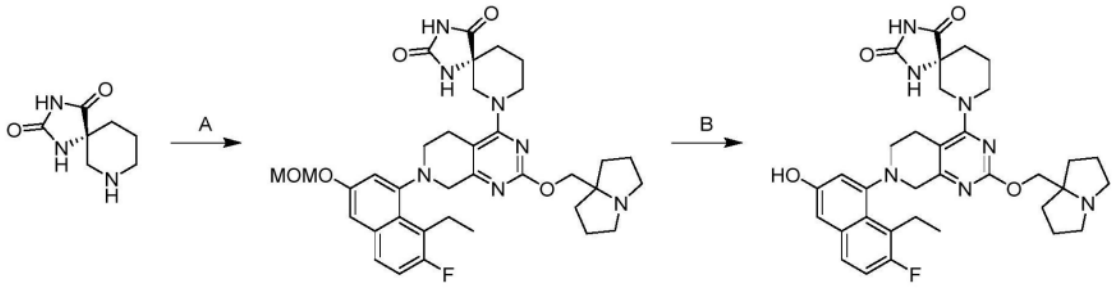
[0754] 步骤C.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N,7,7-四甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N,7,7-四甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺(250mg,1.0当量)在MeOH(1.5mL)中的溶液中加入HCl·MeOH(4M,3mL)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物滴入冰冷的饱和$NaHCO_3$溶液(60mL)中并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:56%-86%,经10min]纯化并冻干,以得到作为黄色固体的标题化合物(92.3mg,38%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.04(d,J=7.2Hz,1H),8.07-8.01(m,1H),7.33(td,J=6.4,9.0Hz,1H),7.05(t,J=9.2Hz,1H),

6.90-6.81(m,2H),5.38-5.09(m,1H),4.93(br t,J＝14.8Hz,1H),4.28(br dd,J＝9.6,14.2Hz,1H),4.21-3.94(m,4H),3.61-3.48(m,1H),3.42-3.22(m,8H),3.19-2.61(m,9H),2.53-2.04(m,5H),2.03-1.81(m,3H),1.13-0.99(m,6H),0.67(br d,J＝4.4Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝715.5。

实例425

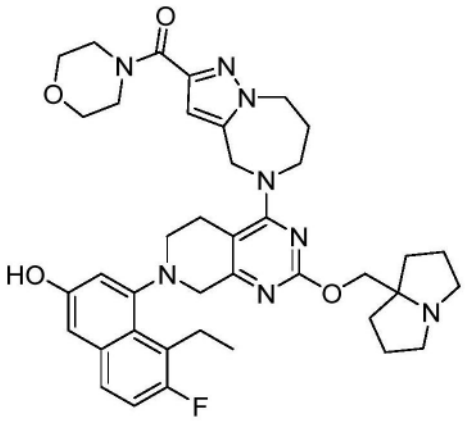


(R)-7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

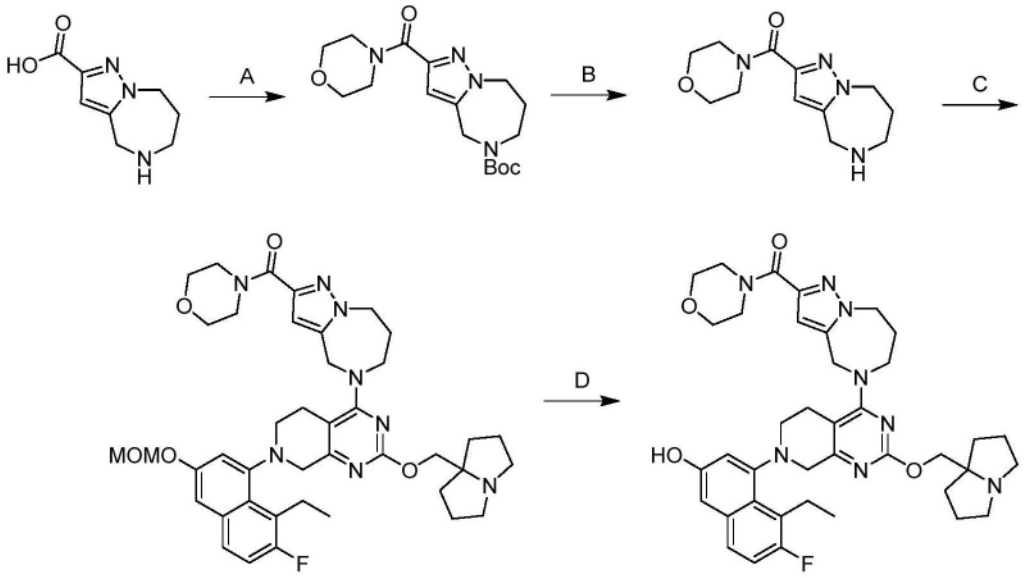


[0755] 根据实例248合成。获得作为黄色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝7.57-7.48(m,1H),7.22-7.10(m,1H),6.98(br s,2H),4.51-4.40(m,2H),4.29-3.94(m,4H),3.66(br d,J＝12.0Hz,4H),3.57-3.44(m,3H),2.92-2.64(m,2H),2.32-1.94(m,12H),1.29(br s,2H),1.11(br t,J＝6.4Hz,3H),0.10(s,1H),LCMS(ESI,M+1):m/z＝630.4

实例426



(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(吗啉代)甲酮

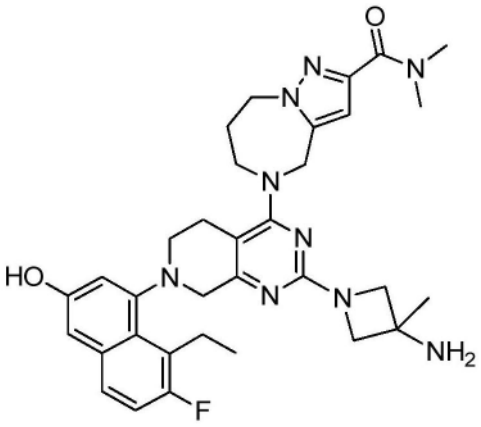


[0756] 步骤A.2-(吗啉-4-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下向5-叔丁氧基羰基-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(300mg,1.0当量)、吗啉(278mg,3.0当量)、和DIEA(1.65g,12当量)在乙酸乙酯(3mL)中的溶液中加入T3P(2.04g,6.0当量)。将混合物在0℃-25℃下搅拌2小时。将混合物减压浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色油状物的标题化合物(320mg,85%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=351.3。

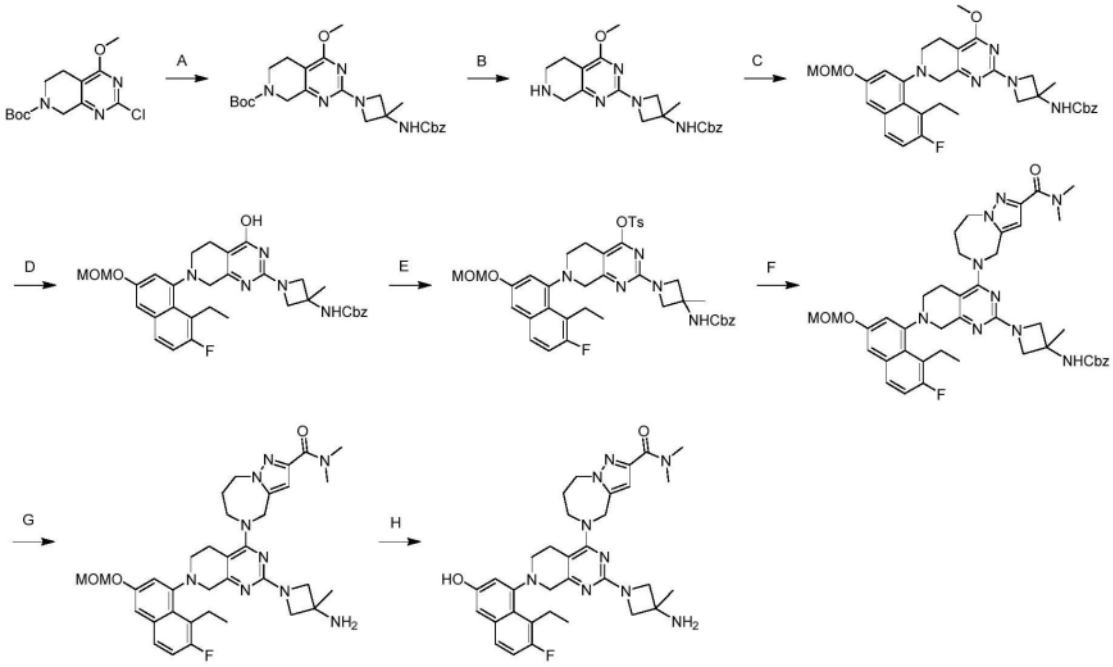
[0757] 步骤B.吗啉代(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮:在0℃下向2-(吗啉-4-羰基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(310mg,1.0当量)在MeCN(3mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,6.8当量)。将混合物在0℃-25℃下搅拌0.5小时。将混合物减压浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(215mg,粗品)。

[0758] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为粉红色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.23(s,1H),7.64-7.44(m,1H),7.29-7.09(m,1H),6.99(s,2H),6.57(s,1H),5.02(br d,J=16.4Hz,1H),4.76(br d,J=16.4Hz,1H),4.56-4.44(m,2H),4.21-4.13(m,1H),4.01-3.92(m,4H),3.88(br d,J=17.6Hz,2H),3.59(br s,9H),3.48-3.41(m,2H),3.16-3.00(m,4H),2.73-2.63(m,3H),2.34-2.10(m,2H),1.90-1.76(m,5H),1.62(br dd,J=6.8,11.9Hz,2H),1.10-1.04(m,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z=711.5。

实例427



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



[0759] 步骤A.2-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯:向2-氯-4-甲氧基-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯(5.1g,1当量)、N-(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯(4.50g,1.2当量)在甲苯(50mL)中的混合物中加入$Pd(OAc)_2$(382mg,0.1当量)、BINAP(2.12g,3.40mmol,0.2当量)和Cs_2CO_3(16.6g,3当量)。将混合物脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在110℃下在氮气气氛下搅拌2小时。将混合物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯5/1至乙酸乙酯)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(12g,66%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.41-7.29(m,5H),5.13-5.08(m,2H),5.06-4.98(m,1H),4.40-4.35(m,2H),4.28-4.18(m,2H),3.97(br d,J=8.8Hz,2H),3.91-3.86(m,3H),3.60(br t,J=5.6Hz,2H),2.56-2.48(m,2H),1.67-1.63(m,3H),1.48(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=484.4。

[0760] 步骤B.(1-(4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯:向2-[3-(苄氧基羰基氨基)-3-甲基-氮杂环丁烷-1-基]-4-甲氧基-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯(13.2g,1当量)在ACN(50mL)中的溶液中加入HCl•MeOH(4M,103mL,15当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并用水(70mL)稀释。加入固体NaOH直至在冰水浴中pH=10。将水相用二氯甲烷(6×120mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(10.5g,粗品)。

[0761] 步骤C.(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯:向N-[1-(4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-3-甲基-氮杂环丁烷-3-基]氨基甲酸苄酯(9g,1当量)和[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]三氟甲磺酸酯(10.77g,28.17mmol,1.2当量)在甲苯(135mL)中的混合物中加入$Pd_2(dba)_3$(2.15g,0.1当量)、Xantphos(2.72g,0.2当量)和Cs_2CO_3(19.1g,2.5当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将混合物在110℃下在氮气气氛下搅拌14小时。将混合物过滤并通过色谱法(Al_2O_3,石油醚/乙酸乙酯100/1至乙酸乙酯),然后通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为棕色固体的标题化合物(4.5g,25%产率);^{1}HNMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=7.87-7.79(m,1H),7.72(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.37-7.27(m,7H),7.15(d,J=2.4Hz,1H),5.32-5.26(m,2H),5.03(s,2H),4.06(s,2H),3.90(s,3H),3.84-3.64(m,4H),3.46-3.42(m,3H),3.40-3.36(m,1H),3.27-3.11(m,3H),2.79-2.66(m,1H),2.62-2.54(m,1H),1.52-1.45(m,3H),1.19-1.14(m,3H)。

步骤D.(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-羟基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯:在20℃下向NaH(342mg,60%纯度,2当量)在DMAC(26mL)中的溶液中加入EtSH(1.02g,3.84当量)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。将(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯(2.63g,1当量)加入到以上混合物中。将反应在60℃下搅拌1小时。在0℃下将混合物用水(60mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)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,并浓缩,以得到作为棕色油状物的标题化合物(2.3g,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=602.3。

[0762] 步骤E.2-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:在0℃下向N-[1-[7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-4-羟基-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-3-甲基-氮杂环丁烷-3-基]氨基甲酸苄酯(2.3g,71%纯度,1当量)、N,N-二乙基丙-2-胺(1.05g,3.0当量)、和DMAP(33.2mg,0.1当量)在DCM(50mL)中的溶液中加入TosCl(776mg,1.5当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(50mL)稀释并将各层分离。将水相用乙酸乙酯(2×40mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯10/1至0/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(2g,93%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=756.3。

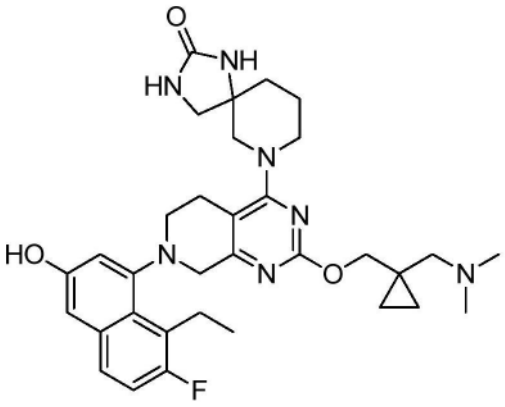
[0763] 步骤F.(1-(4-(2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,

4-d]嘧啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯:向2-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(150mg,1.0当量)在DMF(0.1mL)中的混合物中加入N,N-二乙基丙-2-胺(513mg,20当量)、N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(62.0mg,1.5当量)、和4Å分子筛(70mg)。将反应在60℃下搅拌72小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:32%-62%,经58min]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(100mg,62%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=792.6。

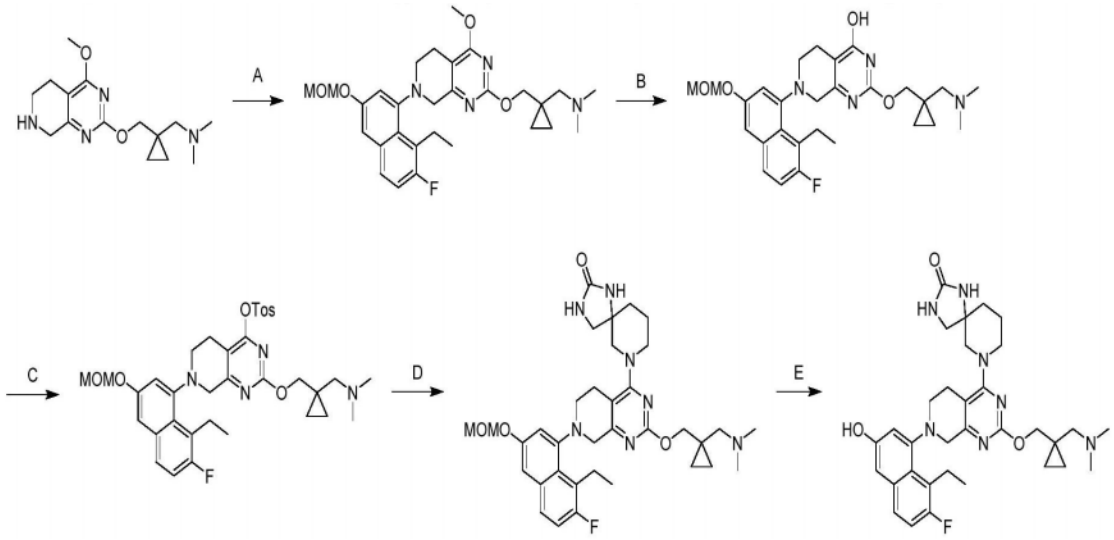
[0764] 步骤G.5-(2-(3-氨基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在氮气气氛下向(1-(4-(2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯(100mg,1.0当量)在MeOH(2mL)中的混合物中加入NH_3·MeOH(0.04mL,20%纯度)和Pd/C(20.0mg,10%纯度)。将悬浮液脱气并用氢气吹扫3次。将反应在氢气(50psi)下在40℃下搅拌2小时。将混合物过滤并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(58.0mg,粗品)。

[0765] 步骤H.5-(2-(3-氨基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向5-(2-(3-氨基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(58.0mg,1.0当量)在ACN(165μL)中的混合物中加入HCl·MeOH(4M,330μL,15当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,溶解于甲醇(1mL)中,用固体$NaHCO_3$中和,过滤,通过制备型HPLC[Welch Ultimate C 18×150×25mm×5μm;A:水(FA),B:ACN;B%:9%-39%,经10min]纯化并冻干,以得到作为黄色固体(FA盐)的标题化合物(23.5mg,40%产率,0.64FA)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.54-7.47(m,1H),7.18-7.10(m,1H),6.98-6.92(m,2H),6.56-6.50(m,1H),4.96-4.90(m,1H),4.79-4.73(m,1H),4.58-4.46(m,2H),4.16-4.08(m,1H),4.07-4.01(m,1H),4.00-3.90(m,5H),3.63-3.55(m,1H),3.53-3.47(m,1H),3.44-3.35(m,2H),3.35-3.32(m,3H),3.22-3.12(m,2H),3.11-3.05(m,3H),2.70-2.60(m,1H),2.35-2.23(m,1H),2.05-1.94(m,1H),1.59-1.50(m,3H),1.15-1.07(m,3H);^{19}FNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=-123.052;LCMS(ESI,M+1):m/z=614.5。

实例428



7-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸-2-酮



[0766] 步骤A.1-(1-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺:向1-(1-(((4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺(0.7g,1.0当量)和8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基三氟甲磺酸酯(915mg,1.0当量)在甲苯(10mL)中的混合物中加入$Pd_2(dba)_3$(219mg,0.1当量)、Cs_2CO_3(2.34g,3.0当量)、和Xantphos(693mg,0.5当量)。将混合物脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在110℃下搅拌12小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过反相色谱法[水(0.1%甲酸)/乙腈)]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(0.5g,40%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=525.2。

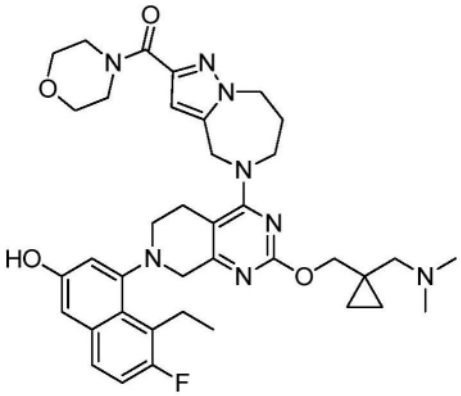
[0767] 步骤B.2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:在10℃下向EtSH(189mg,4.0当量)在DMAC(4mL)中的溶液中加入NaH(61.0mg,60%纯度,2.0当量)。将反应在10℃下搅拌0.5小时。将1-(1-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺(0.4g,1.0当量)加入至所得混合物中。将反应在60℃下搅拌1小时。将反应用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(380mg,98%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=511.3。

[0768] 步骤C.2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:在0℃下向2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(0.38g,1.0当量)、N,N-二乙基丙-2-胺(289mg,3.0当量)、和DMAP(9.09mg,0.1当量)在DCM(4mL)中的混合物中加入4-甲基苯-1-磺酰氯(213mg,1.5当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(20mL)稀释并用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过反相色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(350mg,71%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=8.03-7.97(m,2H),7.76-7.71(m,1H),7.56-7.49(m,2H),7.36-7.29(m,2H),7.20(d,J=2.4Hz,1H),5.30(s,2H),3.96-3.79(m,4H),3.42(s,3H),3.28-3.11(m,4H),2.94-2.79(m,1H),2.78-2.66(m,1H),2.46-2.42(m,3H),2.20-2.14(m,2H),2.13(s,6H),0.97(t,J=7.2Hz,3H),0.60-0.47(m,2H),0.38(s,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=665.1。

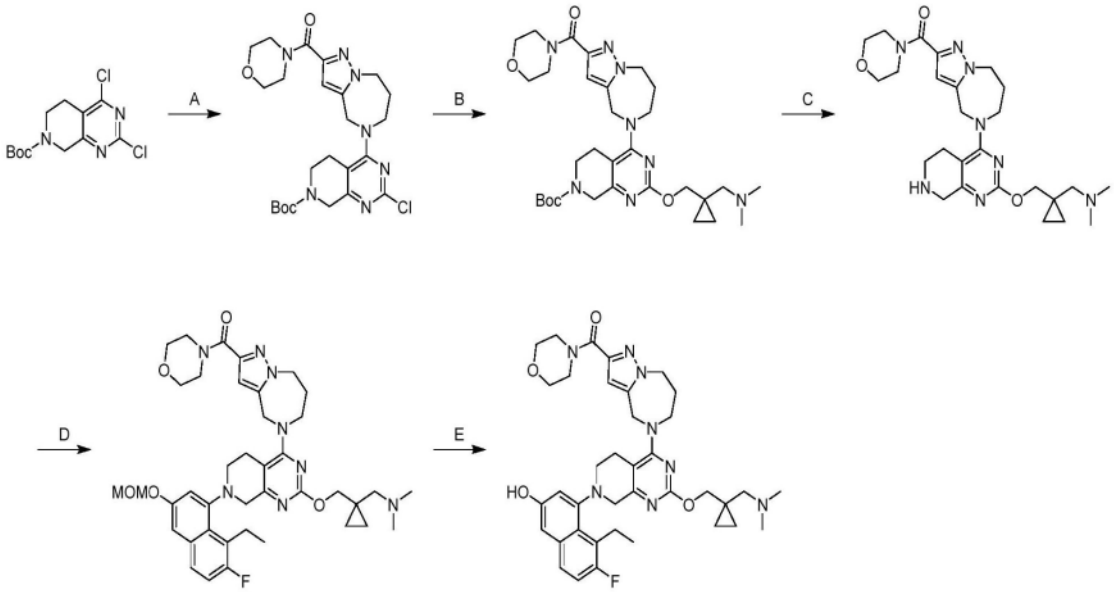
[0769] 步骤D.7-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸-2-酮:向2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(100mg,1.0当量)和1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸-2-酮(46.7mg,2.0当量)在DMF(0.5mL)中的混合物中加入N,N-二乙基丙-2-胺(58.3mg,3.0当量)和4Å分子筛(50mg,1.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤,通过制备型HPLC[Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;A:水(TFA),B:ACN;B%:21%-51%,经10min]纯化并冻干,以得到作为黄色固体的标题化合物(60.0mg,52%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.60-7.51(m,1H),7.26-7.15(m,2H),7.10-6.95(m,1H),5.35-5.16(m,2H),5.06-4.69(m,1H),4.42-4.13(m,2H),3.94-3.67(m,2H),3.60-3.51(m,3H),3.50-3.41(m,2H),3.40-3.29(m,3H),3.25-3.04(m,4H),3.01-2.86(m,7H),2.31-2.09(m,2H),2.08-1.67(m,4H),1.47-1.37(m,1H),1.20-1.04(m,3H),1.03-0.85(m,2H),0.84-0.66(m,2H)。

[0770] 步骤E.7-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸-2-酮:向7-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸-2-酮(50.0mg,1.0当量)在ACN(150μL)中的混合物中加入HCl·MeOH(4M,289μL,15当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,溶解于甲醇(1mL)中,用固体$NaHCO_3$中和,过滤,通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:16%-46%,经10min]纯化并冻干,以得到作为棕色固体(FA盐)的标题化合物(0.91mg,1.7%产率,1.24FA)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.56-7.48(m,1H),7.19-7.11(m,1H),7.03-6.95(m,2H),4.61-4.57(m,2H),4.33-4.17(m,2H),4.16-4.05(m,1H),3.76-3.65(m,2H),3.64-3.60(m,1H),3.60-3.47(m,3H),3.45-3.40(m,2H),3.20-3.03(m,4H),2.87-2.76(m,6H),2.75-2.67(m,1H),2.00-1.72(m,4H),1.16-1.07(m,3H),0.90-0.83(m,2H),0.78-0.71(m,2H);^{19}F NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=-123.052;LCMS(ESI,M+1):m/z=604.3。

实例429



(5-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(吗啉代)甲酮



[0771] 步骤A.2-氯-4-(2-(吗啉-4-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯:在氮气下向2,4-二氯-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(0.05 g,1.0当量)和吗啉代(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮(49.4mg,1.2当量)在DMF(1.0mL)中的混合物中加入N,N-二乙基丙-2-胺(127mg,6.0当量)和4Å分子筛(50mg,1.0当量)。将混合物在40℃下搅拌6小时。将混合物过滤,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(70.0mg,82%产率)。LCMS(ESI,M-55):m/z=462.0

[0772] 步骤B.2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-(2-(吗啉-4-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯:向2-氯-4-(2-(吗啉-4-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(0.5g,1.0当量)和(1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲醇(150mg,1.2当量)在甲苯(5.0mL)中的混合物中加入Cs_2CO_3(943mg,3当量)、BINAP(120mg,0.2当量)、和$Pd(OAc)_2$(21.7mg,0.1当量)。将反应脱气并用

氮气吹扫3次。将反应加热至110℃并搅拌2小时。将反应用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(315mg,51%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=6.56(s,1H),4.73(s,2H),4.48-4.39(m,2H),4.26(br s,2H),4.02-4.00(m,2H),3.99-3.81(m,4H),3.58(br d,J=0.8Hz,6H),3.45(br s,2H),2.68-2.63(m,2H),2.17(s,2H),2.13(s,6H),2.03(br s,2H),1.44(s,9H),0.58-0.52(m,2H),0.38-0.31(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=611.5。

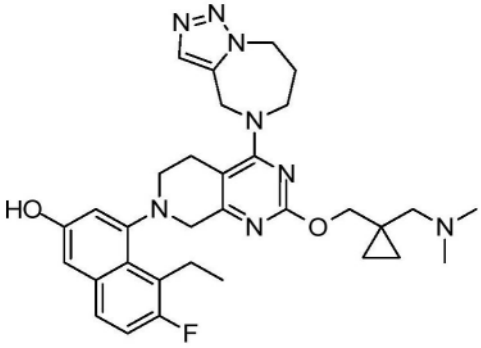
[0773] 步骤C.(5-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(吗啉代)甲酮:在0℃下在氮气下向2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-(2-(吗啉-4-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(0.31g,1当量)在DCM(3.0mL)中的溶液中加入TFA(4.62g,79当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并用饱和Na_2CO_3水溶液和15% NaOH水溶液调节至pH=10,用混合物溶液(二氯甲烷/甲醇10/1,8mL×3)萃取,经无水硫酸钠干燥,过滤,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(170mg,63%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=511.4

[0774] 步骤D.(5-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(吗啉代)甲酮:在氮气下向(5-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(吗啉代)甲酮(150mg,1.0当量)和8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基三氟甲磺酸酯(146mg,1.3当量)在甲苯(1.5mL)中的混合物中加入$Pd_2(dba)_3$(26.9mg,0.1当量)、Cs_2CO_3(287mg,3.0当量)、和Xantphos(34.0mg,0.2当量)。将反应在110℃下搅拌8小时。将反应用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(150mg,66%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=743.7

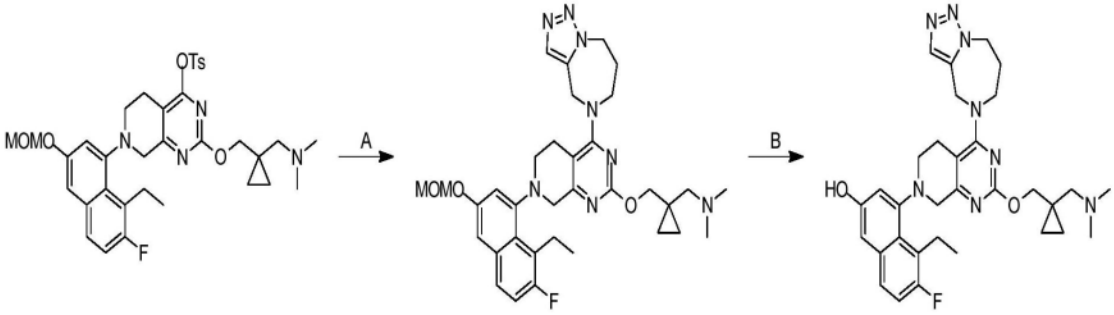
[0775] 步骤E.(5-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(吗啉代)甲酮:在0℃下在氮气下向(5-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(吗啉代)甲酮(130mg,1.0当量)在ACN(1.5mL)中的溶液中加入HCl·MeOH(4M,1.5mL,34当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将反应浓缩并且通过制备型HPLC[Waters Xbridge C18 150×50mm×10μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN];B%:31%-61%,经8min]纯化,以得到作为橙色固体的标题化合物(57.6mg,47%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=9.65(s,1H),7.66-7.52(m,1H),7.24(t,J=9.6Hz,1H),6.99(s,2H),6.55(s,1H),5.06-4.94(m,1H),4.74(br d,J=16.8Hz,1H),4.50(br d,J=4.8Hz,2H),4.18-4.07(m,1H),4.06-3.97(m,3H),3.92-3.75(m,3H),3.65-3.54(m,7H),3.49-3.36(m,2H),3.27(br s,2H),3.21-3.03(m,4H),2.18-

2.11(m,8H),1.07(t,J＝7.2Hz,3H),0.58-0.52(m,2H),0.39-0.31(m,2H);^{19}F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ＝-121.334;LCMS(ESI,M+1):m/z＝699.9。

实例430

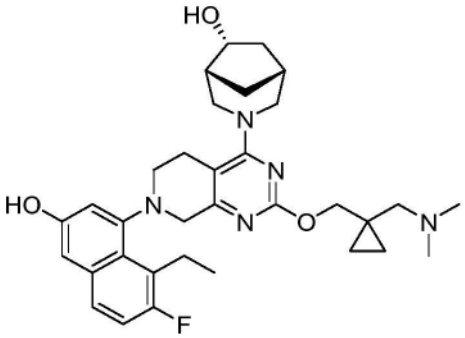


4-(4-(7,8-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

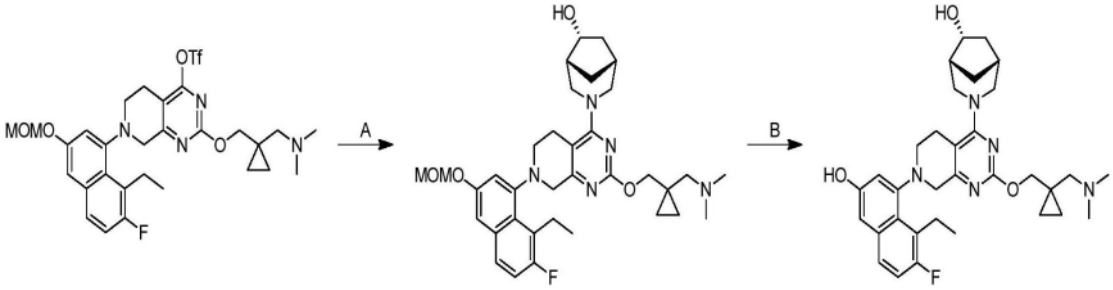


[0776] 根据实例248合成。获得作为黄色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝7.66(s,1H),7.54-7.49(m,1H),7.19(s,1H),6.99-6.95(m,2H),5.11-5.04(m,1H),4.95-4.90(m,1H),4.75-4.69(m,2H),4.22-4.03(m,5H),3.70-3.64(m,1H),3.57-3.51(m,1H),3.43-3.34(m,2H),3.26-3.13(m,2H),2.77-2.61(m,3H),2.56-2.38(m,6H),2.35-2.26(m,1H),2.13-2.03(m,1H),1.11(t,J＝6.0Hz,3H),0.75-0.68(m,2H),0.64-0.54(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝587.3。

实例431

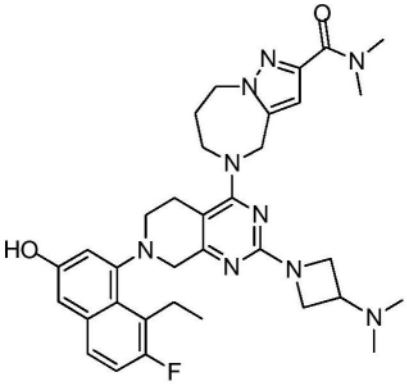


(1R,5R,6R)-3-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇

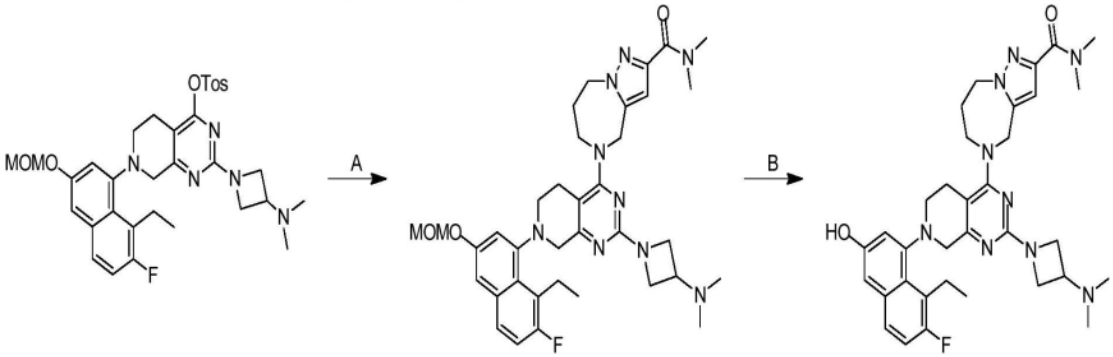


[0777] 根据实例248合成。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.54-7.47(m,1H),7.17-7.10(m,1H),7.03-6.90(m,2H),4.67-4.45(m,1H),4.41-4.13(m,4H),4.11-4.01(m,1H),3.91-3.52(m,2H),3.48-3.34(m,3H),3.26-3.10(m,2H),3.09-2.91(m,2H),2.90-2.73(m,2H),2.72-2.59(m,6H),2.36-2.12(m,3H),1.82-1.65(m,2H),1.62-1.21(m,1H),1.34-1.10(m,3H),0.85-0.72(m,2H),0.66(br d,J=4.8Hz,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=576.5。

实例432

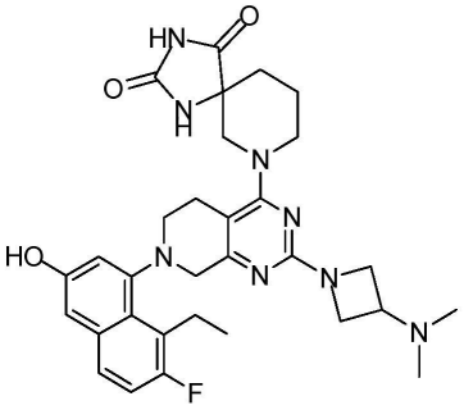


5-(2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

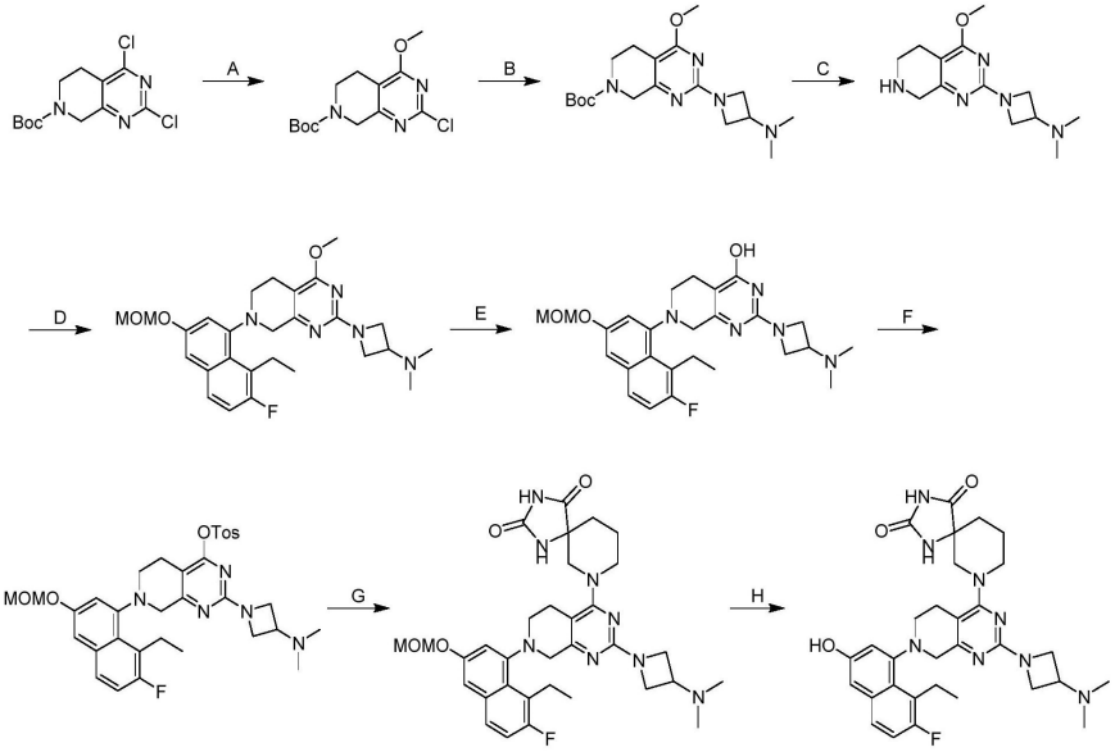


[0778] 根据实例248合成。获得作为黄色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.50(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.95(s,2H),6.56(s,1H),4.80-4.70(m,2H),4.57-4.46(m,2H),4.19-4.01(m,4H),3.99-3.84(m,3H),3.60(br d,J=17.2Hz,1H),3.52-3.45(m,1H),3.44-3.35(m,3H),3.35-3.32(m,3H),3.21-3.11(m,2H),3.07(s,3H),2.68-2.58(m,1H),2.39-2.22(m,7H),2.05-1.94(m,1H),1.11(t,J=7.2Hz,3H)LCMS(ESI,M+1):m/z=628.3。

实例433



7-(2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



[0779] 步骤A.2-氯-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯:在0℃下向2,4-二氯-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(15.0g,1.0当量)在MeOH(100mL)中的溶液中逐滴加入NaOMe(5.33g,2.0当量)在MeOH(50mL)中的溶液。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物用水(100mL)淬灭,真空浓缩以除去MeOH,并用乙酸乙酯(2×200mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并且用反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(14.0g,87%产率)。

[0780] 步骤B.2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯:向N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺(11.6g,2当量,2HCl)和2-氯-4-甲氧基-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯(10.0g,1.0当量)在甲苯(100mL)中的混合物中加入$Pd(OAc)_2$(374mg,0.05当量)、BINAP(4.15g,0.20当量)、和Cs_2CO_3(54.3g,5.00当量)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次。将反应在100℃下在N_2下搅拌12小时。将

混合物用乙酸乙酯(300mL)稀释并用水(300mL)和盐水(300mL)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥,浓缩,并且用反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(11.0g,78%产率),LCMS(ESI,M+1):m/z=364.2。

[0781] 步骤C.1-(4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺:将2-[3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]-4-甲氧基-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯(10.0g,1.0当量)在HCl·MeOH(4M,14当量)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。将反应减压浓缩以除去HCl·MeOH并溶解在水(100mL)中。将混合物的pH值用NaOH溶液调节至11并将混合物用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(5.5g,53%)。

[0782] 步骤D.1-[7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-4-甲氧基-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-N,N-二甲基-氮杂环丁烷-3-胺:向1-(4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N,N-二甲基-氮杂环丁烷-3-胺(3.00g,1.0当量)和[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]三氟甲磺酸酯(8.71g,2.0当量)在甲苯(30mL)中的混合物中加入$Pd_2(dba)_3$(1.04g,0.1当量)、Xantphos(1.32g,0.2当量)、和Cs_2CO_3(11.1g,3.0当量)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次。将反应在100℃下在N_2气氛下搅拌36小时。将混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释并用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并用柱色谱法(Al_2O_3,石油醚/乙酸乙酯=50/1至1/1)纯化,以得到作为棕色固体的标题化合物(9.00g,63.8%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=496.1。

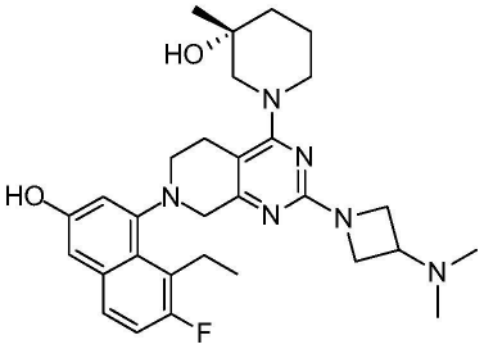
[0783] 步骤E.2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:向EtSH(1.48g,5.9当量)在DMAC(10mL)中的溶液中加入NaH(484mg,60%纯度,3.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将1-[7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-4-甲氧基-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-N,N-二甲基-氮杂环丁烷-3-胺(2.00g,1.0当量)在DMAC(8mL)中的溶液加入到混合物中。将反应在60℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(50ml)淬灭。将混合物的pH值用2N HCl调节至5。将混合物用乙酸乙酯(100mL×3)萃取并用盐水(100mL)洗涤。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(2.5g,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=482.3

[0784] 步骤F 2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:向4-甲基苯磺酰氯(594mg,1当量)、DMAP(38.1mg,0.10当量)和2-[3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(1.50g,1.0当量)在DCM(15mL)中的混合物中加入N,N-二乙基丙-2-胺(1.21g,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物用DCM(50mL)稀释并用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并且用反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(330mg,16%产率),LCMS(ESI,M+1):m/z=636.4。

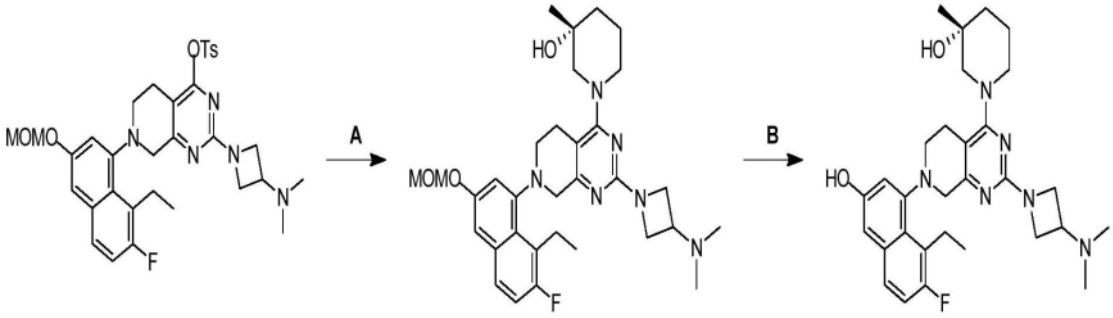
[0785] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为橙色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=5.2,8.4Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.05-6.87(m,2H),4.14(br s,2H),4.01(br s,5H),3.60(br dd,J=2.8,17.2Hz,1H),3.53-3.38(m,3H),3.34(br d,J=7.2Hz,1H),3.29-3.24(m,1H),3.20-3.03(m,2H),2.96-2.64(m,2H),2.41

(d,J＝3.6Hz,6H),2.13-2.03(m,1H),2.01-1.77(m,3H),1.10(dt,J＝3.2,7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝589.2。

实例434

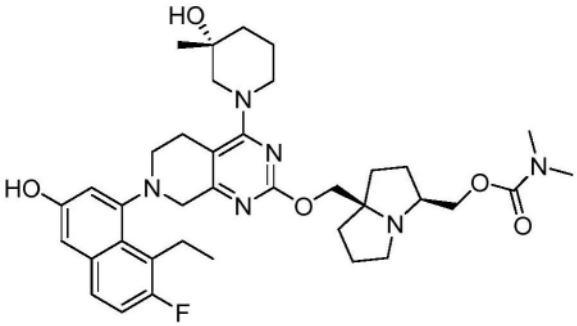


(R)-1-(2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

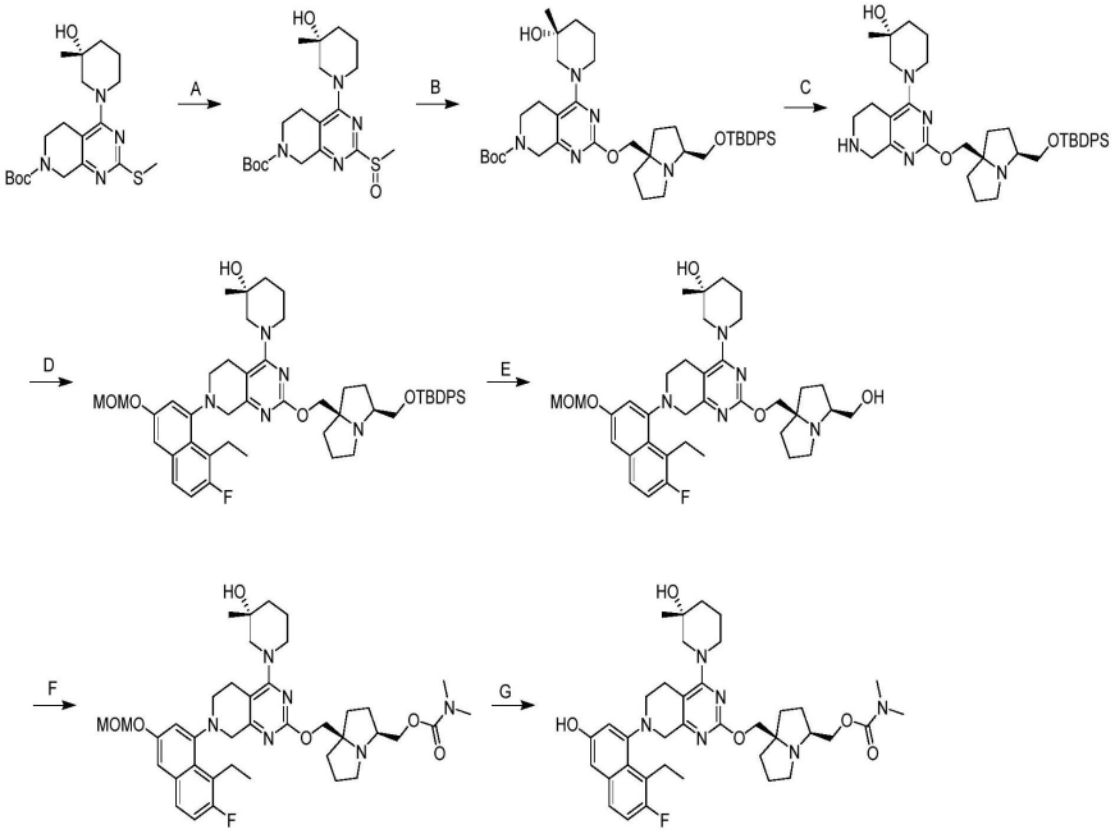


[0786] 根据实例248合成。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝7.55-7.46(m,1H),7.14(t,J＝9.6Hz,1H),7.01-6.93(m,1H),4.21-4.01(m,3H),3.96-3.86(m,2H),3.79-3.39(m,6H),3.38-3.32(m,2H),3.26-2.98(m,3H),2.65(br dd,J＝4.4,11.2Hz,1H),2.33(d,J＝4.8Hz,6H),2.05-1.58(m,4H),1.30-1.18(m,3H),1.11(t,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝535.4。

实例435



((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯



[0787] 步骤A.4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯:向(R)-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-2-(甲硫基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(1.80g,1.0当量)在DCM(20mL)中的溶液中加入m-CPBA(926mg,85%纯度,1.0当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。向混合物中加入饱和$NaHCO_3$水溶液(2×15mL)。将合并的有机层盐水(2×15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.70g,91%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=411.2。

[0788] 步骤B.2-(((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯:向4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(1.70g,1.0当量)、((3S,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(1.36g,0.80当量)、和4Å分子筛(200mg)在甲苯(20mL)中的混合物中加入钠;2-甲基丙-2-醇酸盐(1.19g,3.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将反应过滤,以得到溶液。将混合物用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并经反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.60g,51%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.75-7.68(m,4H),7.43-7.34(m,6H),4.55(br d,J=18.4Hz,1H),4.38-4.32(m,1H),4.20-4.05(m,2H),4.00-3.94(m,1H),3.93-3.88(m,1H),3.72-3.61(m,2H),3.57-3.48(m,2H),3.36-3.26(m,1H),3.02-2.93(m,2H),2.92-2.89(m,1H),2.88-2.76(m,2H),2.69-2.56(m,3H),2.22-2.13(m,1H),2.05(s,2H),2.04-1.98(m,1H),1.94-1.87(m,1H),1.83-1.78(m,3H),1.71-1.63(m,3H),1.50-1.47(m,9H),1.27(t,J=7.2Hz,3H),1.06(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=757.1。

[0789] 步骤C.(R)-1-(2-(((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-

1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:将2-(((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(1.00g,1.0当量)在DCM(5mL)和TFA(5mL)中的溶液在25℃下搅拌0.5小时。将反应减压浓缩以除去溶剂。向残余物中加入饱和$NaHCO_3$水溶液以调节pH至7左右并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并经反相HPLC(0.1%FA条件)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(634mg,73%产率)。

[0790] 步骤D.(R)-1-(2-(((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(2-(((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(500mg,1.0当量)、8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基三氟甲磺酸酯(729mg,2.5当量)、和Cs_2CO_3(745mg,3.0当量)在甲苯(10mL)中的溶液中加入甲磺酸基[(4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽)-2-(2\'-氨基-1,1\'-联苯基)]钯(ii)(72.0mg,0.1当量)和Xantphos(44.0mg,0.1当量)。将混合物脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在100℃下在氮气下搅拌24小时。将混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法(SiO_2,EtOAc/MeOH=30/1至1/1)纯化并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 200×40mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:43%-73%,10min)纯化,以得到作为紫色固体的标题化合物(100mg,15%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=888.8。

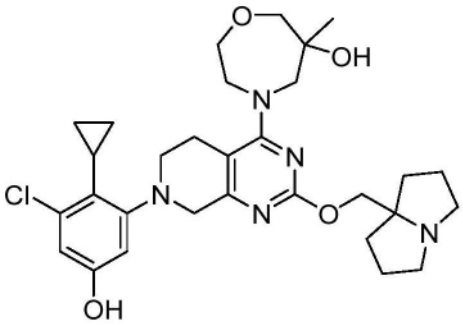
[0791] 步骤E.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((3S,7aR)-3-(羟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(2-(((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(170mg,1.0当量)在DMF(2mL)中的溶液中加入CsF(291mg,10当量)。将反应在40℃下搅拌2小时。将反应过滤并通过反相HPLC(0.1%FA条件)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(120mg,96%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=650.7。

[0792] 步骤F.((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:向(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((3S,7aR)-3-(羟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(170mg,1.0当量)在THF(2mL)中的溶液中加入NaH(157mg,60%纯度,15当量)。在将反应在0℃下搅拌0.5小时后,将二甲基氨基甲酰氯(56.0mg,2.0当量)加入到混合物中。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将反应用H_2O(5mL)在0℃下淬灭并用EtOAc(3×2mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(200mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=721.4。

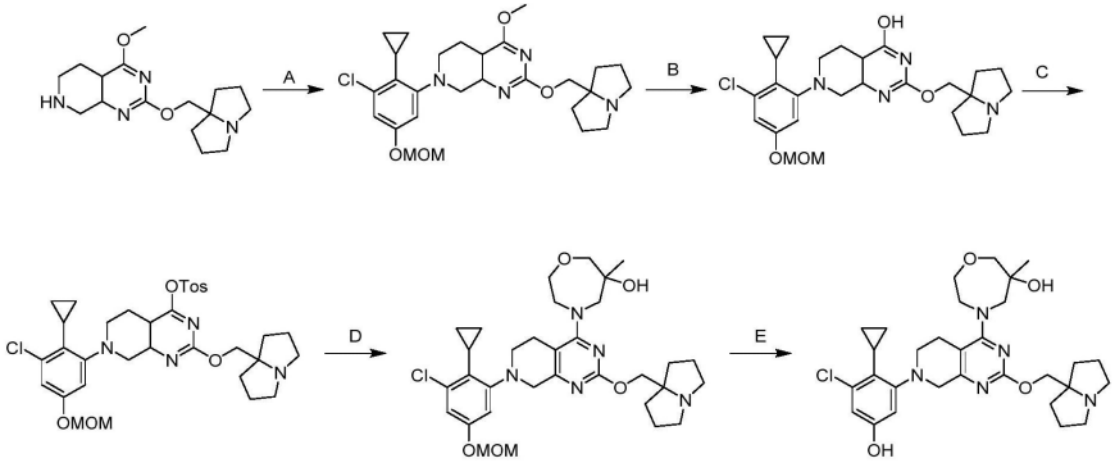
[0793] 步骤G.((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-

基)甲基二甲基氨基甲酸酯:将((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯(100mg,1.0当量)在HCl·MeOH(4M,1mL,29当量)中的溶液在25℃下搅拌0.5小时。将混合物减压浓缩以除去溶剂。向残余物中加入饱和$NaHCO_3$水溶液以调节pH至7左右并用EtOAc(3×2mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并且通过制备型HPLC(柱:Welch Ultimate C18 150×25mm×5μm;流动相:[水(TFA)-ACN];B%:23%-53%,10min)纯化,以得到作为黄色固体(TFA盐)的标题化合物(18mg)。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.53(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.17(t,J=9.2Hz,1H),7.04-6.99(m,2H),4.67-4.54(m,2H),4.53-4.43(m,1H),4.35(dd,J=7.6,12.8Hz,1H),4.21-4.00(m,2H),3.97-3.78(m,2H),3.77-3.61(m,2H),3.58-3.49(m,2H),3.46-3.32(m,3H),3.26-3.13(m,2H),2.92(s,3H),2.89-2.83(m,3H),2.74(br d,J=14.4Hz,1H),2.49-2.37(m,1H),2.34-2.06(m,8H),1.97-1.86(m,1H),1.98-1.66(m,3H),1.26(d,J=18.0Hz,3H),1.13(dt,J=4.0,7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=677.6。

实例436



4-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-6-醇



[0794] 步骤A:7-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-4-甲氧基-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:将4-甲氧基-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.50g,1.0当量)、1-溴-3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯(1.44g,1.0当量)、$Pd_2(dba)_3$(451mg,0.10当量)、Xantphos(570mg,0.20当量)、和碳酸铯(4.82g,3.00当量)在甲苯(15.0mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次。然后将混合物在110℃下在氮气气氛下搅拌12小时。将反应用水

(200mL)稀释并用乙酸乙酯(200mL×2)萃取。将合并的有机层干燥,过滤,浓缩并且用制备型-HPLC[FA条件;柱:Phenomenex luna C18(250×70mm,10μm);流动相:[水(FA)-ACN];B%:45%-50%,10分钟]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(1.70g,67%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=8.08(s,1H),6.80(d,J=2.4Hz,1H),6.63(d,J=2.4Hz,1H),5.14(s,2H),4.55(s,2H),4.06(s,3H),3.74-3.62(m,2H),3.44(s,3H),3.39(br t,J=5.2Hz,2H),3.36-3.32(m,2H),3.30-3.26(m,2H),2.77(t,J=5.6Hz,2H),2.35-2.08(m,8H),1.69(tt,J=5.6,8.4Hz,1H),1.05-0.92(m,2H),0.69-0.59(m,2H)。

[0795] 步骤B:7-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:在10℃下,向乙硫醇(800mg,3.9当量)在N,N-二甲基乙酰胺(20.0mL)中的溶液中加入氢化钠(264mg,60%纯度,2.0当量)。将混合物在10℃下搅拌0.5小时。然后将7-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-4-甲氧基-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.70g,1.0当量)加入至以上混合物中。将反应在60℃下搅拌1小时。将合并的有机层干燥,过滤并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(1.70g,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=501.3。

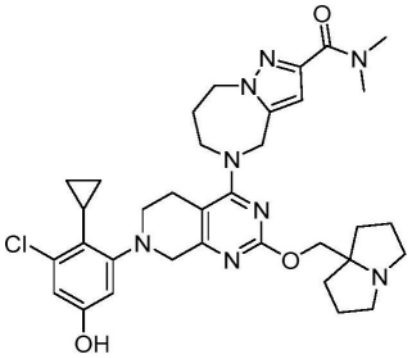
[0796] 步骤C:7-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:向7-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(1.70g,1.0当量)在二氯甲烷(10.0mL)中的溶液中加入对甲苯磺酰氯(970mg,1.5当量)、N,N-二乙基丙-2-胺(1.32g,3.00当量)、和DMAP(41.5mg,0.10当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将合并的有机层干燥,过滤,浓缩,并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至0/1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(700mg,32%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=655.4。

[0797] 步骤D:4-(7-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-6-醇:向7-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(70.0mg,1.0当量)和6-甲基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-6-醇(16.8mg,1.2当量)在DMF(1.50mL)中的溶液中加入N,N-二乙基丙-2-胺(41.4mg,3.0当量)和4Å分子筛(10.7μmol,0.10当量)。将混合物在40℃下搅拌16小时。将反应过滤并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(50.0mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=614.4

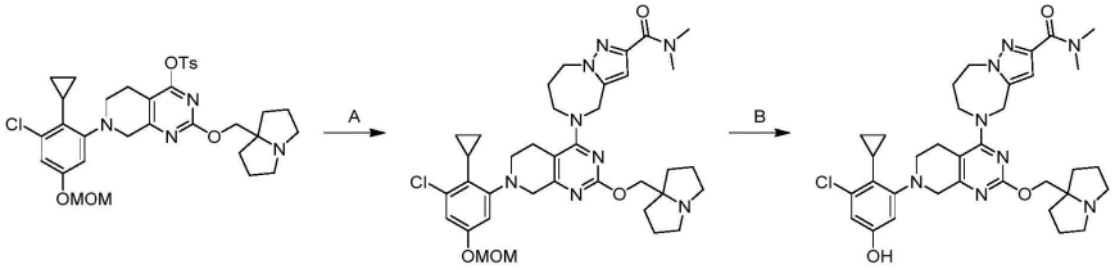
[0798] 步骤E:4-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-6-醇:向4-(7-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-6-醇(50.0mg,1.0当量)在氯甲烷(5.0mL)中的溶液中加入HCl/MeOH(0.50mL)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将反应过滤,浓缩,并且用制备型-HPLC[FA条件;柱:Phenomenex C18 75×30mm×3μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:12%-42%,7分钟]纯化,以得到白色固体并且然后用制备型SFC[柱:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm×30mm,10μm);流动相:[0.1% NH_3H_2O ETOH];B%:60%-

60%,3.4分钟]纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(7.33mg,15%产率,97%纯度);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.92-9.40(m,1H),8.27(s,1H),6.49(d,J=1.6Hz,1H),6.36(d,J=2.0Hz,1H),4.02-3.62(m,10H),3.39(br d,J=4.0Hz,2H),3.09(br dd,J=5.2,5.6Hz,1H),2.97-2.91(m,2H),2.78(br s,2H),2.60-2.54(m,2H),1.89-1.71(m,6H),1.59-1.52(m,2H),1.23(br s,1H),1.04(s,3H),1.01-0.92(m,2H),0.56(dt,J=5.2,9.6Hz,2H);LCMS[M+1]$^+$:570.3

实例437

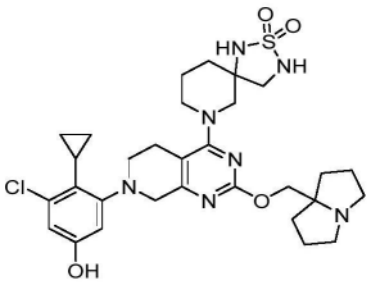


5-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



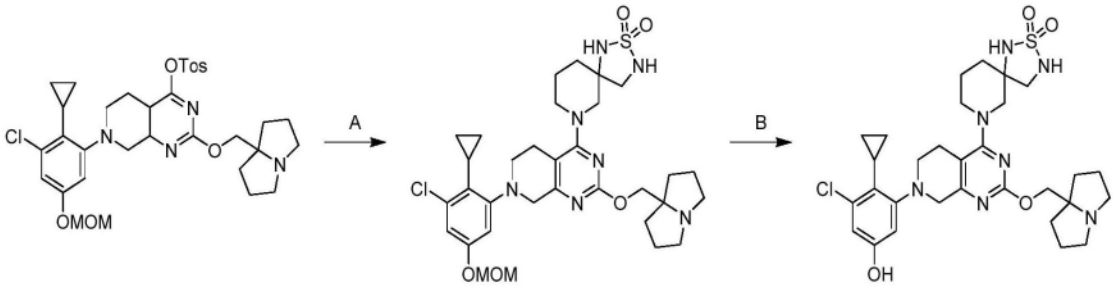
[0799] 根据实例436合成。获得作为红色油状物的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.54(s,1H),6.59(s,1H),6.54(d,J=2.4Hz,1H),6.37(d,J=2.4Hz,1H),4.56-4.47(m,2H),4.29-4.21(m,2H),4.12-4.02(m,4H),3.45-3.37(m,2H),3.34-3.31(m,2H),3.31-3.28(m,5H),3.10-2.97(m,5H),2.91(br s,2H),2.25-2.18(m,1H),2.16(br d,J=5.7Hz,2H),2.14-2.11(m,1H),2.11-2.05(m,2H),2.05-1.97(m,2H),1.95-1.87(m,2H),1.70-1.60(m,1H),1.05-0.96(m,2H),0.72-0.65(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=647.5。

实例438



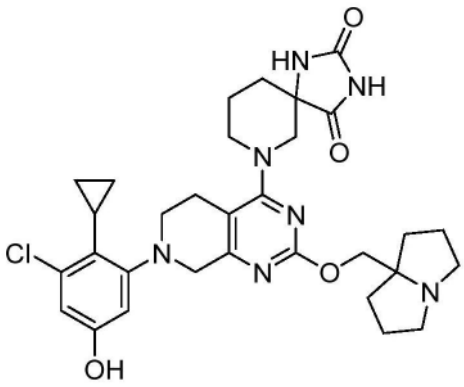
7-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化

物

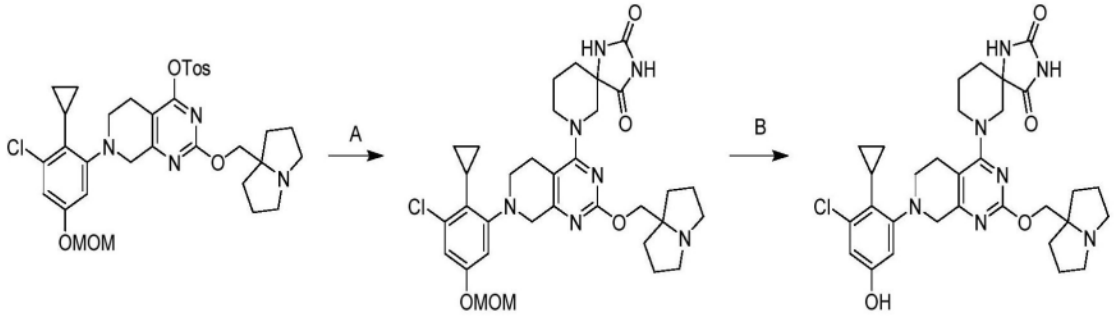


[0800] 根据实例436合成。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.55-8.53(m,1H),6.54(d,J=2.4Hz,1H),6.40(d,J=2.4Hz,1H),4.52-4.39(m,2H),4.18-4.10(m,1H),4.09-3.99(m,2H),3.84-3.75(m,1H),3.64-3.55(m,2H),3.54-3.47(m,1H),3.45-3.33(m,3H),3.24-3.14(m,4H),2.95-2.81(m,2H),2.34-2.23(m,2H),2.22-2.08(m,4H),2.06-1.96(m,3H),1.91-1.80(m,2H),1.79-1.73(m,1H),1.69-1.59(m,1H),1.06-0.95(m,2H),0.73-0.63(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=630.3。

实例439

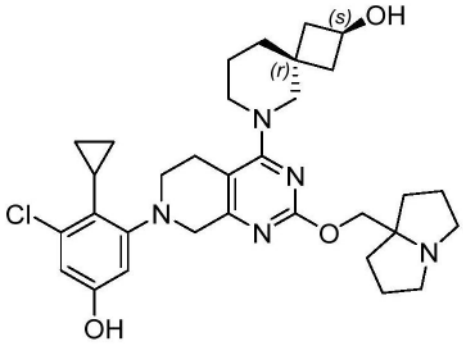


7-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

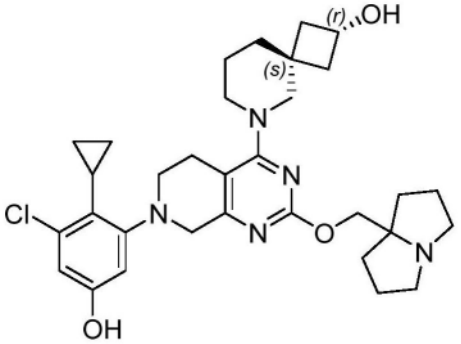


[0801] 根据实例436合成。获得作为白色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=8.53(s,1H),6.54(d,J=2.4Hz,1H),6.40(d,J=2.4Hz,1H),4.49-4.36(m,2H),4.19(br d,J=13.2Hz,1H),4.10(s,2H),4.07-4.00(m,1H),3.65-3.55(m,2H),3.40(d,J=13.2Hz,1H),3.30-3.26(m,2H),3.25-3.14(m,3H),2.99-2.79(m,2H),2.31-1.83(m,12H),1.70-1.61(m,1H),1.05-0.93(m,2H),0.68(br d,J=3.6Hz,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=608.2。

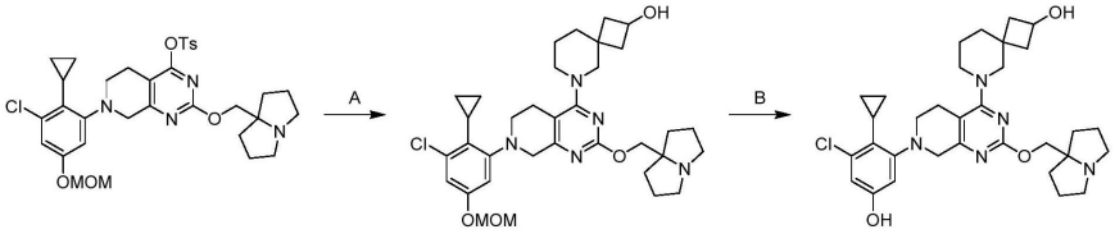
实例440



(2s,4r)-6-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬-2-醇实例441



(2r,4s)-6-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬-2-醇

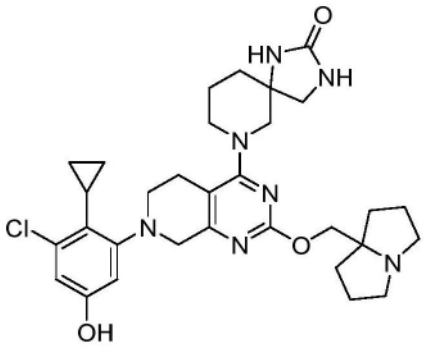


[0802] 根据实例436合成。两种异构体用SFC[柱:DAICELCHIRALPAK IG(250mm×30mm,10μm);流动相:[0.1%NH_3·H_2O EtOH];B%:65%-65%,5.2分钟]分离,以得到作为白色固体的实例440和作为白色固体的实例441。

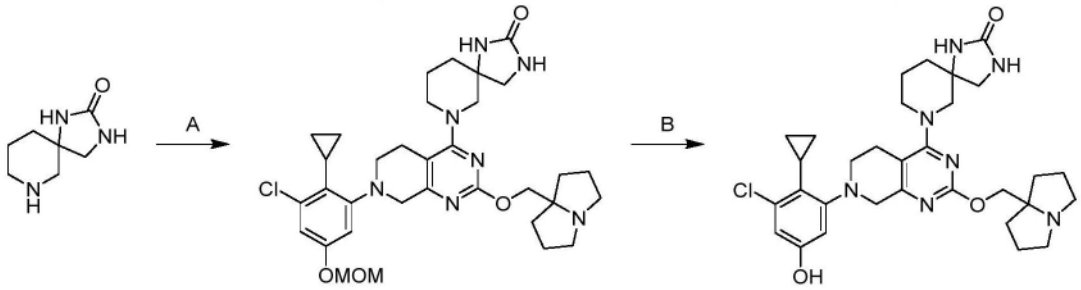
[0803] 实例440:^{1}H NMR(400 MHz,甲醇-d_4)δ=8.54(s,1H),6.54(d,J=2.3 Hz,1H),6.42-6.37(m,1H),4.29(s,2H),4.27-4.18(m,1H),4.11-4.01(m,2H),3.52(s,4H),3.40-3.33(m,2H),3.30-3.21(m,2H),3.04-2.93(m,2H),2.89-2.79(m,2H),2.30-2.21(m,2H),2.20-2.12(m,2H),2.10-1.95(m,4H),1.94-1.84(m,2H),1.72-1.59(m,7H),1.04-0.94(m,2H),0.71-0.64(m,2H);

[0804] 实例441:^{1}H NMR(400 MHz,甲醇-d_4)δ=8.56-8.51(m,1H),6.54(d,J=2.4Hz,1H),6.40(d,J=2.3Hz,1H),4.34(s,2H),4.28-4.21(m,1H),4.06(s,2H),3.55-3.52(m,2H),3.48(br s,2H),3.45-3.38(m,2H),3.27(br s,2H),3.07-2.99(m,2H),2.86(br s,2H),2.25-2.17(m,2H),2.15-2.06(m,3H),2.06-1.98(m,2H),1.97-1.89(m,2H),1.76-1.64(m,7H),1.04-0.96(m,2H),0.71-0.64(m,2H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=580.4

实例442

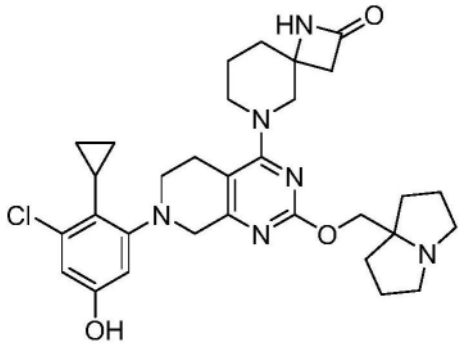


7-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸-2-酮

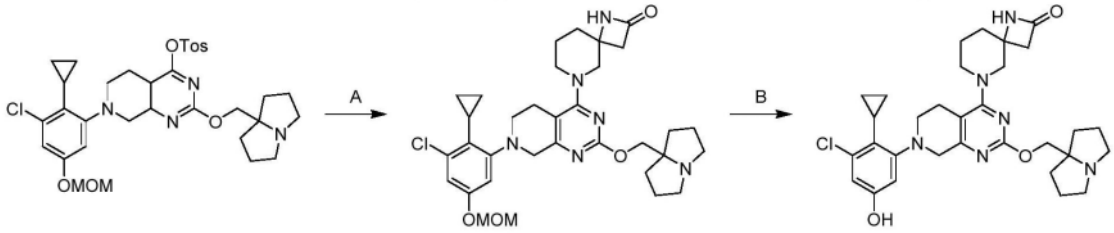


[0805] 根据实例436合成。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.65-8.39(m,1H),6.55(d,J=2.4Hz,1H),6.39(d,J=2.4Hz,1H),4.53-4.42(m,2H),4.19-4.10(m,1H),4.08-3.99(m,1H),3.77-3.63(m,3H),3.62-3.46(m,3H),3.43-3.34(m,2H),3.30-3.22(m,3H),3.22-3.13(m,1H),3.00-2.90(m,1H),2.86-2.75(m,1H),2.35-2.25(m,2H),2.24-2.11(m,4H),2.11-2.03(m,2H),1.86(br s,3H),1.80-1.69(m,1H),1.69-1.59(m,1H),1.07-0.92(m,2H),0.75-0.60(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=594.2。

实例443



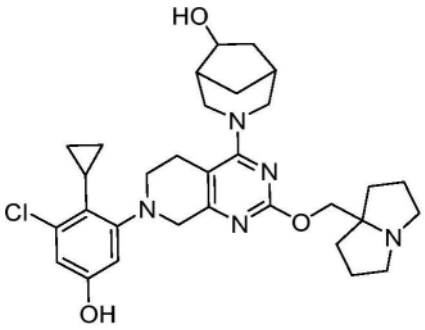
6-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-酮



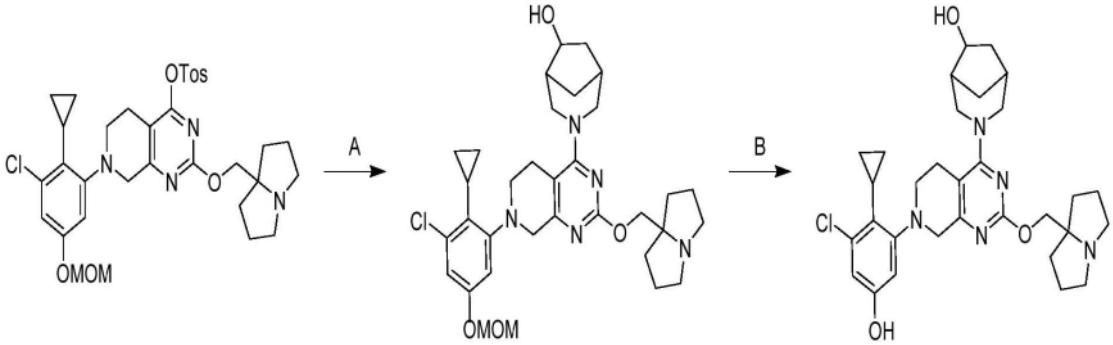
根据实例436合成。获得作为黄色胶状物的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400 MHz,

DMSO-d6)δ＝8.42(s,1H),8.21(s,1H),6.50(d,J＝2.4 Hz,1H),6.37(d,J＝2.4 Hz,1H),3.99(br d,J＝9.2 Hz,4H),3.22(br d,J＝5.6 Hz,2H),3.07-2.97(m,3H),2.75(br s,2H),2.71-2.62(m,4H),2.58(s,2H),1.95-1.55(m,14H),1.05-0.89(m,2H),0.57(br t,J＝6.0 Hz,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝579.4。

实例444

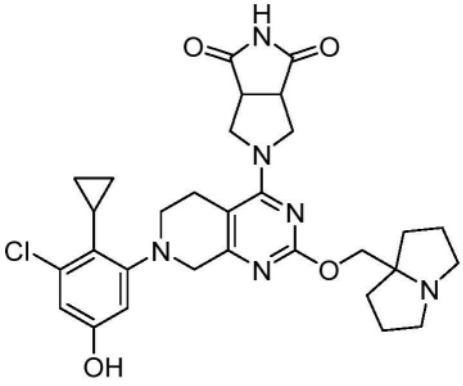


3-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇

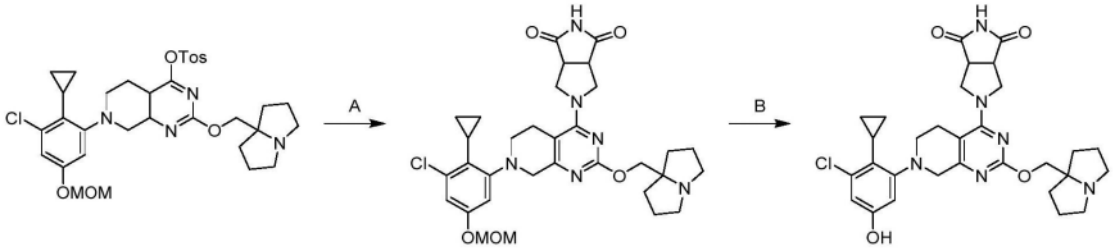


[0806] 根据实例436合成。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝8.54(s,1H),6.53(d,J＝2.4Hz,1H),6.39(d,J＝2.4Hz,1H),4.47-4.27(m,4H),4.13(br d,J＝12.4Hz,1H),4.06(s,2H),3.53-3.43(m,2H),3.27-2.97(m,7H),2.93-2.82(m,1H),2.27-1.93(m,11H),1.80-1.60(m,3H),1.45-1.35(m,1H),1.02-0.96(m,2H),0.71-0.64(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝566.3。

实例445

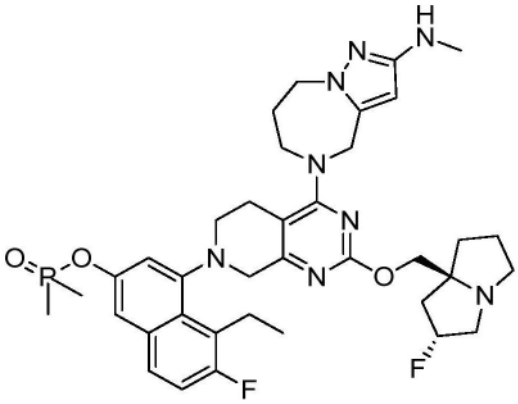


5-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮

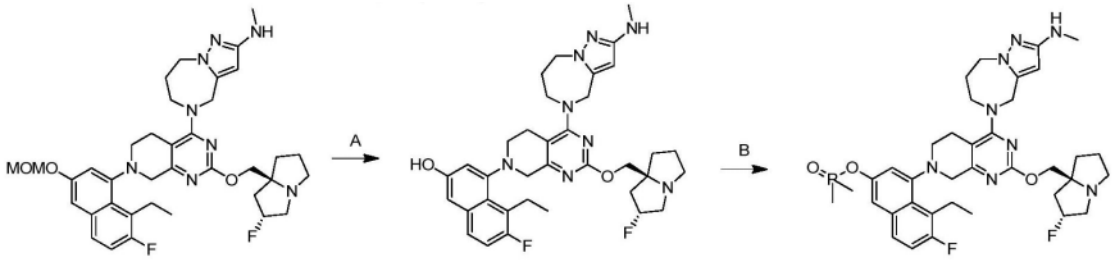


[0807] 根据实例436合成。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.23(s,1H),6.50(d,J=2.4Hz,1H),6.36(d,J=2.0Hz,1H),4.11(br d,J=11.6Hz,2H),4.00-3.94(m,4H),3.60-3.55(m,2H),3.45(br d,J=6.8Hz,2H),3.23(br s,2H),3.06-3.00(m,2H),2.76(br s,2H),2.68-2.62(m,2H),1.95-1.55(m,10H),0.99-0.92(m,2H),0.58-0.53(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=579.1。

实例446



5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2-(甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-基二甲基次膦酸酯

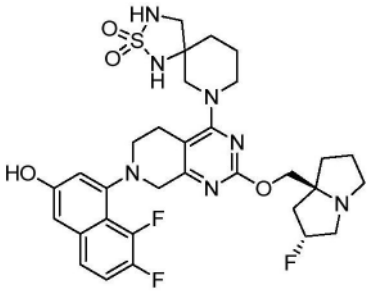


[0808] 步骤A.5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2-(甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-酚:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(300mg,1.0当量)在ACN(1.0mL)中的混合物中加入HCl·MeOH(2.0mL,18当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(180mg,60%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=645.4。

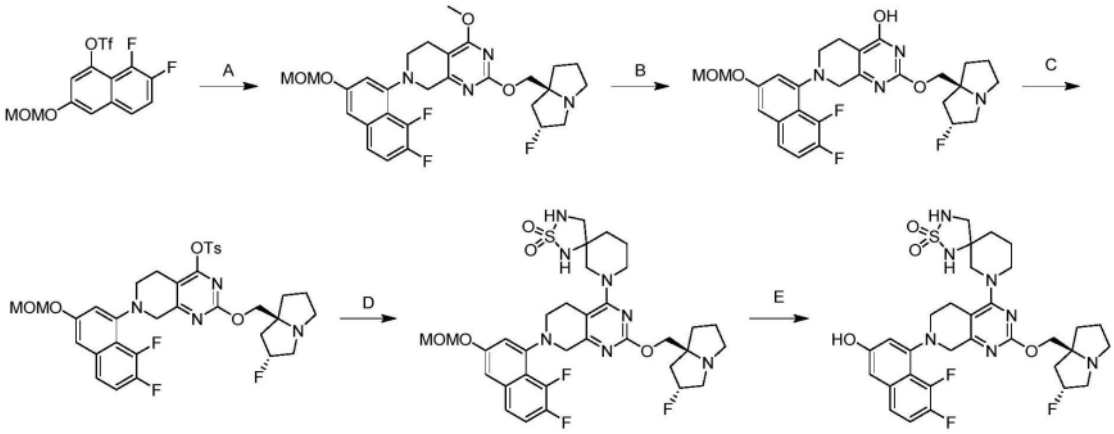
[0809] 步骤B.5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2-(甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-5,6-二氢吡啶并

[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-基二甲基次膦酸酯:向5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2-(甲基氨基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-酚(49.0mg,1.0当量)在DCM(0.5mL)中的混合物中加入N,N-二乙基丙-2-胺(98.2mg,10当量)和二甲基次膦酰氯(6.84mg,0.8当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,通过制备型HPLC[Waters xbridge C18 150×25mm×10μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN;B%:30%-60%,经8min]纯化并冻干,以得到作为粉红色固体的标题化合物(3.43mg,5.9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=7.83(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.58(s,1H),7.41(t,J=9.6Hz,1H),7.25(d,J=1.6Hz,1H),5.40-5.35(m,1H),5.32-5.14(m,1H),4.97-4.80(m,2H),4.56(br dd,J=2.8,16.4Hz,1H),4.27-4.06(m,3H),3.95-3.86(m,2H),3.81(dd,J=8.0,10.0Hz,1H),3.73-3.61(m,2H),3.49-3.41(m,1H),3.18-3.10(m,2H),3.04(br s,2H),3.01-2.95(m,1H),2.84-2.76(m,1H),2.69-2.63(m,1H),2.58(br d,J=4.0Hz,3H),2.19-2.09(m,1H),2.08-2.00(m,1H),2.00-1.78(m,5H),1.78-1.69(m,2H),1.65(d,J=14.4Hz,6H),1.09(t,J=7.2Hz,3H);^{19}F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=-117.498,-172.045;LCMS(ESI,M+1):m/z=721.5。

实例447



7-(7-(7,8-二氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物



[0810] 步骤A 7-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(500mg,1.0当量)和[7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]三氟甲磺酸酯(866mg,1.5当

量)在甲苯(5mL)中的溶液中加入Xantphos(179mg,0.20当量)、(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮;钯(142mg,0.10当量)、和Cs_2CO_3(1.52g,3.0当量)。将混合物脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在100℃下搅拌12小时。将混合物用H_20(5mL)稀释并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(430mg,51%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=545.4。

[0811] 步骤B.7-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:在0℃下向EtSH(0.51g,15当量)在DMAc(3mL)中的混合物中加入NaH(44.1mg,60%纯度,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下将7-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(300mg,1.0当量)加入到混合物中。将反应在60℃下再搅拌1小时。将混合物用水(4mL)稀释并且将pH用HCl(2M)水溶液调节至6。将水溶液用EtOAc(3×4mL)萃取。将有机层用盐水(2×4mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(200mg,60%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=531.2。

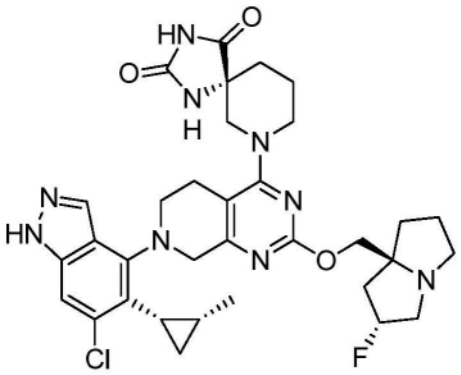
[0812] 步骤C.7-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:在0℃下向7-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(200mg,1.0当量)、N,N-二乙基丙-2-胺(146mg,3.0当量)和DMAP(4.61mg,0.1当量)在DCM(2mL)中的混合物中加入TosCl(180mg,2.5当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将反应浓缩并通过柱色谱法(Al_2O_3,石油醚/乙酸乙酯=10/1至0/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(100mg,35%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=685.5。

[0813] 步骤D.7-(7-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向7-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(90.0mg,1.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中加入N,N-二乙基丙-2-胺(136mg,8.0当量)、4Å分子筛(5.00mg,1.0当量)、和2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(50.3mg,2.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(90.0mg,91%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=704.3。

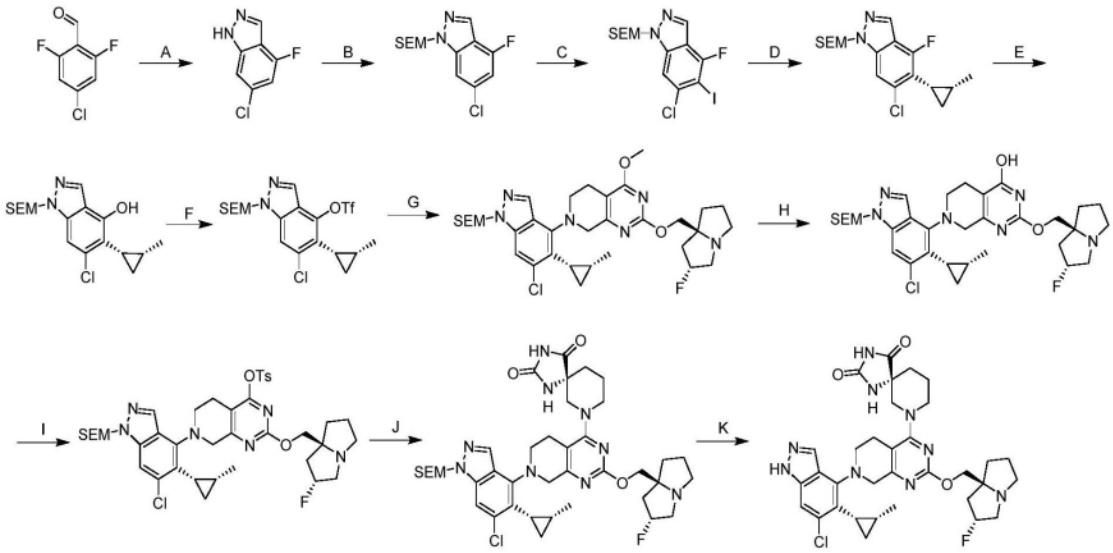
[0814] 步骤E.7-(7-(7,8-二氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:将7-(7-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(50.0mg,1.0当量)在HCl·MeOH(4M,0.5mL,1.0当量)中的溶液在20℃下搅拌0.5小时。将反应减压浓缩以除去溶剂。将残余物的pH用Na_2CO_3水溶液调节至8。将混合物用EtOAc(3×2mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×2mL)洗涤,经无水

硫酸钠干燥,浓缩,并且通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;流动相:[水(NH_3·H_2O)-ACN];B%:30%-60%,8min)纯化,以得到作为粉红色固体的标题化合物(57.0mg,81%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.43(dd,J=4.8,9.2Hz,1H),7.30(dt,J=7.6,9.2Hz,1H),6.85(br s,2H),5.39-5.19(m,1H),4.67-4.51(m,1H),4.27-4.10(m,3H),3.93(br d,J=16.0Hz,2H),3.70-3.39(m,4H),3.28-3.14(m,5H),3.07-2.83(m,2H),2.73-2.57(m,1H),2.33-2.07(m,3H),2.03-1.91(m,4H),1.90-1.73(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=660.3。

实例448



(R)-7-(7-(6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



[0815] 步骤A.6-氯-4-氟-1H-吲唑:在25℃下经10分钟向4-氯-2,6-二氟-苯甲醛(100g,1.0当量)在二噁烷(1.0L)中的溶液中逐滴加入N_2H_4·H_2O(58.1g,2.0当量)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时并且在95℃下搅拌15.5小时。将反应在25℃下用H_2O(500mL)稀释并用EtOAc(2×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(95.0g,粗品);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=14.08-12.38(m,1H),8.23(d,J=0.4Hz,1H),7.51(s,1H),7.06(dd,J=1.2,9.6Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=171.0。

[0816] 步骤B.6-氯-4-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑:在0℃下向

6-氯-4-氟-1H-吲唑(40.0g,1.0当量)在THF(200mL)中的溶液中分部分加入NaH(14.1g,1.5当量)持续30分钟。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。然后在0℃下将SEM-Cl(46.9g,1.2当量)逐滴加入到混合物中持续20分钟。将混合物在25℃下搅拌1小时。在0℃下将混合物用逐滴加入H_2O(300mL)淬灭持续30分钟。将混合物用EtOAc(2×300mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(42.0g,60%产率);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=8.09-8.00(m,1H),7.45-7.37(m,1H),6.88(dd,J=1.2,9.6Hz,1H),5.70(s,2H),3.63-3.46(m,2H),0.96-0.84(m,2H),-0.01-0.06(m,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=301.3。

[0817] 步骤C.6-氯-4-氟-5-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑:在-65℃下向2-[(6-氯-4-氟-吲唑-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(20.0g,1.0当量)在THF(100mL)中的溶液中逐滴加入LDA(43.2mL,1.3当量)持续5分钟。将混合物在-65℃下搅拌55分钟。然后将I_2(21.9g,1.3当量)在THF(50.0mL)中的溶液缓慢加入到混合物中持续15分钟并在-65℃下搅拌1小时。在0℃下将混合物用H_2O(100mL)淬灭持续15分钟。将混合物用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(12.0g,42%产率);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=8.03(s,1H),7.61(s,1H),5.70(s,2H),3.58-3.50(m,2H),0.93-0.86(m,2H),-0.04(s,9H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=427.2。

[0818] 步骤D.6-氯-4-氟-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑:在N_2下向6-氯-4-氟-5-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑(2.0g,1.0当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基环丙基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.02g,1.2当量)在二噁烷(20mL)中的溶液中加入K_3PO_4(1.5M,9.37mL,3.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(343mg,0.1当量)。将混合物在100℃下搅拌10小时。将混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色液体的标题化合物(1.0g,60%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=355.1。

[0819] 步骤E.6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-醇:在0℃下向2-[[6-氯-4-氟-5-(2-甲基环丙基)吲唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(1.0g,1.0当量)和2-甲基磺酰基乙醇(5.25g,15当量)在THF(4mL)中的溶液中加入NaH(1.69g,60%纯度,15当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。在0℃下将混合物用逐滴加入H_2O(10mL)淬灭持续15分钟。将混合物用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色液体的标题化合物(0.79g,79%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=353.1。

[0820] 步骤F.6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基三氟甲磺酸酯:在-40℃下向6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-醇(0.79g,1.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中加入N,N-二乙基丙-2-胺(579mg,2.0当量)和Tf_2O(947mg,1.5当量)。将混合物在-40℃下搅拌0.5小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至10/1]纯化,以得到作为黄色液体的标题化合物(0.71g,63%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=485.1。

[0821] 步骤G.7-(6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(500mg,1.0当量)、6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基三氟甲磺酸酯(72mg,1.0当量)、和Cs_2CO_3(1.52g,3.0当量)在二噁烷(5mL)中的混合物中加入Xantphos-Pd-G4(149mg,0.10当量)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌16小时。将混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至0/1]和反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(160mg,15%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=657.2。

[0822] 步骤H.7-(6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:在10℃下向EtSH(104mg,10当量)在DMAC(1mL)中的溶液中加入NaH(33.5mg,60%纯度,5.0当量)。将混合物在10℃下搅拌0.5小时。然后将7-(6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(110mg,1.0当量)加入至以上混合物中。将反应在60℃下搅拌1小时。将混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,以得到作为黄色液体的标题化合物(170mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=643.4。

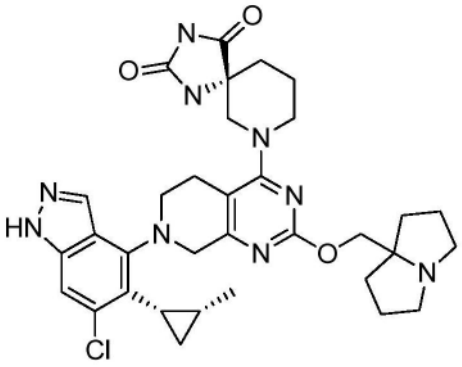
[0823] 步骤I.7-(6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:在0℃下向7-(6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(170mg,1.0当量)、N,N-二乙基丙-2-胺(102mg,3.0当量)、和DMAP(3.23mg,0.10当量)在DCM(2mL)中的溶液中加入TosCl(75.6mg,1.5当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(10mL)稀释并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法[Al_2O_3,石油醚/乙酸乙酯=10/1至0/1]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(120mg,55%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=797.5。

[0824] 步骤J.(R)-7-(7-(6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向7-(6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(120mg,1.0当量)、(R)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(127mg,5.0当量)、和4Å分子筛(50.0mg)在DMF(0.5mL)中的溶液中加入N,N-二乙基丙-2-胺(58.3mg,3.0当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将残余物过滤,用DMF(1mL)洗涤,并通

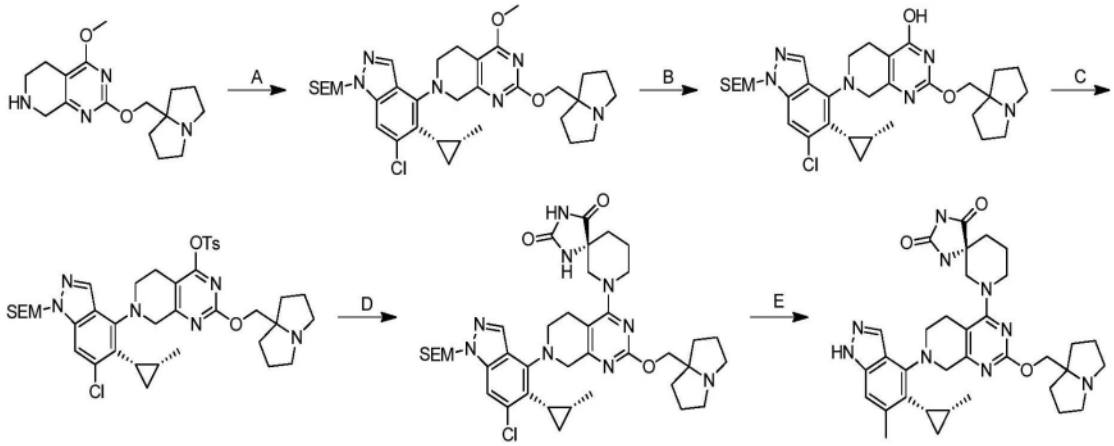
过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(90.0mg,74%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=794.3。

[0825] 步骤K.(R)-7-(7-(6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向(R)-7-(7-(6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(80.0mg,1.0当量)在DCM(0.5mL)中的溶液中加入TFA(1.54g,134当量)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。将反应浓缩,用制备型HPLC[Phenomenex C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:21%-41%,经10min]纯化并冻干,以得到作为白色固体(FA盐)的标题化合物(4.03mg)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.07(d,J=3.6Hz,1H),7.41-7.21(m,1H),5.47-5.23(m,1H),4.49-4.30(m,2H),4.27-4.10(m,3H),4.08-3.96(m,1H),3.76(br s,1H),3.45-3.37(m,3H),3.22-3.05(m,2H),2.99-2.79(m,2H),2.45-2.13(m,4H),2.13-1.82(m,8H),1.45-1.27(m,2H),1.17(br dd,J=6.0,8.4Hz,2H),1.10-0.98(m,1H),0.95-0.83(m,1H),0.80-0.71(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=664.3。

实例449



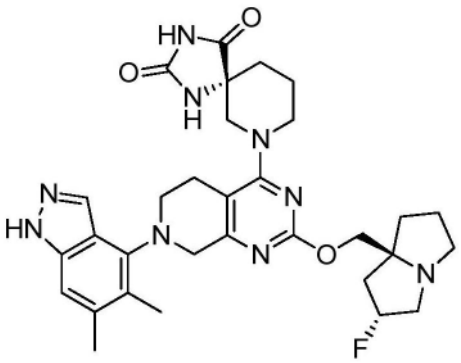
(R)-7-(7-(6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



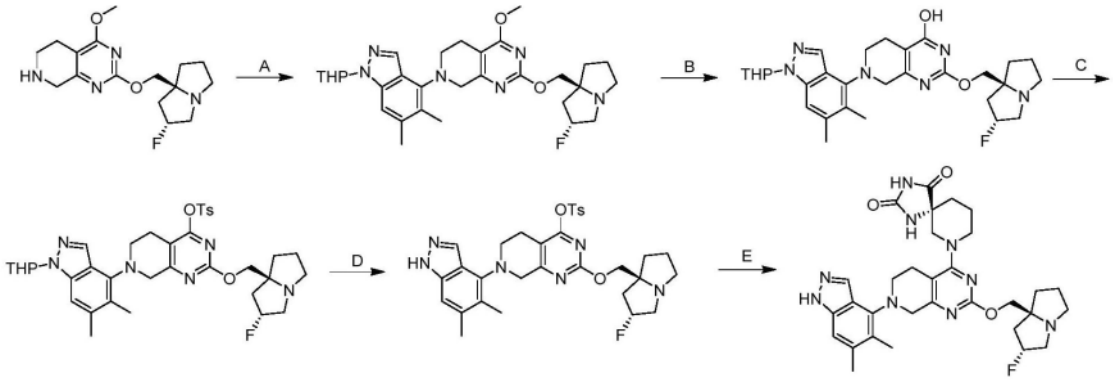
[0826] 根据实例(步骤G-K)合成,除了在第一步骤中使用2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶代替2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯

嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶。获得作为白色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.07(br d,J=8.0Hz,1H),7.32-7.29(m,1H),4.38-4.28(m,2H),4.19-4.12(m,2H),4.11-3.98(m,2H),3.83-3.62(m,2H),3.42-3.35(m,1H),3.17-3.02(m,3H),2.96-2.80(m,2H),2.72-2.65(m,2H),2.07-2.00(m,3H),1.95-1.81(m,7H),1.78-1.67(m,2H),1.45-1.36(m,1H),1.20-1.14(m,2H),1.12-0.63(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=646.2。

实例450



(R)-7-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



[0827] 步骤A.7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(2.6g,1.0当量)、4-溴-5,6-二甲基-1-四氢吡喃-2-基-吲唑(2.74g,1.1当量)、Cs_2CO_3(7.88g,3.0当量)、和RuPhos(941mg,0.25当量)在甲苯(35mL)中的溶液中加入$Pd_2(dba)_3$(1.11g,0.15当量)。将悬浮液在真空下脱气并用N_2吹扫几次。将混合物在110℃下搅拌14小时。将混合物过滤。将溶液用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(4×60mL)萃取。将有机相用Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法{0.1% FA条件]纯化,以得到作为棕色固体的标题化合物(1.65g,2个步骤37%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=551.4。

[0828] 步骤B.7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:在0℃下在N_2气氛下向NaH(219mg,60%纯度,2.0当量)在DMAC(20mL)中的混合物中逐滴加入EtSH(677mg,4.0当量)持续0.2小时。低于15℃加入在DMAC(15mL)中的7-(5,6-二甲基-1-(四氢-

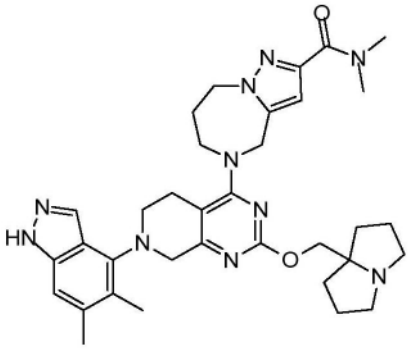
2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.5g,1.0当量)。将混合物在60℃下搅拌1.2小时。在0℃下将反应用饱和水性NH_4Cl(20mL)淬灭并且用H_2O(500mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(5×30mL)萃取并且将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到作为黄色泡沫的标题化合物(1.6g,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=537.4。

[0829] 步骤C.7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:在0℃下向7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(1.6g,1.0当量)和N,N-二乙基丙-2-胺(1.16g,3.0当量)在THF(25mL)中的溶液中加入DMAP(36.4mg,0.1当量)和TosCl(853mg,1.5当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(6×40mL)萃取。将有机相用Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过柱色谱法[Al_2O_3,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/2]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.53g,2个步骤73%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=691.4。

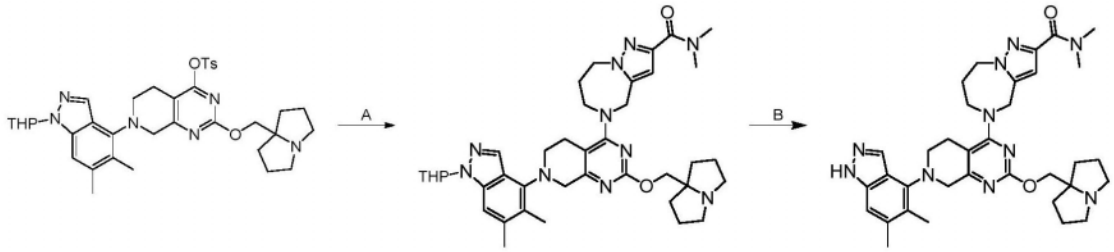
[0830] 步骤D.7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:在0℃下向7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(600mg,1.0当量)在DCM(3mL)中的溶液中加入TFA(4.6g,47当量)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。在0℃下将混合物缓慢加入至饱和水性$NaHCO_3$(40mL)和DCM(20mL)中(pH=8)。在0℃下将混合物用DCM(4×15mL)萃取。将有机相用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到作为黄色泡沫的标题化合物(370mg,65%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=607.4。

[0831] 步骤E.(R)-7-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(100mg,1.0当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中加入N,N-二乙基丙-2-胺(43mg,2.0当量)和(5R)-1,3,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(41.8mg,1.5当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将反应过滤,通过反相快速色谱法{0.1% FA条件]纯化并冻干,以获得产物。然后将产物再次用制备型-HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:12%-42%,10min]纯化,以得到作为白色固体(FA盐)的标题化合物(45.6mg,43%产率,0.43FA)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.48(s,1H),8.02(s,1H),7.19(s,1H),5.59-5.27(m,1H),4.41-4.25(m,2H),4.19(br s,2H),4.16(br s,1H),4.04(br d,J=12.4Hz,1H),3.74-3.62(m,1H),3.62-3.55(m,2H),3.51(br t,J=4.8Hz,2H),3.41(d,J=13.2Hz,1H),3.28-3.16(m,2H),2.90(dt,J=1.6,13.2Hz,2H),2.62-2.43(m,1H),2.41(s,4H),2.36(s,3H),2.30-2.21(m,1H),2.21-2.02(m,4H),1.99-1.80(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=604.4。

实例451



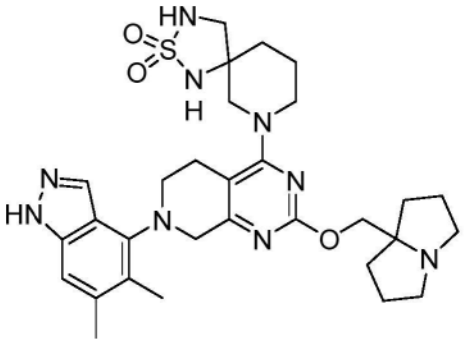
5-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



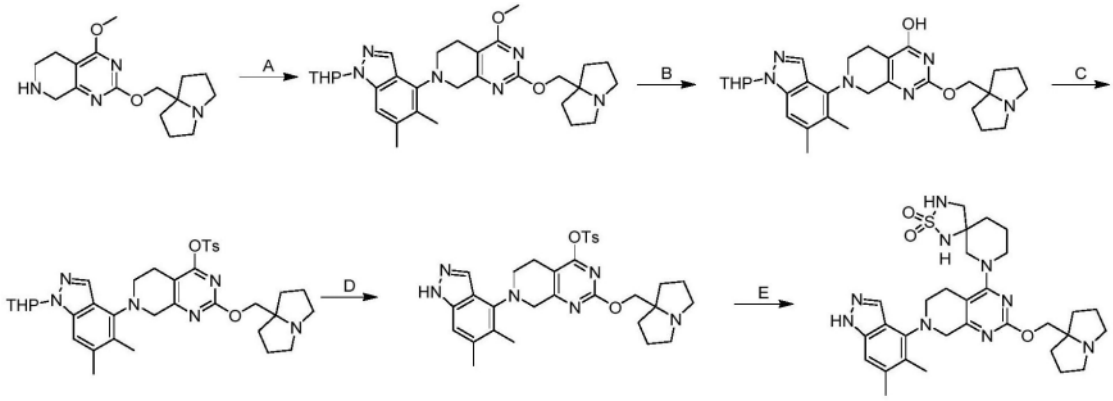
[0832] 步骤A.5-(7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(100mg,1.0当量)和N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(79.5mg,2.6当量)在DMF(1mL)中的溶液中加入N,N-二乙基丙-2-胺(153mg,8.0当量)和4Å分子筛(5.00mg,1.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(38.0mg,36%产率)。

[0833] 步骤B.5-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:将5-(7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(38.0mg,1.0当量)在HCl·MeOH(4M,1.0mL)中的溶液在20℃下搅拌1小时。将混合物减压浓缩以除去溶剂。将残余物的pH用Na_2CO_3水溶液调节至8。将混合物用EtOAc(3×2mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×3mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:14%-44%,10min)纯化,以得到作为白色固体(FA盐)的标题化合物(10.5g,31%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.01(s,1H),7.19(s,1H),6.62(s,1H),4.89(s,2H),4.53-4.49(m,2H),4.24(s,2H),4.17(br s,2H),4.09(br t,J=5.2Hz,2H),3.55-3.49(m,2H),3.33(br s,3H),3.07(s,3H),3.01-2.86(m,4H),2.41(s,3H),2.36(s,3H),2.22-1.82(m,12H);LCMS(ESI,M+1):m/z=625.6。

实例452



7-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[34-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-13,7-三氮杂螺[4.5]癸烷22-二氧化物



[0834] 步骤A.7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:将2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.8g,1.0当量)、4-溴-5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(3.66g,2.0当量)、Cs_2CO_3(5.78g,3.0当量)和RuPhos(552mg,0.2当量)在甲苯(25mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,加入$Pd_2(dba)_3$(541mg,0.1当量)并将混合物在110℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤。将滤饼用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将滤液浓缩并用反相快速[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.2g,37%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=533.3。

[0835] 步骤B.7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:在0℃下在N_2气氛下向NaH(165mg,2当量)在DMAC(10mL)中的混合物中逐滴加入EtSH(480mg,4.0当量)。将混合物在5℃下搅拌0.1小时。低于15℃加入在DMAC(10mL)中的7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.1g,1当量)。将混合物在60℃下搅拌1.2小时。在0℃下将反应混合物用饱和水性NH_4Cl(20mL)淬灭并且用H_2O(500mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(5×30mL)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到作为红色油状物的标题化合物(1g,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=519.3。

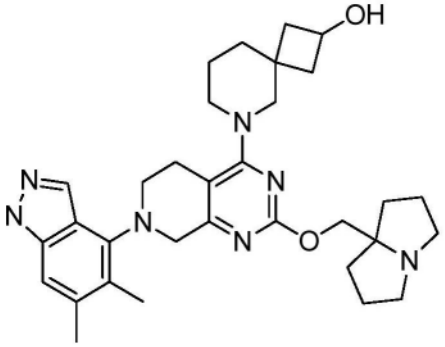
[0836] 步骤C.7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:在0℃下向7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(1g,1.0当量)、DIPEA(748mg,3.0当量)和

DMAP(23.6mg,0.1当量)在THF(10mL)中的溶液中加入TsCl(551mg,1.5当量)。将混合物在25℃下搅拌3小时。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机相用无水Na_2SO_4干燥,浓缩并通过柱色谱法[Al_2O_3,石油醚/乙酸乙酯=5/1至0/1和乙酸乙酯/MeOH=20/1]纯化,以得到作为淡黄色固体的标题化合物(720mg,44%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=673.3。

[0837] 步骤D.7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:在0℃下向7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(700mg,1当量)在DCM(6mL)中的溶液中加入TFA(7mL)。将混合物在25℃下搅拌2小时。在0℃下将反应混合物用饱和水性$NaHCO_3$(30mL)淬灭。低于10℃将混合物的pH用$NaHCO_3$固体调节至8。将混合物用DCM(4×10mL)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥并浓缩至作为黄色固体的化合物(600mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=589.3。

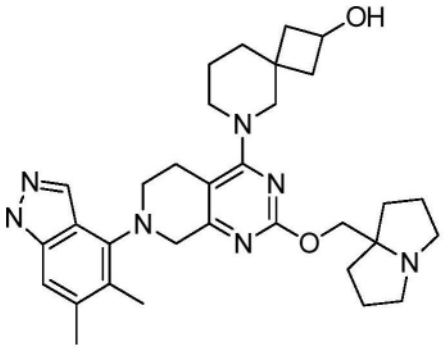
[0838] 步骤E.7-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(160mg,1.0当量)和2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(90mg,1.7当量)在DMF(0.8mL)中的溶液中加入DIPEA(70.2mg,2.0当量)和4Å分子筛(20mg)。将混合物在40℃下在N_2气氛下搅拌14小时。将混合物过滤。将滤液用反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈=7/3]和制备型-HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:36%-66%,8分钟]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(37.4mg);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.05(s,1H),7.17(s,1H),4.16-4.12(m,4H),3.98-3.88(m,1H),3.80-3.62(br s,1H),3.55-3.45(m,3H),3.39(d,J=12.0Hz,,2H),3.17(d,J=12.0Hz,1H),3.12-3.04(m,2H),2.95-2.78(m,2H),2.74-2.66(m,2H),2.40(s,3H),2.35(s,3H),2.09-1.99(m,2H),1.98-1.81(m,7H),1.77-1.66(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=608.4。

实例453

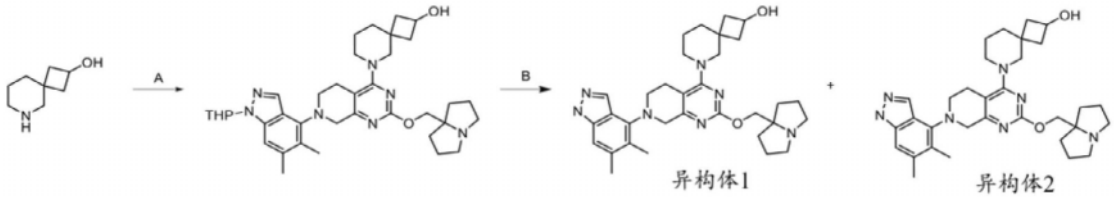


6-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬-2-醇(异构物1)

实例454



6-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬-2-醇(异构物2)



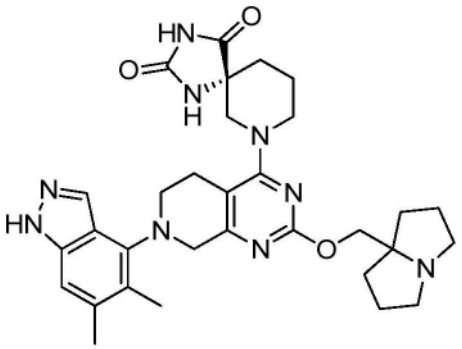
[0839] 步骤A.6-(7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬-2-醇:向7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(200mg,1.0当量)和6-氮杂螺[3.5]壬-2-醇(100mg,1.9当量,HCl)在DMF(1mL)中的混合物中加入N,N-二乙基丙-2-胺(576mg,15当量)和4Å分子筛(30mg,1.0当量)。将反应搅拌在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[水(0.1%,FA)/乙腈]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(50mg,25%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=642.7。

[0840] 步骤B.6-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬-2-醇:将6-(7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬-2-醇(110mg,1.0当量)在HCl/MeOH(4M,1.0当量)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。将混合物在真空下浓缩。将残余物的pH值用$NaHCO_3$溶液调节至8。将混合物用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:16%-46%,10min.纯化,以得到标题化合物。

[0841] 作为实例453的第一峰(10.5mg黄色固体,FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.21-7.95(m,1H),7.19(s,1H),4.45-4.29(m,2H),4.28-4.07(m,3H),3.60-3.46(m,5H),3.45-3.33(m,3H),3.05-2.95(m,2H),2.92-2.77(m,1H),2.41(s,3H),2.27-2.12(m,4H),2.10-1.97(m,4H),1.96-1.82(m,2H),1.81-1.53(m,6H)LCMS(ESI,M+1):m/z=558.2。

[0842] 作为实例454的第二峰(7.80mg黄色固体,FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.55(s,1H),8.03(s,1H),7.19(s,1H),4.33(s,2H),4.27-4.16(m,3H),3.58-3.47(m,5H),3.44-3.35(m,3H),3.06-2.96(m,2H),2.93-2.71(m,2H),2.41(s,3H),2.37(s,3H),2.22-2.13(m,4H),2.12-1.99(m,4H),1.88(br s,2H),1.79-1.65(m,6H)LCMS(ESI,M+1):m/z=558.4。

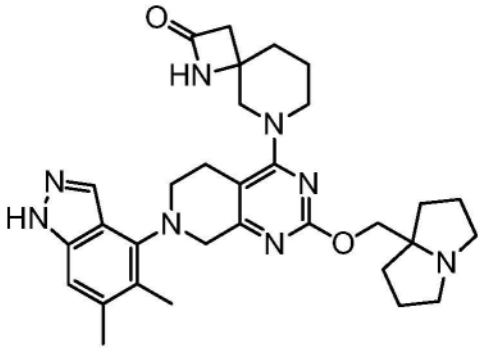
实例455



(R)-7-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

[0843] 根据实例452合成。获得白色固体标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.05(s,1H),7.18(s,1H),4.23-4.04(m,6H),3.50(br d,J=4.8Hz,2H),3.38(br d,J=13.2Hz,1H),3.16-3.02(m,3H),2.89(br dd,J=3.6,7.2Hz,2H),2.76-2.67(m,2H),2.41(s,3H),2.36(s,3H),2.16-1.98(m,4H),1.94-1.83(m,6H),1.79-1.65(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=586.3。

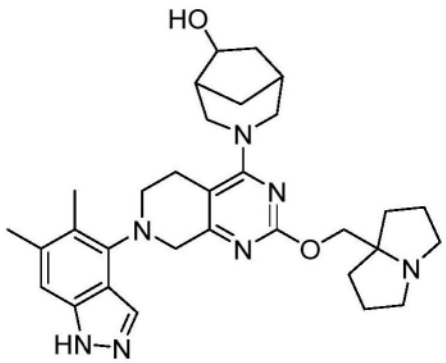
实例456



6-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-酮

[0844] 根据实例452合成。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.02(s,1H),7.18(s,1H),4.37-4.28(m,2H),4.22-4.16(br s,2H),3.82(br d,J=13.2Hz,1H),3.77-3.63(m,1H),3.58(br d,J=13.2Hz,1H),3.50(br t,J=4.4Hz,2H),3.46-3.33(m,3H),3.05-2.95(m,2H),2.92-2.61(m,4H),2.45-2.30(m,6H),2.16(br dd,J=6.4,12.4Hz,2H),2.11-1.93(m,6H),1.92-1.78(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=557.3。

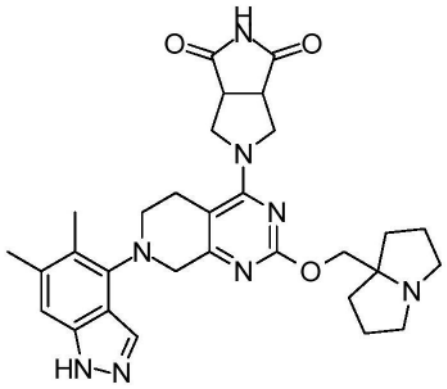
实例457



3-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇

[0845] 根据实例452合成。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.03(s,1H),7.18(s,1H),4.61-4.21(m,5H),4.17(s,2H),3.52-3.38(m,4H),3.21(br d,J=10.8Hz,2H),3.11-2.94(m,3H),2.91-2.75(m,1H),2.40(s,3H),2.35(s,3H),2.30-2.16(m,5H),2.14-1.99(m,4H),1.98-1.90(m,2H),1.74(q,J=12.0Hz,2H),1.42(br d,J=7.2Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=544.4。

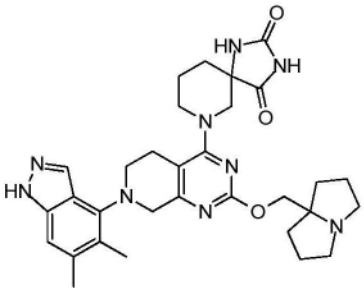
实例458



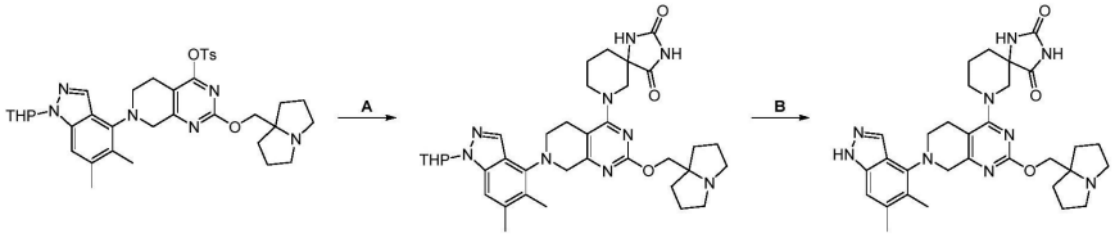
5-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮

[0846] 根据实例452合成。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO+D_2O)δ=8.04(s,1H),7.16(s,1H),4.19(br s,4H),4.05(br s,2H),3.57(br d,J=1.6Hz,2H),3.49-3.38(m,4H),3.3-3.20(m,2H),2.97-2.87(m,2H),2.82-2.62(m,2H),2.32(s,3H),2.23(s,3H),1.98(br s,8H;LCMS(ESI,M+1):m/z=557.4。

实例459



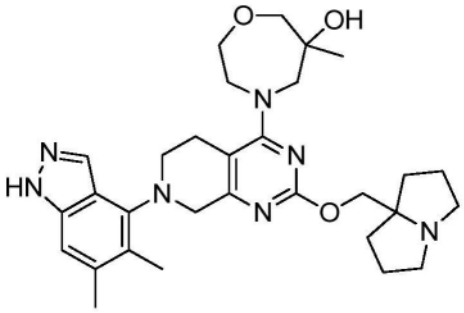
7-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



[0847] 根据实例451合成。获得作为黄色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.04(s,1H),7.17(s,1H),4.22-4.01(m,6H),3.50(br t,J=4.8Hz,2H),3.37-3.32(m,2H),

3.08-3.02(m,2H),2.97-2.77(m,2H),2.67(td,J＝6.4,10.4Hz,2H),2.40(s,3H),2.35(s,3H),2.11-1.98(m,3H),1.96-1.77(m,7H),1.75-1.62(m,2H)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝586.3。

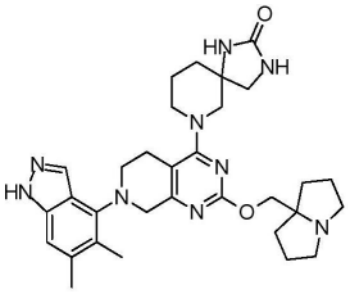
实例460



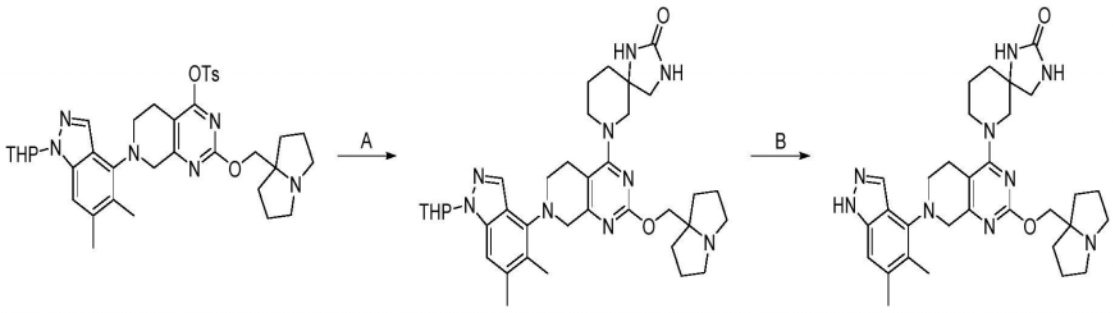
4-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-6-醇

[0848] 根据实例452合成。获得作为白色固体的标题化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝8.05(br s,1H),7.17(s,1H),4.18(br s,2H),4.13-3.99(m,4H),3.96-3.84(m,2H),3.70-3.57(m,3H),3.56-3.44(m,3H),3.16-3.01(m,2H),2.98-2.77(m,2H),2.71(td,J＝6.4,10.4Hz,2H),2.40(s,3H),2.35(s,3H),2.07-1.97(m,2H),1.95-1.81(m,4H),1.77-1.67(m,2H),1.19(s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝548.3。

实例461

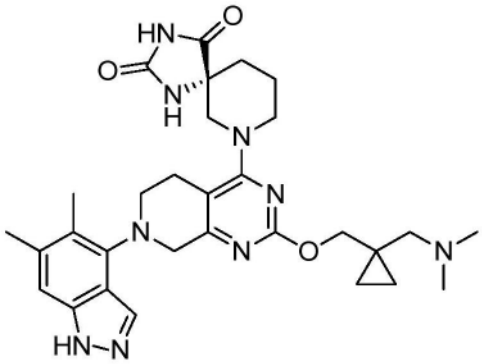


7-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸-2-酮

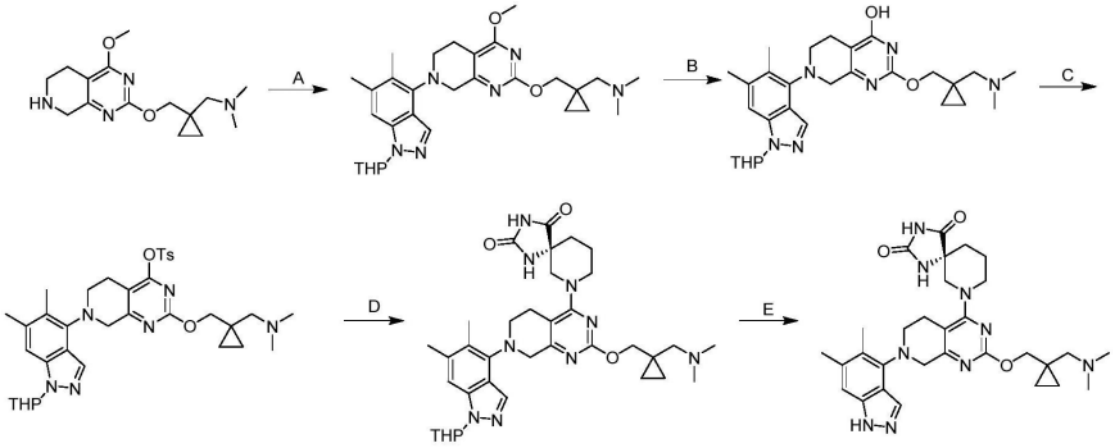


[0849] 根据实例451合成。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝8.02(s,1H),7.19(s,1H),4.50-4.35(m,2H),4.21(br s,2H),3.71-3.47(m,8H),3.38(br d,J＝9.2Hz,1H),3.25(d,J＝9.6Hz,1H),3.22-3.12(m,2H),3.04-2.71(m,2H),2.41(s,3H),2.36(s,3H),2.30-2.21(m,2H),2.20-2.07(m,4H),2.06-1.96(m,2H),1.94-1.68(m,4H)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝572.6。

实例462



(R)-7-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



[0850] 步骤A.1-(1-(((7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺:将1-(1-(((4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺(500mg,1.0当量)、4-溴-5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(528mg,1.0当量)、Cs_2CO_3(1.67g,3.0当量)、和Xantphos Pd G4(164mg,0.1当量)在二噁烷(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将反应过滤并用乙酸乙酯(30mL)洗涤。将滤液减压浓缩至干。将混合物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1至二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化。将粗产物通过反相快速(0.1% FA条件)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(500mg,23%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=521.3。

[0851] 步骤B.7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:在0℃下在N_2气氛下向EtSH(262mg,4.0当量)在DMAc(5mL)中的溶液中缓慢加入NaH(84.5mg,60%纯度,2.0当量)。将混合物在25℃下搅拌30分钟,并且然后在25℃下逐滴加入在DMAc(5mL)中的1-(1-(((7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺(550mg,1.0当量)。将所得混合物在60℃下搅拌1小时。在0℃下将混合物用水(10mL)缓慢淬灭持续5分钟。将粗产物通过反相快速(C18,0.1% FA条件)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(250mg,46%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=507.2。

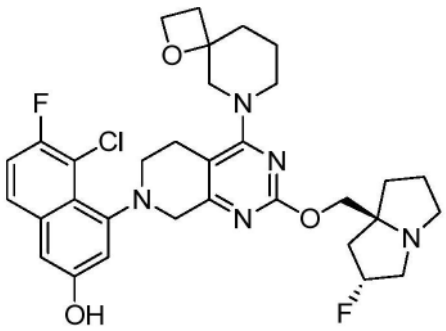
[0852] 步骤C.7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((1-((二甲

基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:向7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(150mg,1.0当量)在DCM(3mL)中的溶液中加入N,N-二乙基丙-2-胺(114mg,3.0当量)和DMAP(3.62mg,0.1当量)。将混合物在0℃下搅拌10分钟,并且然后在0℃下逐滴加入在DCM(3mL)中的4-甲基苯磺酰氯(84.7mg,1.5当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×8mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并经反相快速(0.1% FA条件)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(120mg,52%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=661.1

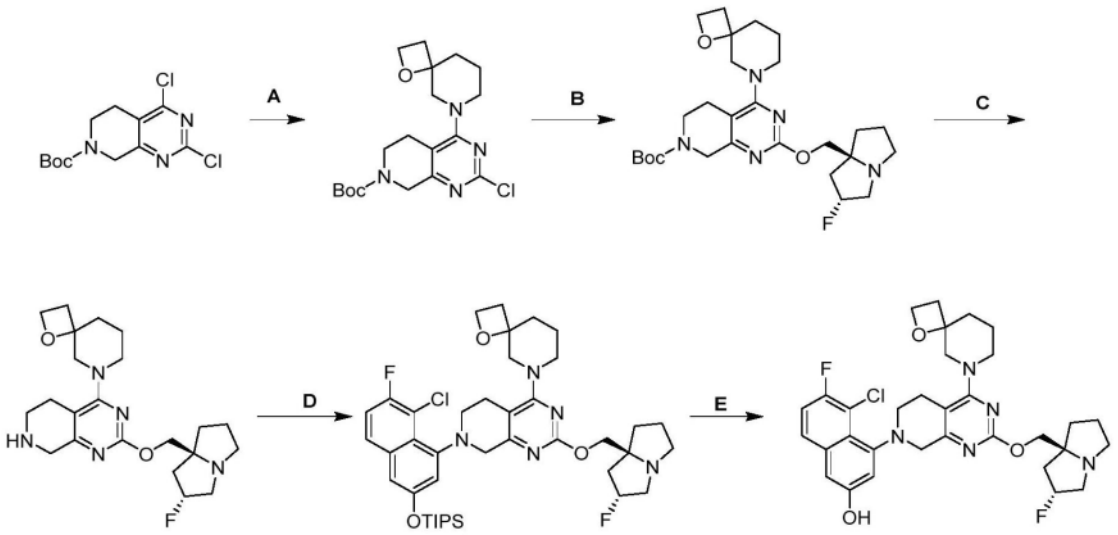
[0853] 步骤D.(5R)-7-(7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(100mg,1.0当量)和(R)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(38.4mg,1.5当量)在DMF(0.3mL)中的溶液中加入N,N-二乙基丙-2-胺(19.6mg,1.0当量)和4Å MS(25.0mg)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将混合物用水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×8mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3);B:ACN,B%:48%-78%,8min)纯化并冻干,以得到作为白色固体的标题化合物(20.0mg,17%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=658.5。

[0854] 步骤E.(R)-7-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向(5R)-7-(7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(30.0mg,1.0当量)在DCM(0.1mL)中的溶液中加入TFA(1.39g,266当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(3mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×2mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×2mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA);B:ACN,B%:12%-32%,经2min]纯化并冻干,以得到作为黄色固体(FA盐)的标题化合物(7.97mg,29%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.72-8.40(m,1H),8.02(s,1H),7.20(s,1H),4.27(s,2H),4.24-4.20(m,2H),4.16-4.12(m,1H),4.06-3.98(m,1H),3.52-3.48(m,2H),3.40(br d,J=13.2Hz,2H),3.20-3.12(m,2H),2.88(s,8H),2.42(s,3H),2.36(s,3H),2.16-2.04(m,1H),1.96-1.84(m,3H),0.91(br s,2H),0.84-0.72(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=574.2。

实例463



5-氯-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-酚



[0855] 步骤A.2-氯-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯:向2,4-二氯-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(1g,1.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中加入1-氧杂-8-氮杂螺[3.5]壬烷(714.1mg,1.0当量)和N,N-二乙基丙-2-胺(2.1g,5.0当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将反应用水(20mL)稀释并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层干燥,过滤,浓缩,并通过快速硅胶色谱法(ISCO®,12g SepaFlash® Silica Flash Column,洗脱液:10%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度,50mL/min)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.1g,82.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.61-4.44(m,4H),3.85(br d,J=13.2Hz,1H),3.67-3.48(m,3H),3.41(br d,J=13.2Hz,1H),3.13(br t,J=10.0Hz,1H),2.85-2.73(m,1H),2.70-2.60(m,1H),2.45-2.35(m,2H),2.17-2.07(m,1H),1.94-1.75(m,2H),1.70-1.61(m,1H),1.49(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=395.3。

[0856] 步骤B.2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯:将2-氯-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(1.1g,1.0当量)、((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(443mg,1.0当量)、BINAP(347mg,0.2当量)、Pd(OAc)$_2$(62.5mg,0.1当量)、和Cs_2CO_3(2.7g,3.0当量)在甲苯(11mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在110℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将反应过滤并且将滤液用水(40mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层干燥,过滤,浓缩,并通过反相HPLC[C8,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为绿色固体的标题化合物(950mg,65.9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=5.37-5.16(m,1H),4.54(t,J=8.0Hz,2H),4.45(s,2H),3.99(br d,J=9.2Hz,1H),3.68(br dd,J=2.8,13.2Hz,1H),3.54(br s,2H),3.44(br d,J=13.2Hz,2H),3.31-3.21(m,2H),3.15(br d,J=6.8Hz,2H),3.03-2.90(m,1H),2.77-2.58(m,2H),2.43-2.34(m,2H),2.29-2.10(m,3H),2.03(br d,J=9.6Hz,1H),1.98-1.79(m,5H),1.62(br s,2H),1.49(s,9H)。

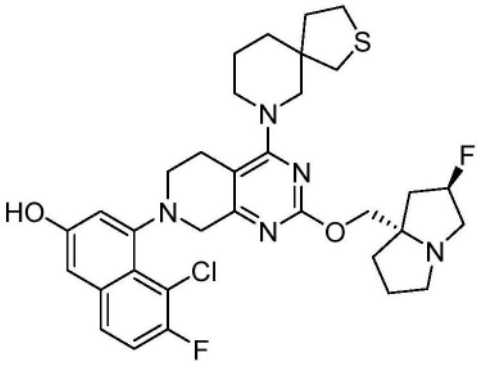
[0857] 步骤C.6-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡

啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷:向2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(300mg,1.0当量)在DCM(3.0mL)中的溶液中加入TFA(2.3g,35.0当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将反应用水性NaOH(4M)中和直至pH=7,然后用DCM(25mL×3)萃取。将合并的有机层干燥,过滤,浓缩并且通过制备型-HPLC[C8,0.1% NH_3H_2O条件]纯化,以得到作为棕色油状物的标题化合物(196mg,79.4%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=5.40-5.17(m,1H),4.58-4.47(m,1H),4.20-4.11(m,1H),4.09-4.02(m,1H),4.00(br s,1H),3.85-3.78(m,2H),3.75-3.50(m,3H),3.27-3.19(m,2H),3.17(s,1H),3.05-2.88(m,3H),2.80-2.59(m,2H),2.42(t,J=8.0Hz,1H),2.34-2.21(m,2H),2.21-2.05(m,3H),2.05-1.57(m,6H);LCMS(ESI,M+1):m/z=418.1。

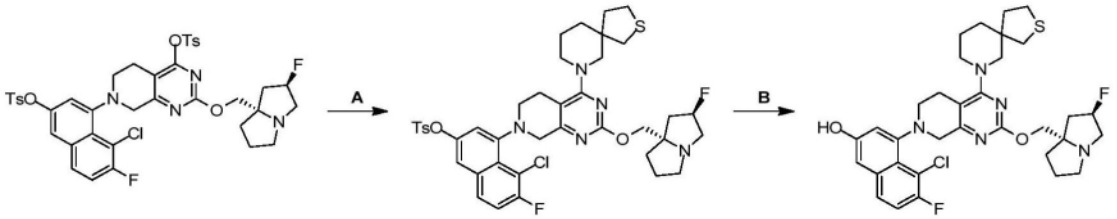
[0858] 步骤D.6-(7-(8-氯-7-氟-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷:将6-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷(90mg,1.0当量)、(8-氯-7-氟-3-三异丙基甲硅烷基氧基-1-萘基)三氟甲磺酸酯(129mg,1.2当量)、$Pd_2(dba)_3$(19.7mg,0.1当量)、Cs_2CO_3(210mg,3.0当量)、和Xantphos(25.0mg,0.2当量)在甲苯(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在110℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将反应萃取,干燥,过滤,并且通过制备型-TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,以得到作为棕色固体的标题化合物(17mg,7.2%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=768.3。

[0859] 步骤E.5-氯-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-酚:向6-(7-(8-氯-7-氟-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷(17mg,1.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中加入CsF(50.4mg,15.0当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将反应萃取,过滤,浓缩,并且通过制备型-HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(5.5mg)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.62(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.27(t,J=8.8Hz,1H),6.95(s,2H),5.46-5.17(m,1H),4.59-4.50(m,2H),4.31-4.09(m,4H),4.00-3.83(m,1H),3.74-3.63(m,2H),3.56-3.45(m,2H),3.25(br s,2H),3.18-3.00(m,3H),2.79-2.59(m,1H),2.55-2.31(m,3H),2.28-2.21(m,1H),2.20-2.09(m,2H),2.04-1.79(m,6H),1.76-1.57(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=612.3。

实例464



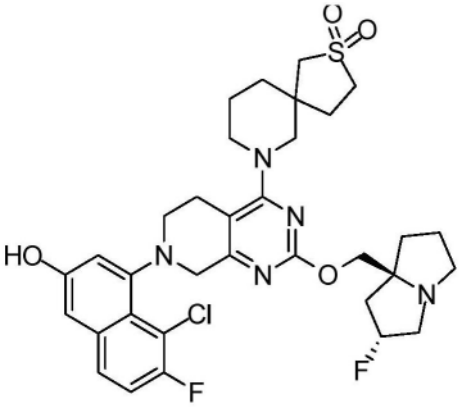
5-氯-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2-硫杂-7-氮杂螺[4.5]癸-7-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-酚



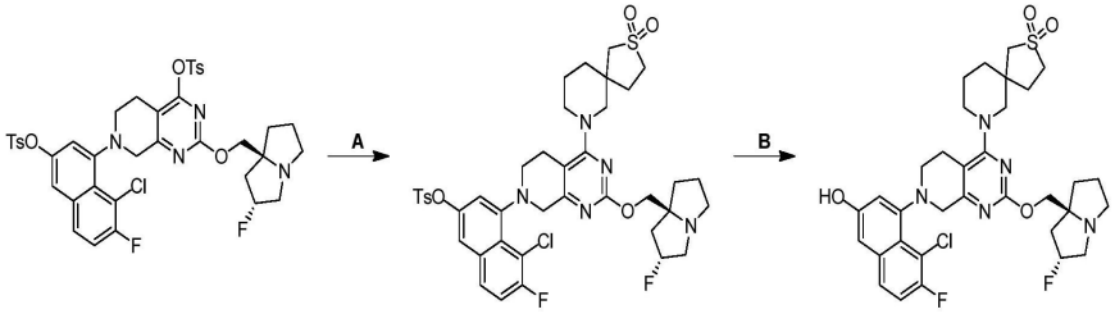
[0860] 步骤A.5-氯-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2-硫杂-7-氮杂螺[4.5]癸-7-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-基4-甲基苯磺酸酯:向5-氯-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(对甲苯磺酰氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)萘-2-基4-甲基苯磺酸酯(75.0mg,1.0当量)和2-硫杂-9-氮杂螺[4.5]癸烷(29.1mg,2.0当量)在DMF(0.25mL)中的溶液中加入N,N-二乙基丙-2-胺(59.7mg,5.0当量)和4ÅMS(40.0mg)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法(C18,0.1%甲酸条件)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(70.0mg,92%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=796.3

[0861] 步骤B.5-氯-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2-硫杂-7-氮杂螺[4.5]癸-7-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-酚:向5-氯-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2-硫杂-7-氮杂螺[4.5]癸-7-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-基4-甲基苯磺酸酯(60.0mg,1.0当量)在MeOH(1.0mL)中的溶液中加入LiOH·H_2O(94.8mg,30当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。在0℃下将水(10mL)加入至反应中并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(3×10mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩,并且通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:相A:水(FA),相B:ACN];B%:65%-95%,经8min)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(13.9mg,38%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.66-7.58(m,1H),7.32-7.23(m,1H),6.98-6.90(m,2H),5.42-5.18(m,1H),4.30-4.17(m,2H),3.97(br d,J=13.2Hz,2H),3.84-3.42(m,4H),3.29-2.98(m,6H),2.97-2.72(m,3H),2.71-2.49(m,3H),2.42-2.08(m,3H),2.06-1.61(m,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=642.3

实例465

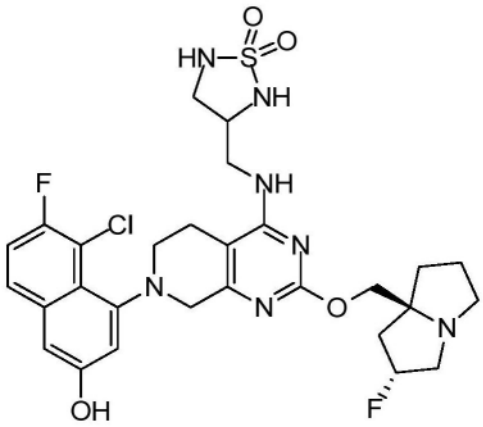


7-(7-(8-氯-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物

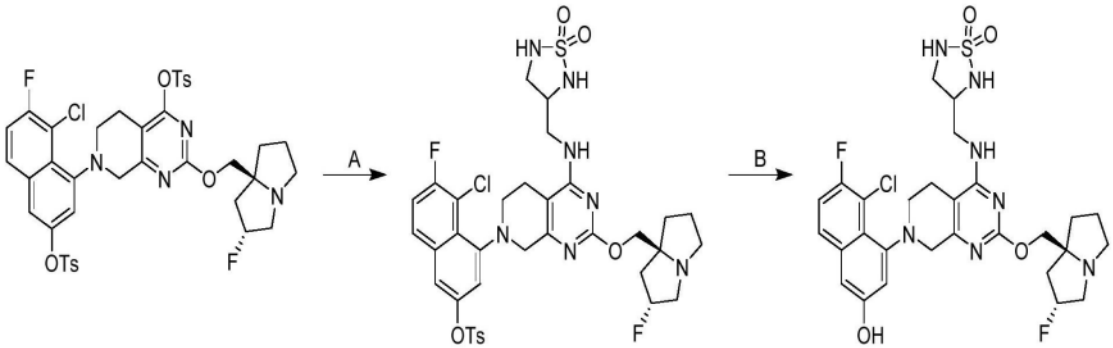


[0862] 根据实例464合成。获得作为白色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.66-7.59(m,1H),7.28(t,J=8.8Hz,1H),6.97-6.93(m,2H),5.46-5.42(m,1H),4.21-3.77(m,5H),3.74-3.36(m,5H),3.28-2.95(m,8H),2.71-2.57(m,1H),2.45-1.61(m,13H);LCMS(ESI,M+1):m/z=674.3。

实例466



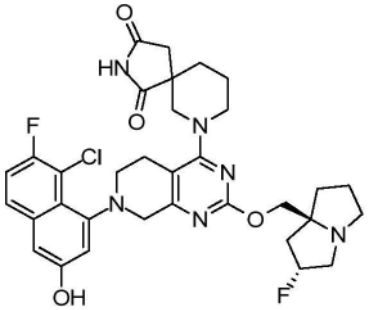
3-(((7-(8-氯-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1,2,5-噻二唑烷1,1-二氧化物



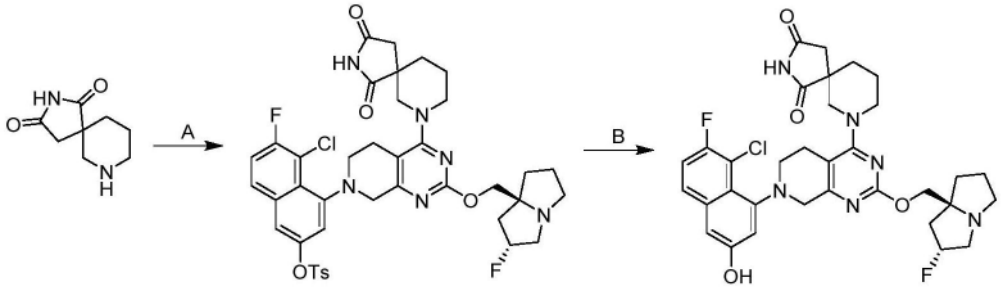
[0863] 根据实例464合成。获得作为粉红色固体的标题化合物;^{1}HNMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=10.02-9.81(m,1H),7.80-7.68(m,1H),7.49-7.39(m,1H),7.19-7.04(m,1H),7.03-6.83(m,4H),5.36-5.14(m,1H),3.99-3.80(m,4H),3.74-3.63(m,1H),3.39(br s,4H),3.25-3.01(m,6H),3.00(s,1H),2.86-2.78(m,1H),2.11-2.06(m,1H),2.05-1.94(m,

2H),1.88-1.69(m,3H);^{19}F NMR(377MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=-116.107,-171.945;LCMS(ESI,M+1):m/z=636.5。

实例467

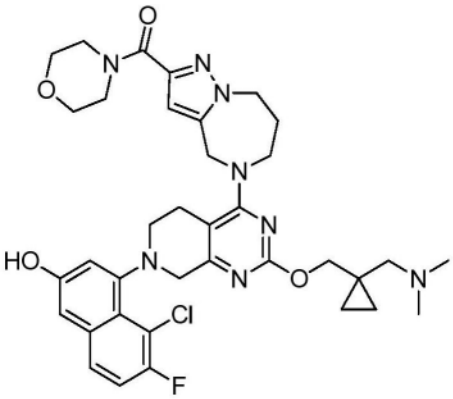


7-(7-(8-氯-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-1,3-二酮

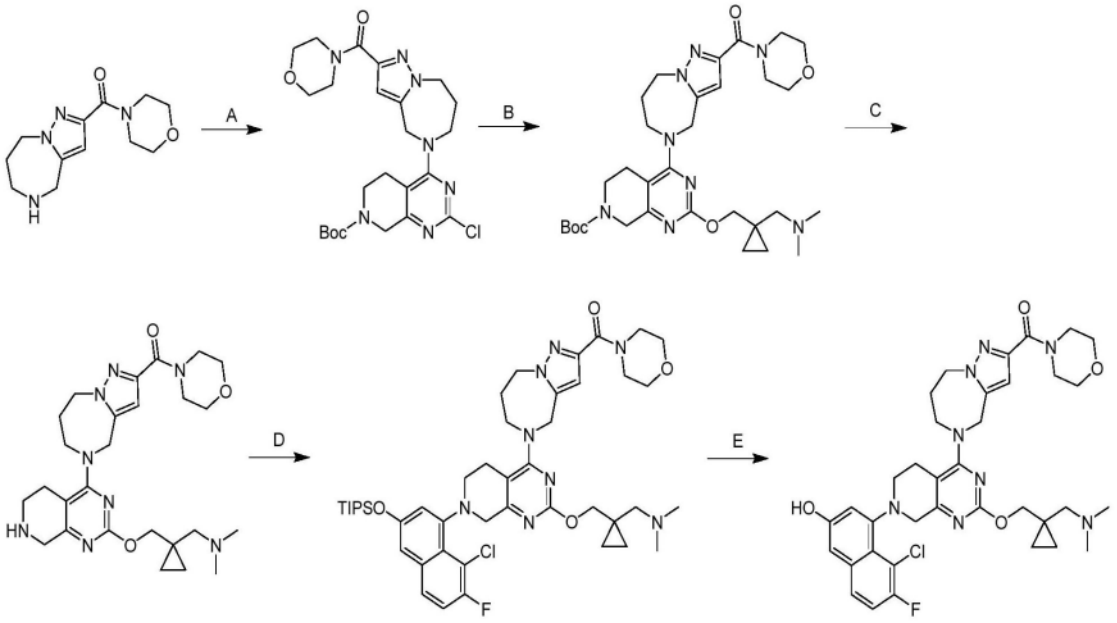


[0864] 根据实例464合成。获得作为黄色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.62(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.33-7.23(m,1H),7.00-6.88(m,2H),5.55-5.25(m,1H),4.51-4.16(m,4H),4.15-3.87(m,2H),3.72-3.35(m,6H),3.23-2.95(m,4H),2.70-2.61(m,2H),2.52-2.21(m,3H),2.20-1.98(m,4H),1.97-1.76(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=653.1。

实例468



(5-(7-(8-氯-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(吗啉代)甲酮



[0865] 步骤A.2-氯-4-(2-(吗啉-4-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯:在氮气下向2,4-二氯-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(0.05g,1.0当量)和吗啉代(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮(49.4mg,1.2当量)在DMF(1.0mL)中的混合物中加入DIEA(127mg,6.0当量)和4Å分子筛(50mg,1.0当量)。将反应在40℃下搅拌6小时。将混合物过滤,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(70.0mg,82%产率)。LCMS(ESI,M-55):m/z=462.0。

[0866] 步骤B.2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-(2-(吗啉-4-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯:向2-氯-4-(2-(吗啉-4-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(0.50g,1.0当量)和(1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲醇(150mg,1.2当量)在甲苯(5.0mL)中的混合物中加入Cs_2CO_3(943mg,3当量)、BINAP(120mg,0.2当量)、和$Pd(OAc)_2$(21.7mg,0.1当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应加热至110℃并搅拌2小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(315mg,51%产率);^1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=6.56(s,1H),4.73(s,2H),4.48-4.39(m,2H),4.26(br s,2H),4.02-4.00(m,2H),3.99-3.81(m,4H),3.58(br d,J=0.8Hz,6H),3.45(br s,2H),2.68-2.63(m,2H),2.17(s,2H),2.13(s,6H),2.03(br s,2H),1.44(s,9H),0.58-0.52(m,2H),0.38-0.31(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=611.5。

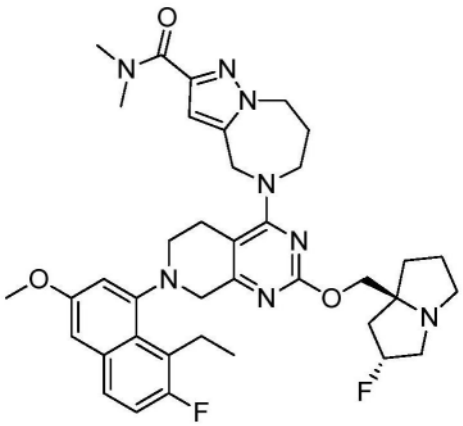
[0867] 步骤C.(5-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(吗啉代)甲酮:在0℃下在氮气下向2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-(2-(吗啉-4-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(0.31g,1当量)在DCM(3.0mL)中的溶液中加入TFA(4.62g,79当量)。

将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并用饱和Na_2CO_3水溶液和15% NaOH水溶液调节至pH＝10,用混合物溶液(二氯甲烷/甲醇10/1,8mL×3)萃取,经无水硫酸钠干燥,过滤,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(170mg,63%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝511.4

[0868] 步骤D.(5-(7-(8-氯-7-氟-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(吗啉代)甲酮:向(5-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(吗啉代)甲酮(120mg,1.0当量)和8-氯-7-氟-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基三氟甲磺酸酯(141mg,1.2当量)在甲苯(3mL)中的混合物中加入$Pd_2(dba)_3$(21.5mg,0.1当量)、RuPhos(21.9mg,0.2当量)和Cs2CO3(230mg,3.0当量)。将悬浮液在真空下脱气并用氮气吹扫几次。将反应在100℃下搅拌12小时。将反应过滤并通过反相色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(55mg,63%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝861.6。

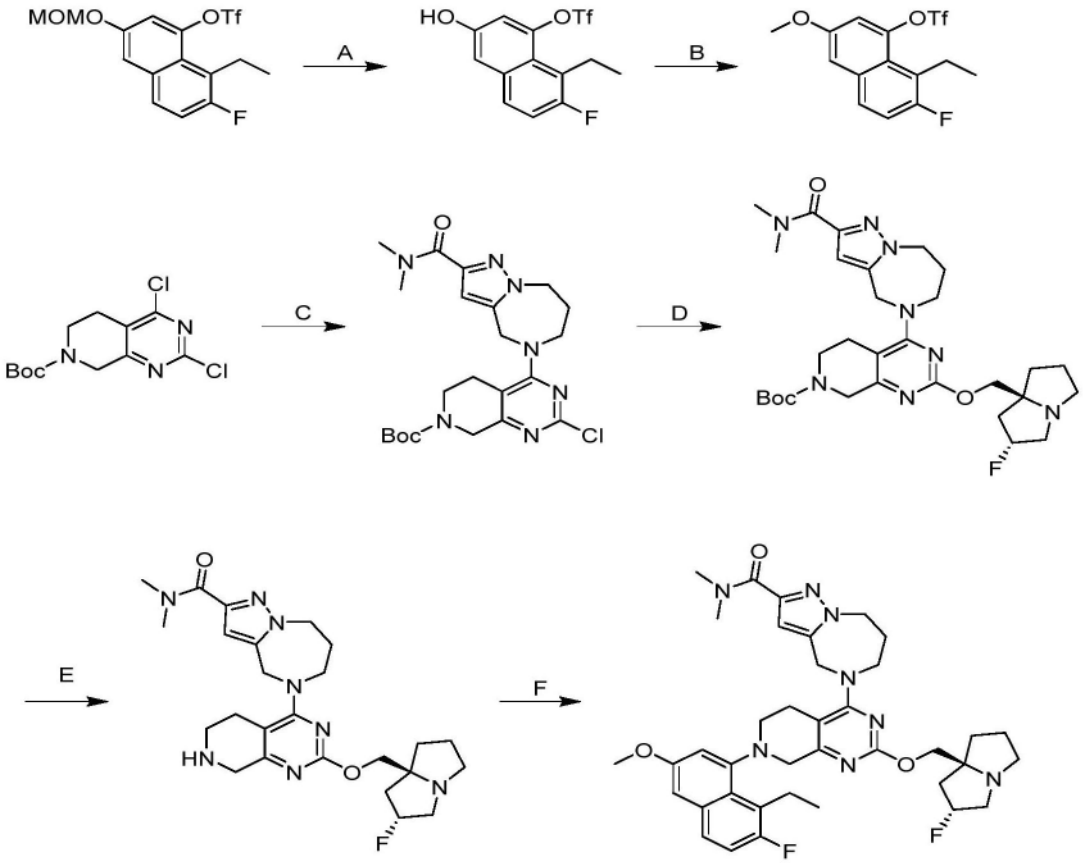
[0869] 步骤E.(5-(7-(8-氯-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(吗啉代)甲酮:向(5-(7-(8-氯-7-氟-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(吗啉代)甲酮(68mg,1.0当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中加入CsF(59.9mg,5.0当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将反应过滤,通过制备型HPLC[Waters xbridge 150×25mm×10μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN;B%:34%-64%,经9min]纯化并冻干,以得到作为橙色固体的标题化合物(8.37mg,14%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝7.66-7.58(m,1H),7.27(t,J＝8.8Hz,1H),6.99-6.89(m,2H),6.61-6.52(m,1H),5.03-4.93(m,1H),4.80-4.75(m,1H),4.58-4.44(m,2H),4.26-4.08(m,4H),4.05-3.89(m,3H),3.80-3.50(m,8H),3.27-3.21(m,1H),3.18-3.05(m,1H),2.71-2.59(m,1H),2.48-2.38(m,2H),2.33-2.16(m,7H),2.13-1.99(m,1H),0.72-0.57(m,2H),0.54-0.40(m,2H);^{19}F NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝-117.438;LCMS(ESI,M+1):m/z＝705.4。

实例469



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

吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



[0870] 步骤A.8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基三氟甲磺酸酯:在0℃下向8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基三氟甲磺酸酯(10.0g,1.0当量)在ACN(50mL)中的溶液中加入HCl•二噁烷(4M,50mL)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应浓缩。将残余物的pH在0℃下通过饱和NaOH溶液(30mL)调节至10。将反应用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(8.8g,粗品)。

[0871] 步骤B.8-乙基-7-氟-3-甲氧基萘-1-基三氟甲磺酸酯:向8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基三氟甲磺酸酯(8.00g,1.0当量)在MeOH(40mL)中的溶液中加入三甲基硅烷化重氮甲烷(13.5g,5.0当量)。将混合物在15℃下搅拌12小时。将反应真空浓缩,以得到残余物。然后将残余物通过硅胶色谱法纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(8.00g,91%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.77-7.57(m,1H),7.23(s,3H),3.95-3.78(m,3H),3.25-3.10(m,2H),1.20-1.09(m,3H)。

[0872] 步骤C.2-氯-4-(2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯:向2,4-二氯-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(16.0g,1.0当量)和N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(16.4g,1.5当量)在DMF(40mL)中的混合物中加入DIEA(20.4g,3.0当量),并且然后将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应过滤。将滤液用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(20.0g,77%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=476.2。

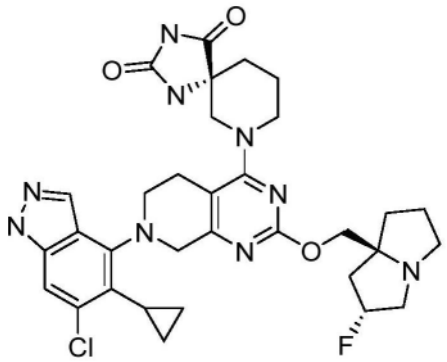
[0873] 步骤D.4-(2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]

嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯:将2-氯-4-(2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(20.0g,1.0当量)、((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(10.0g,1.5当量)、$Pd(OAc)_2$(943mg,0.1当量)、Cs_2CO_3(27.4g,2.0当量)、和BINAP(27.4g,2.0当量)在甲苯(100mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在110℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将反应过滤,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(18.0g,71%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=599.2。

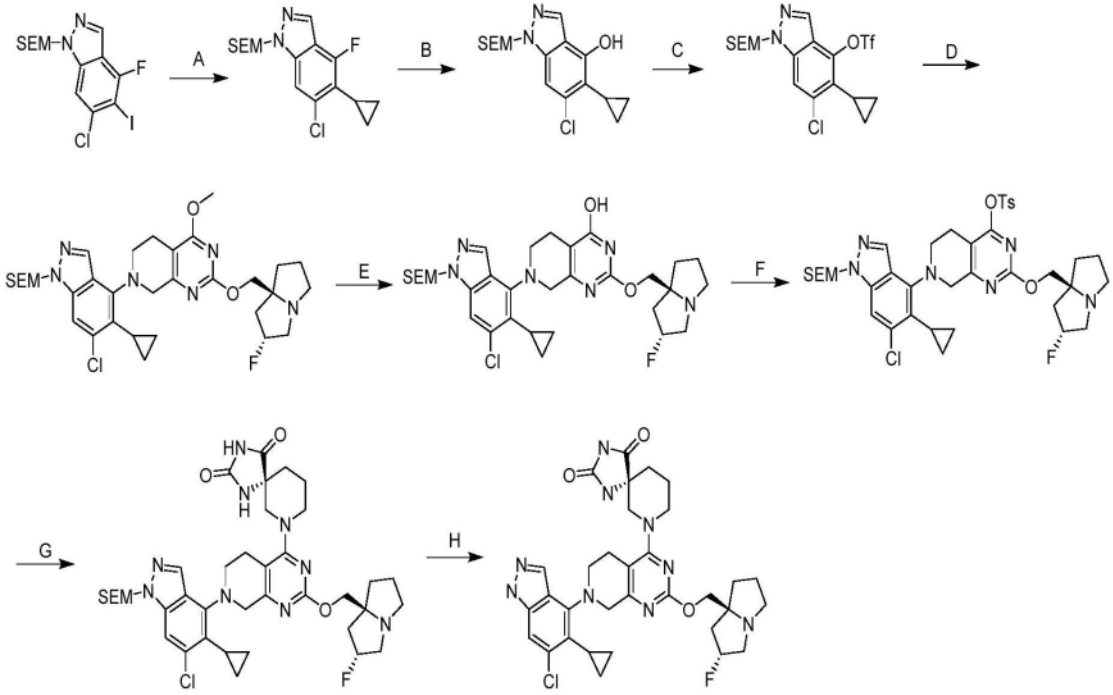
[0874] 步骤E.5-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在0℃下向4-(2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(18.0g,1.0当量)在MeOH(40mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,73mL)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应浓缩。将残余物的pH在0℃下通过饱和NaOH溶液(20mL)调节至10。将反应用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(14.0g,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=499.5。

[0875] 步骤F.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-甲氧基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:将5-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(7.00g,1.0当量)、8-乙基-7-氟-3-甲氧基萘-1-基三氟甲磺酸酯(7.42g,1.5当量)、$Pd_2(dba)_3$(1.93g,0.15当量)、Cs_2CO_3(13.7g,3.0当量)、和Xantphos(2.03g,0.25当量)在甲苯(70mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在110℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将混合物用H_2O(50mL)淬灭并用EtOAc(3×200mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(8.20g,90%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.69-7.56(m,1H),7.21-7.13(m,1H),7.11-6.92(m,2H),6.69-6.54(m,1H),5.32-5.14(m,1H),5.03-4.94(m,1H),4.84-4.74(m,1H),4.59-4.44(m,2H),4.23-3.91(m,6H),3.89-3.79(m,3H),3.66-3.56(m,1H),3.50-3.32(m,4H),3.26-3.16(m,3H),3.14-3.03(m,5H),3.00-2.91(m,1H),2.71-2.60(m,1H),2.01(s,6H),1.96-1.78(m,3H),1.16-1.04(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=701.3。

实例470



(R)-7-(7-(6-氯-5-环丙基-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



[0876] 步骤A.6-氯-5-环丙基-4-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑:向2-[(6-氯-4-氟-5-碘-吲唑-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(8.0g,1.0当量)和环丙基硼酸(3.22g,2.0当量)在二噁烷(80mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl_2(1.37g,0.1当量和K_3PO_4(1.5M,37.5mL,3.0当量)在水中的溶液。将反应脱气并用N_2吹扫3次并在100℃下在N_2下搅拌12小时。将混合物用水(80mL)稀释并用乙酸乙酯(2×60mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(4.10g,58%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=8.00(d,J=0.8Hz,1H),7.44(s,1H),5.79-5.55(m,2H),3.62-3.48(m,2H),1.90-1.75(m,1H),1.16-1.02(m,2H),0.96-0.80(m,4H),0.01(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=341.1。

[0877] 步骤B.6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-醇:在0℃下向2-[(6-氯-5-环丙基-4-氟-吲唑-2-基)甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(4.10g,1.0当量)和2-甲基磺酰基乙醇(2.20g,1.5当量)在DMF(50mL)中的溶液中分部分加入NaH(2.40g,60%纯度,5.0当量)。然后将反应在25℃下搅拌0.5小时并且在40℃下搅拌11.5小时。将混

合物用H_2O(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(2.0g,50%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=8.12-7.98(m,1H),7.20(s,1H),6.54(s,1H),5.80-5.58(m,2H),3.66-3.41(m,2H),1.78-1.60(m,1H),1.27-1.14(m,2H),0.98-0.83(m,2H),0.80-0.69(m,2H),-0.04(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=339.3。

[0878] 步骤C.6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基三氟甲磺酸酯:向6-氯-5-环丙基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吲唑-4-醇(0.80g,1.0当量)、4Å分子筛(100mg)和DIEA(915mg,3.0当量)在DCM(8mL)中的溶液中加入Tf_2O(999mg,1.5当量)。将混合物脱气并用N_2吹扫三次并在-40℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(3mL)稀释并用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(740mg,62%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.98(s,1H),7.70(s,1H),5.70(s,2H),3.55(t,J=8.4Hz,2H),1.94-1.82(m,1H),1.31-1.19(m,2H),0.90(t,J=8.4Hz,2H),0.81-0.70(m,2H),-0.05(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=471.1。

[0879] 步骤D.7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:将2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(700mg,1.0当量)、[6-氯-5-环丙基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吲唑-4-基]三氟甲磺酸酯(1.02g,1.0当量)、Cs_2CO_3(2.12g,3.0当量)、和Xantphos Pd G4(209mg,0.1当量)在二噁烷(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将反应在90℃下在N_2气氛下搅拌36小时。将混合物过滤并且将滤液用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并且通过制备型HPLC(柱:Welch Ultimate XB-SiOH 250×50×10um;流动相:[Hexane-EtOH(0.1%$NH_3.H_2O$)];B%:1%-15%,15min)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(350mg,20%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.01-7.93(m,1H),7.34(s,1H),5.63(s,2H),5.57-5.40(m,1H),4.50(s,2H),4.06-3.98(m,5H),3.81-3.77(m,1H),3.59-3.52(m,2H),3.33-3.19(m,2H),2.79-2.72(m,2H),2.32-2.14(m,4H),1.83-1.71(m,1H),1.52-1.41(m,2H),1.28-1.25(m,2H),1.08-0.99(m,2H),0.95-0.86(m,3H),0.70-0.59(m,2H),-0.04(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=643.4。

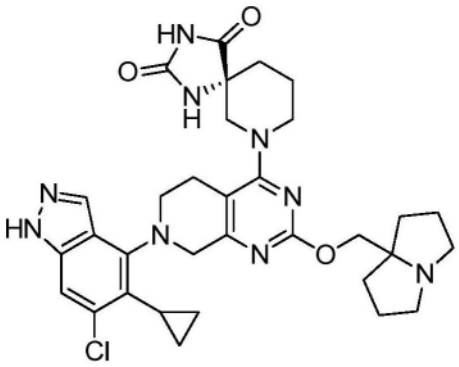
[0880] 步骤E.7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:在0℃下在N_2气氛下向乙硫醇(0.44g,17当量)在DMAc(3mL)中的溶液中加入NaH(32.0mg,2.0当量)。添加后,将混合物在0℃下搅拌0.5小时,并且然后在25℃下逐滴加入在DMAc(1mL)中的7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(260mg,1.0当量)。将反应在60℃下搅拌1小时。在0℃下将混合物用水(20mL)淬灭持续2分钟并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[水(0.1% FA)/乙腈]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(110mg,41%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=629.2。

[0881] 步骤F.7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:在0℃下向7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(155mg,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中加入N,N-二乙基丙-2-胺(96.0mg,3.0当量)和DMAP(3.0mg,0.1当量)。添加后,将混合物在此温度下搅拌10分钟,并且然后在0℃下逐滴加入在DCM(1mL)中的4-甲基苯磺酰氯(70mg,1.5当量)。将所得混合物在25℃下搅拌2小时。将反应用水(20mL)稀释并用EtOAc(10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[水(0.1% FA)/乙腈]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(120mg,52%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=783.2。

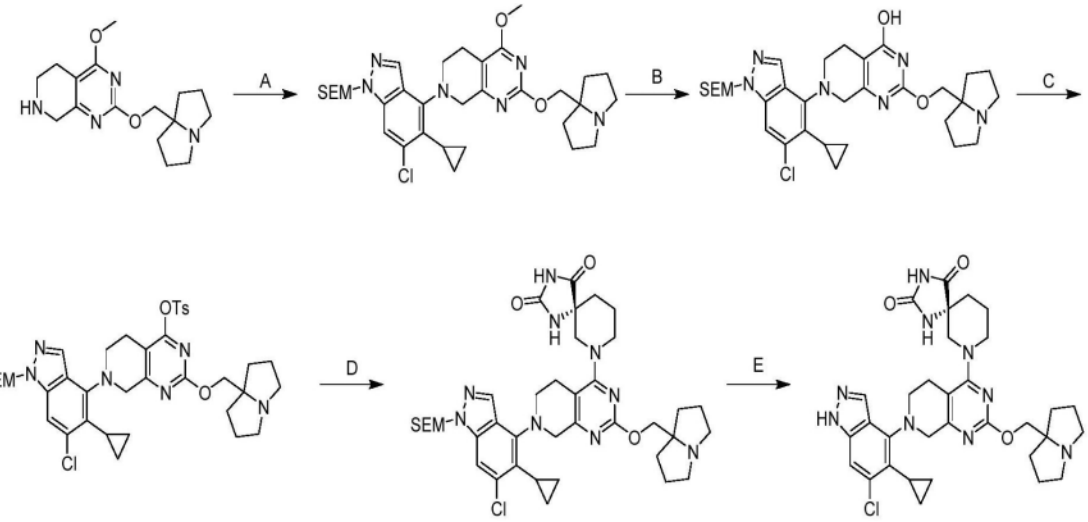
[0882] 步骤G.(R)-7-(7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向(5R)-1,3,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(77.4mg,3当量)在DMF(1.0mL)中的溶液中加入N,N-二乙基丙-2-胺(39.6mg,2.0当量)、4Å分子筛(20mg)、和7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(120mg,1.0当量)。将反应在40℃下搅拌48小时。将混合物过滤并且将滤液通过反相快速色谱法[水(0.1% FA)/乙腈]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(115mg,89%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=780.5。

[0883] 步骤H.(R)-7-(7-(6-氯-5-环丙基-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:在0℃下向(R)-7-(7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(100mg,1.0当量)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(7.70g)。将反应在0℃下搅拌1小时。然后将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;A:水(FA)-,B:ACN,B%:16%-46%,经10min],然后通过制备型HPLC[柱:Unisil 3-100C18 Ultra 150×50mm×3um;A:水(FA),B:ACN,B%:15%-45%,经7min]纯化并冻干,以得到作为白色固体(FA盐)的标题化合物(16mg)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.06(s,1H),7.30(d,J=0.8Hz,1H),5.48-5.31(m,1H),4.52-4.42(m,2H),4.36-4.21(m,2H),4.17(br d,J=13.2Hz,1H),4.02(br d,J=12.8Hz,1H),3.76(t,J=5.2Hz,2H),3.62-3.44(m,3H),3.40(d,J=13.2Hz,1H),3.25-3.10(m,2H),2.95-2.84(m,2H),2.52-2.29(m,2H),2.29-2.18(m,1H),2.15-2.04(m,3H),2.04-1.97(m,1H),1.95-1.82(m,3H),1.81-1.71(m,1H),1.10-1.00(m,2H),0.70(br d,J=4.0Hz,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=650.3。

实例471

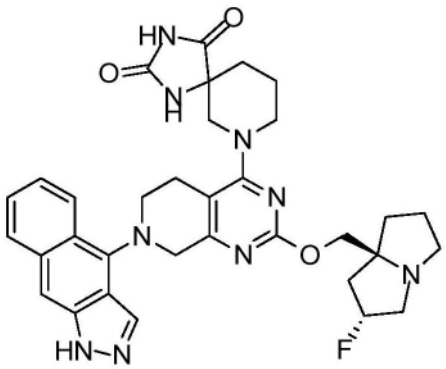


(R)-7-(7-(6-氯-5-环丙基-1H-吲唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



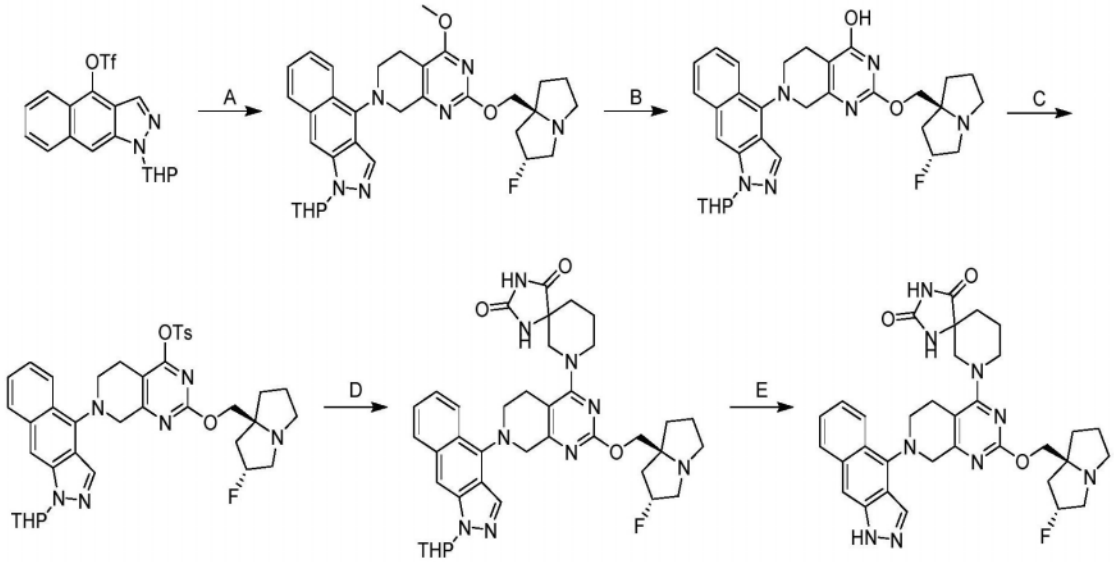
[0884] 根据实例470合成,除了在步骤中A使用2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶代替2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶。获得作为黄色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.02(s,1H),7.30(s,1H),4.48(s,2H),4.34(br d,J=3.6Hz,2H),4.16(br d,J=12.8Hz,1H),4.02(br d,J=13.2Hz,1H),3.77(br t,J=5.2Hz,2H),3.47-3.39(m,3H),3.27-3.16(m,1H),3.10-2.98(m,2H),2.91(br s,2H),2.24-2.16(m,2H),2.14-2.02(m,5H),1.98-1.84(m,5H),1.81-1.73(m,1H),1.09-1.00(m,2H),0.71(br d,J=3.6Hz,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=632.4。

实例472



7-(7-(1H-苯并[f]吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧

基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



[0885] 步骤A.4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑:向2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(248mg,1.0当量)、(1-四氢吡喃-2-基苯并[f]吲唑-4-基)三氟甲磺酸酯(400mg,1.3当量)、和二环己基-[2-(2,6-二异丙氧基苯基)苯基]磷烷(71.7mg,0.2当量)在甲苯(4mL)中的混合物中加入Cs_2CO_3(751mg,3.0当量)和$Pd_2(dba)_3$(70.4mg,0.1当量)。将反应在100℃下在氮气气氛下搅拌5小时。将混合物用H_2O(4mL)稀释并用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并且用反相快速色谱法[水(FA 0.1%)/乙腈]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(376mg,82%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=573.2。

[0886] 步骤B.2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:向EtSH(940mg,18当量)在DMAc(24mL)中的溶液中加入NaH(98.5mg,60%纯度,3.0当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。加入4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑(470mg,1.0当量)在DMAC(6mL)中的溶液。将反应在60℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(20ml)稀释。将pH用2N HCl调节至5。将混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(452mg,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=559.3。

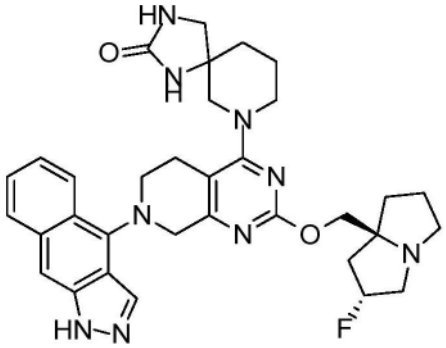
[0887] 步骤C.2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:向2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(450mg,1.0当量)、DIEA(312mg,3.0当量)、和DMAP(9.84mg,0.1当量)在DCM(5mL)中的混合物中加入4-甲基苯磺酰氯(177mg,1.1当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物用H_2O(5mL)稀释并用DCM(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并且用反相快速

色谱法[水(FA 0.1%)/乙腈]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(358mg,58%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=713.4。

[0888] 步骤D.7-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(80.0mg,1.0当量)、4Å分子筛(8mg)和N,N-二乙基丙-2-胺(145mg,10当量)在DMF(0.8mL)中的混合物中加入1,3,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(47.5mg,2.5当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤,浓缩并通过反相快速色谱法[水(FA 0.1%)/乙腈]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(46.2mg,50%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=710.4。

[0889] 步骤E.7-(7-(1H-苯并[f]吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:将7-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(25.0mg,1.0当量)在TFA(1.93g,480当量)中的混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并且通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(TFA)-ACN];B%:14%-44%,10min)纯化。将残余物通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:21%)纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(3.17mg);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.40(s,2H),7.91(d,J=8.4Hz,1H),7.77(s,1H),7.41(s,1H),7.32(br d,J=8.8Hz,1H),5.34(br s,1H),4.46(s,2H),4.24-4.02(m,4H),3.82-3.74(m,2H),3.51-3.35(m,2H),3.25-3.10(m,4H),3.07-2.95(m,2H),2.30(br d,J=4.4Hz,4H),2.00(br s,6H),LCMS(ESI,M+1):m/z=626.4。

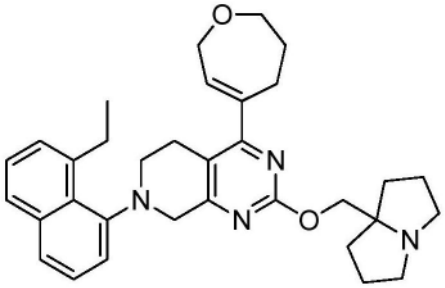
实例473



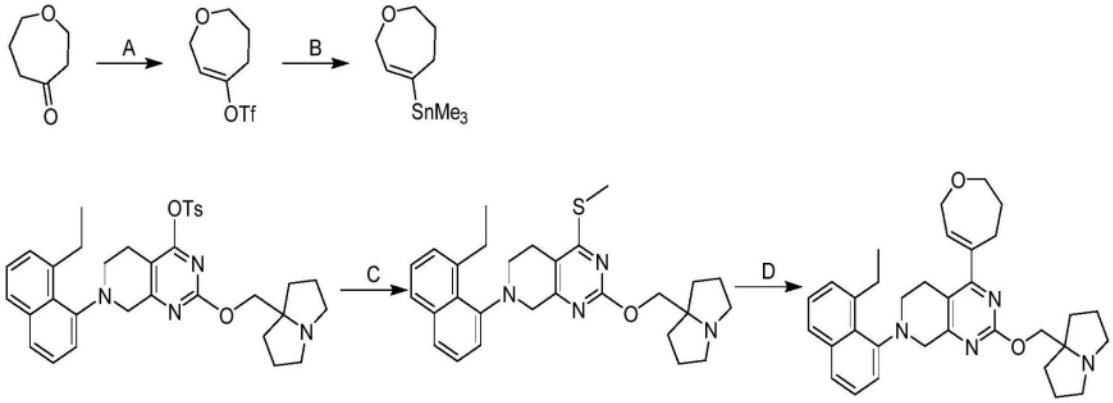
7-(7-(1H-苯并[f]吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸-2-酮

[0890] 根据实例472合成。获得作为黄色固体的标题化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.41-8.33(m,2H),7.91(d,J=8.0Hz,1H),7.77(s,1H),7.44-7.39(m,1H),7.34-7.29(m,1H),5.42-5.23(m,1H),4.47(s,2H),4.29-4.12(m,2H),3.84-3.74(m,2H),3.62(br d,J=16.8Hz,4H),3.50-3.36(m,4H),3.17-3.02(m,2H),2.32-2.12(m,3H),2.10-1.95(m,3H),1.93-1.63(m,6H);LCMS(ESI,M+1):m/z=612.3。

实例474



7-(8-乙基萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,5,6,7-四氢噁庚英-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶



[0891] 步骤A.2,5,6,7-四氢噁庚英-4-基三氟甲磺酸酯:将氧杂环庚烷-4-酮(3.00g,1.0当量)和1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺(10.3g,1.1当量)在THF(70mL)中的混合物脱气并且用氮气吹扫3次,然后在-65℃下逐滴加入LDA(2.0M,15.8mL,1.2当量)。将混合物在-65℃下搅拌0.5小时。将混合物用氯化铵(水溶液,100mL)淬灭并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。将合并的有机层干燥,过滤,浓缩,并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化,以得到作为黄色液体的标题化合物(7.2g,粗品);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=5.88(t,J=6.0Hz,1H),5.73(t,J=4.4Hz,1H),4.12-4.08(m,2H),3.76(t,J=6.0Hz,2H),3.70(t,J=5.2Hz,3H),2.64(t,J=5.2Hz,1H),2.60-2.51(m,2H),2.27(br d,J=4.8Hz,1H),1.93-1.82(m,2H)。

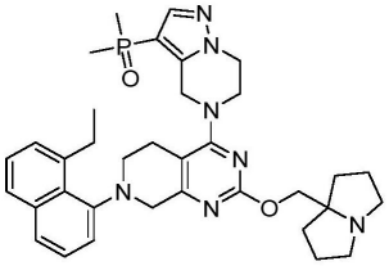
[0892] 步骤B.三甲基(2,5,6,7-四氢噁庚英-4-基)锡烷:将2,5,6,7-四氢噁庚英-4-基三氟甲磺酸酯(4.3g,1.0当量)、三甲基(三甲基锡烷基)锡烷(6.9g,1.2当量)、$Pd(PPh_3)_4$(2.0g,0.10当量)、和LiCl(2.2g,3.0当量)在THF(50mL)中的混合物脱气并且用氮气吹扫3次,并且然后将混合物在60℃下在氮气气氛下搅拌16小时。将混合物过滤。将滤液浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1]纯化,以得到作为无色液体的标题化合物(1.9g,粗品);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=5.97-5.86(m,1H),4.28-4.20(m,3H),3.94-3.88(m,2H),3.69(br dd,J=4.4,5.6Hz,2H),1.92-1.86(m,2H),0.19-0.17(m,9H)

[0893] 步骤C.7-(8-乙基萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向7-(8-乙基萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(500mg,1.0当量)在THF(20mL)中的溶液中加入NaSMe(540mg,9.0当量)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。将有机相浓缩并用制备型HPLC[柱:Unisil 3-100C18 Ultra 150×50mm×3μm;流动相:[水

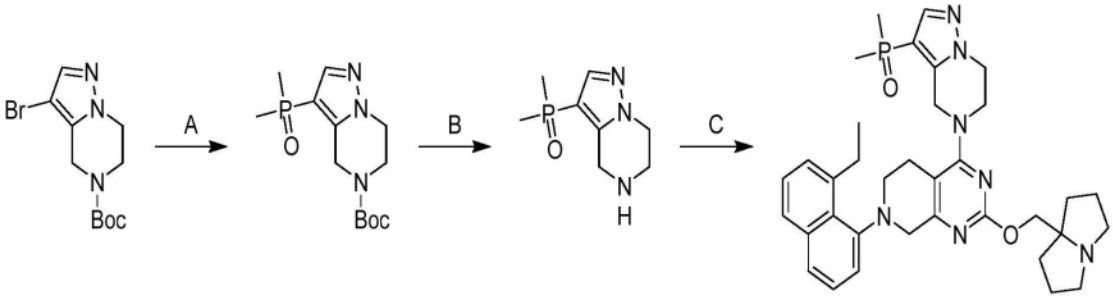
(FA)-ACN];B%:29%-59%,7分钟]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(200mg,50%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=475.4

[0894] 步骤D.7-(8-乙基萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,5,6,7-四氢噁庚英-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:将7-(8-乙基萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(200mg,1.0当量)、三甲基(2,3,6,7-四氢噁庚英-4-基)锡烷(165mg,1.5当量)、噻吩-2-羰基氧基铜(121mg,1.5当量)、(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮;钯(57.9mg,0.15当量)、和三(2-呋喃基)磷烷(29.4mg,0.30当量)在二噁烷(5.0mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并且然后将混合物在80℃下在氮气气氛下搅拌2小时。将有机相干燥,过滤,浓缩并且通过制备型-TLC(SiO_2,二氯甲烷/甲基醇=10:1)纯化并且然后用制备型-HPLC[柱:Phenomenex C18 75×30mm×3μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:35%-45%,7分钟]进一步纯化,以得到作为黄色固体(FA盐)的标题化合物(3mg,1.25%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.56(s,1H),7.72(dd,J=7.6,14.4Hz,2H),7.48-7.41(m,1H),7.40-7.34(m,2H),7.32-7.27(m,1H),6.03(t,J=4.4Hz,1H),4.42-4.25(m,4H),4.17(br d,J=17.6Hz,1H),3.96(t,J=6.0Hz,2H),3.83(br d,J=17.6Hz,1H),3.63-3.45(m,2H),3.32-3.25(m,3H),3.24-3.01(m,2H),2.98-2.75(m,4H),2.68-2.55(m,1H),2.18-1.83(m,10H),1.13(t,J=7.2Hz,3H)LCMS(ESI,M+1):m/z=525.4

实例475



(5-(7-(8-乙基萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)二甲基氧化膦



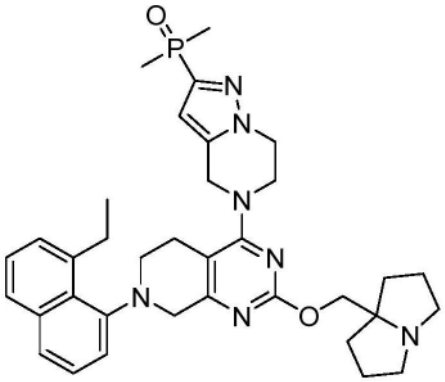
[0895] 步骤A.3-(二甲基磷酰基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-甲酸叔丁酯:将3-溴-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-甲酸叔丁酯(500mg,1.0当量)、甲基膦酰基甲烷(155mg,1.2当量)、乙酸钯(37.15mg,0.10当量)、Xantphos(95.7mg,0.10当量)和磷酸钾(386mg,1.1当量)在二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在130℃下在N_2气氛下搅拌16小时。将有机相分离,干燥,过滤,浓缩,并用制备型HPLC[柱:Phenomenex C18 75*30mm*3μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:12%-42%,7分钟]纯化,

以得到作为黄色油状物的标题化合物(130mg,26%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=300.1

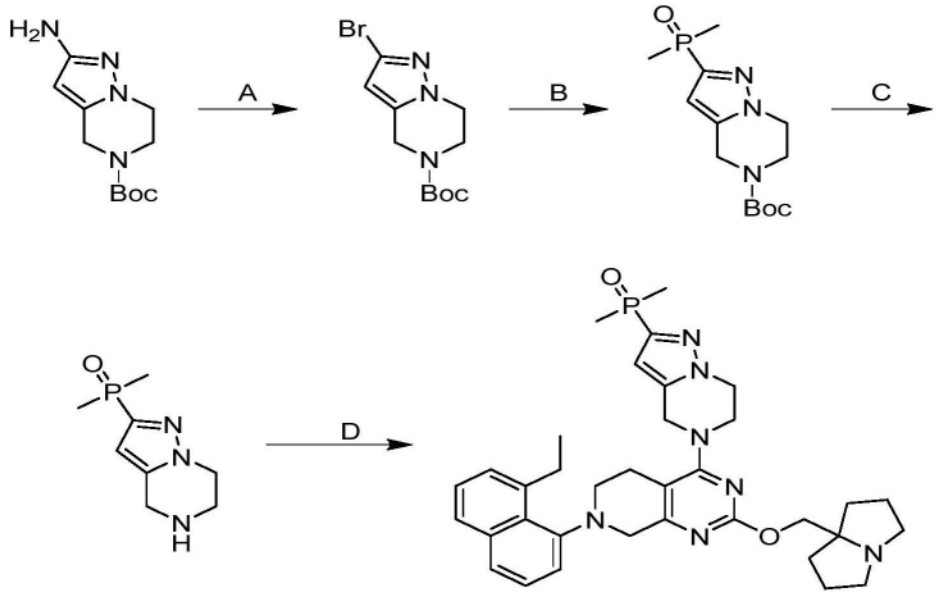
[0896] 步骤B.二甲基(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)氧化膦:向3-二甲基磷酰基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-甲酸叔丁酯(70.0mg,1.0当量)在甲醇(1.0mL)中的溶液中加入HCl/MeOH(8.77mg,1.0当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应浓缩并用乙酸乙酯在25℃下研磨30分钟,以得到作为黄色油状物的标题化合物(40.0mg,86%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=200.1

[0897] 步骤C.(5-(7-(8-乙基萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)二甲基氧化膦:向3-二甲基磷酰基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪(70.0mg,4.0当量,HCl)在二甲基甲酰胺(0.5mL)中的溶液中加入7-(8-乙基萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯、二异丙基乙基胺(28.8mg,3.0当量)和4Å分子筛(7mg)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将有机相分离,干燥,过滤,浓缩,并经反相HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:18%-48%,10分钟]纯化,以得到作为黄色油状物的(FA盐)的标题化合物(3.00mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.28(s,1H),7.77(s,1H),7.75-7.69(m,2H),7.48(s,1H),7.39(d,J=7.2Hz,2H),7.32(s,1H),5.03(s,1H),4.88(s,1H),4.42(br s,1H),4.32-4.15(m,2H),4.01-3.88(m,3H),3.79(br s,2H),3.68(br d,J=17.6Hz,2H),3.25-3.10(m,4H),3.07-2.91(m,4H),2.73-2.65(m,2H),2.56-2.55(m,1H),2.37-2.26(m,1H),2.37-2.25(m,1H),1.91-1.68(m,6H),1.65(s,3H),1.61(s,3H),1.57(br d,J=12.0Hz,2H),1.11(t,J=7.2Hz,3H)。

实例476



(5-(7-(8-乙基萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)二甲基氧化膦。



[0898] 步骤A.2-溴-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-甲酸叔丁酯:在25℃下向亚硝酸叔丁酯(454mg,1.5当量)和溴化锂(306mg,1.2当量)在乙腈(10mL)中的溶液中逐滴加入溴化亚铜(632.11mg,1.5当量)。添加后,将混合物在此温度下搅拌10分钟,并且然后在25℃下逐滴加入在乙腈(10mL)中的2-氨基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-甲酸叔丁酯(700mg,1当量)。将所得混合物在50℃下搅拌1小时。将反应萃取,干燥,过滤,浓缩,并用柱色谱法[SiO_2,二氯甲烷:甲醇=10:1]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(300mg,34%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=6.01(s,1H),4.54(s,2H),4.06(br d,J=5.4Hz,2H),3.80(br s,2H),1.42(s,9H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=302.1

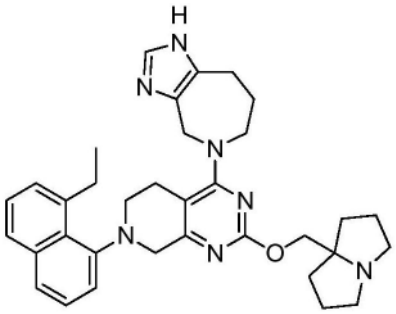
[0899] 步骤B.2-(二甲基磷酰基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-甲酸叔丁酯:将2-溴-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-甲酸叔丁酯(300mg,1.0当量)、甲基膦酰基甲烷(77.5mg,1.0当量)、乙酸钯(22.3mg,0.10当量)、Xantphos(57.5mg,0.10当量)、和磷酸钾(231.82mg,1.1当量)在二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在130℃下在N_2气氛下搅拌10小时。将反应通过在25℃下添加水(5mL)淬灭,并且然后用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将合并的有机层干燥,过滤并浓缩,以得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=6.59-6.37(m,1H),4.59(s,2H),4.14(br t,J=5.0Hz,2H),3.83(br t,J=5.2Hz,2H),1.69(s,3H),1.67-1.62(m,3H),1.43(s,9H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=300.2

[0900] 步骤C:二甲基(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氧化膦:向2-二甲基磷酰基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在甲醇(2.0mL)中的溶液中加入HCl/MeOH(4M,83.53μL,1当量)并将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应浓缩并用石油醚在25℃下研磨10分钟,以得到作为黄色油状物的标题化合物(70.0mg,89%产率,HCl)。LCMS(ESI,M+1):m/z=200.2

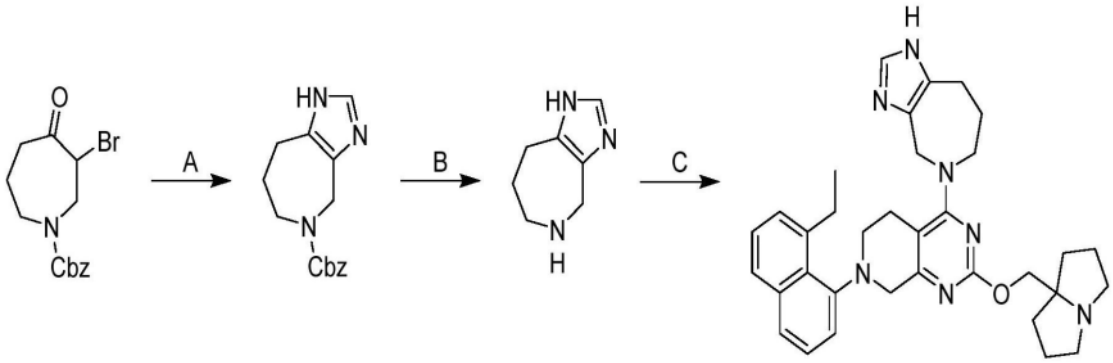
[0901] 步骤D.(5-(7-(8-乙基萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)二甲基氧化膦:向7-(8-乙基萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(45.8mg,1.0当量)在二甲基甲酰胺(0.50mL)和乙腈

(0.5mL)中的溶液中加入N,N-二乙基丙-2-胺(28.8mg,3.0当量)和2-二甲基磷酰基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪(70.0mg,4.0当量,HCl)。将混合物在40℃下搅拌2小时。将反应通过在25℃下添加水(5mL)淬灭,并且然后用水(10mL)进一步稀释并萃取,干燥,过滤,浓缩,并用制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:18%-48%,10分钟]纯化,以得到作为白色固体(FA盐)的标题化合物(2.2mg)。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6)δ=7.80-7.76(m,1H),7.73(br d,J=8.0Hz,1H),7.50-7.45(m,1H),7.38(br dd,J=8.0,10.4Hz,2H),7.32(br d,J=6.8Hz,1H),6.64(s,1H),4.82(s,1H),4.77-4.70(m,1H),4.45(br s,2H),4.34(br s,2H),4.19(br d,J=14.4Hz,2H),3.97(s,3H),3.76-3.66(m,4H),3.20(br d,J=9.2Hz,3H),3.08-2.98(m,4H),2.29(s,1H),1.93-1.73(m,6H),1.66(s,3H),1.62(s,3H),1.61-1.55(m,1H),1.12(t,J=7.2Hz,2H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=626.3。

实例477



5-(7-(8-乙基萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,4,5,6,7,8-六氢咪唑并[4,5-c]氮杂卓



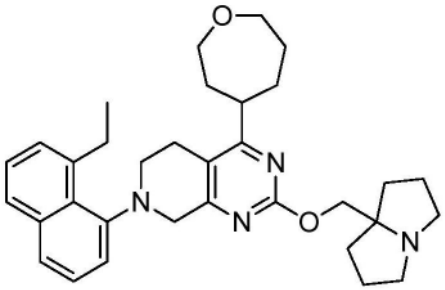
[0902] 步骤A.4,6,7,8-四氢咪唑并[4,5-c]氮杂卓-5(1H)-甲酸苄酯:向3-溴-4-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(1.00g,1.0当量)在t-BuOH(10mL)中的混合物中加入甲脒(958mg,3.0当量)。将反应在70℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并且通过制备型HPLC(柱:Unisil 3-100C18 Ultra 150×50mm×3μm;流动相:[水(FA)-CAN];B%:5%-40%,27min)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(143mg,16%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=271.9。

[0903] 步骤B.1,4,5,6,7,8-六氢咪唑并[4,5-c]氮杂卓:向4,6,7,8-四氢咪唑并[4,5-c]氮杂卓-5(1H)-甲酸苄酯(100mg,1.0当量)在MeOH(2.0mL,)中的混合物中加入Pd/C(400mg,10%纯度)。将混合物脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在H_2在15psi下在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤并真空浓缩,以得到作为白色油状物的标题化合物(80mg,粗品)。

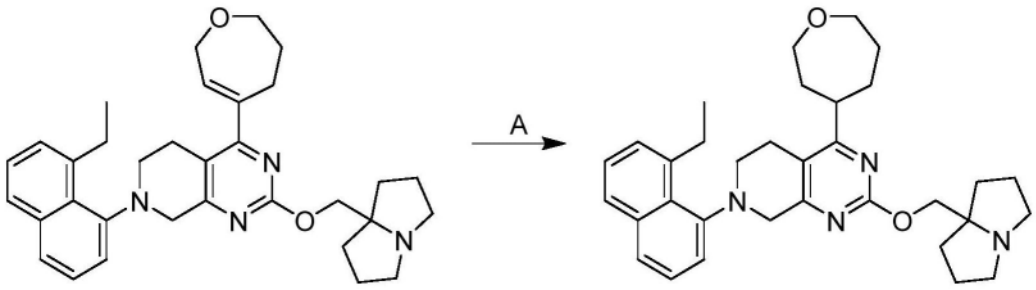
[0904] 步骤C.5-(7-(8-乙基萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-

四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,4,5,6,7,8-六氢咪唑并[4,5-c]氮杂卓:向7-(8-乙基萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(142mg,1.0当量)和1,4,5,6,7,8-六氢咪唑并[4,5-c]氮杂卓(65.0mg,2.0当量)在DMF(1.0mL)中的混合物中加入N,N-二乙基丙-2-胺(306mg,10当量)和4Å分子筛(10.0mg,1.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:12%-42%,10min),以得到作为黄色固体(FA盐)的标题化合物(29mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.73-7.64(m,2H),7.62(s,1H),7.42(t,J=7.6Hz,1H),7.37-7.25(m,3H),5.01(br d,J=15.6Hz,1H),4.63(br d,J=15.6Hz,1H),4.40-4.26(m,3H),4.04(br d,J=17.6Hz,1H),3.88(br dd,J=8.4,15.2Hz,1H),3.70-3.51(m,5H),3.27-3.17(m,4H),3.10-2.99(m,1H),2.93-2.84(m,1H),2.83-2.71(m,2H),2.33-2.22(m,2H),2.18(td,J=6.4,12.8Hz,2H),2.13-1.97(m,5H),1.91-1.77(m,1H),1.14(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=564.5。

实例478



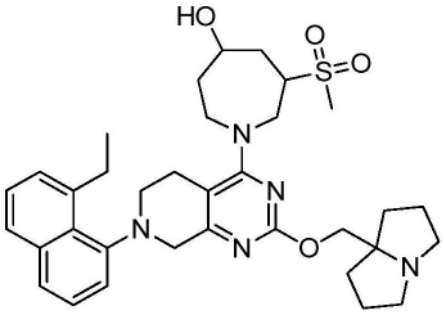
7-(8-乙基萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(氧杂环庚烷-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶



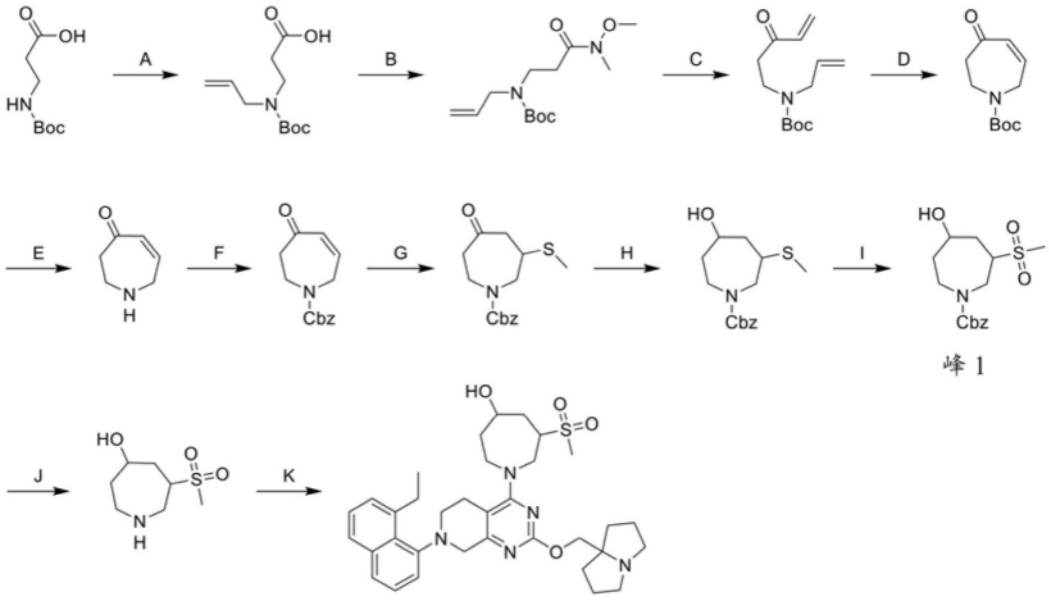
[0905] 步骤A.7-(8-乙基萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(氧杂环庚烷-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:将7-(8-乙基萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,3,6,7-四氢噁庚英-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(15.0mg,1.0当量)和Pd/C(14.3mg,10%纯度,1.0当量)在乙酸乙酯(1.0mL)中的混合物脱气并且用氢气吹扫3次,并且然后将混合物在20℃下在氢气气氛下搅拌0.1小时。将混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释并过滤。将滤液浓缩并通过制备型-TLC(SiO_2,二氯甲烷/甲基醇=10:1)纯化并且然后通过制备型-HPLC(柱:Phenomenex C18 75×30mm×3μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:25%-55%,7min)进一步纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(3mg,20%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.76-7.65(m,2H),7.47-7.40(m,1H),7.35(dd,J=7.3,9.5Hz,2H),7.31-7.24(m,1H),4.30-4.20(m,2H),4.08(br d,J=17.2Hz,1H),4.01-3.87(m,2H),3.86-3.68(m,4H),3.62(br dd,J=6.0,12.0Hz,1H),3.46-3.35(m,2H),3.19

(br dd,J＝5.6,11.2Hz,2H),3.14-3.01(m,2H),2.92(br d,J＝15.6Hz,1H),2.86-2.78(m,2H),2.22 -2.04(m,4H),2.00-1.88(m,8H),1.85-1.74(m,2H),1.12-1.04(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝527.2

实例479



1-(7-(8-乙基萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)氮杂环庚烷-4-醇(异构物1)



[0906] 步骤A.3-(烯丙基(叔丁氧基羰基)氨基)丙酸:在0℃下向3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸(25.0g,1.0当量)在THF(500mL)中的溶液中加入NaH(26.4g,60%纯度,5.0当量)。搅拌1小时后,将3-溴丙-1-烯(48.0g,3.0当量)逐滴加入到混合物中。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物冷却至0℃,用H_2O淬灭,并用已烷(2×50mL)洗涤。将水层用1M HCl水溶液酸化直至pH＝3并且然后将溶液用EtOAc(3×75mL)萃取。将合并的有机层干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(30g,99.0%产率),将其不经进一步纯化直接用于下一步骤;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝5.87-5.68(m,1H),5.14(br d,J＝10.8Hz,2H),3.86(br s,2H),3.49(br d,J＝6.0Hz,2H),2.63(br s,2H),1.46(s,9H)。

[0907] 步骤B.烯丙基(3-(甲氧基(甲基)氨基)-3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯:向3-(烯丙基(叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(30.0g,1.0当量)、TEA(59.6g,4.5当量)、和EDCI(30.1g,1.2当量)在DCM(1.5L)中的混合物中加入N-甲氧基甲胺(25.5g,2当量,HCl)和DMAP(17.6g,1.1当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用水(500mL)稀释并用DCM(1L×3)萃取。将合并的有机相用柠檬酸(500mL)、饱和$NaHCO_3$(500mL)、盐水(500mL)洗涤,干燥,浓缩,并通过

柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝10/1至3/1)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(23.0g,65％产率);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝5.83-5.67(m,1H),5.09(br d,J＝8.1Hz,2H),3.84(br s,2H),3.66(s,3H),3.47(br s,2H),3.15(s,3H),2.67(br s,2H),1.51-1.32(m,9H)。

[0908] 步骤C.烯丙基(3-氧代戊-4-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯:向烯丙基(3-(甲氧基(甲基)氨基)-3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯(19.0g,1.0当量)在THF(160mL)中的溶液中加入溴(乙烯基)镁(1M,209mL,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物用水(10.0mL)淬灭并用乙酸乙酯(20.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,干燥,浓缩,并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝50/1至10/1)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(3.7g,22.2％产率);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝6.47-6.17(m,2H),5.88(br d,J＝10.2Hz,1H),5.83-5.70(m,1H),5.12(br d,J＝10.8Hz,2H),3.91-3.76(m,2H),3.48(br d,J＝6.0Hz,2H),2.89(br s,2H),1.45(s,9H)。

[0909] 步骤D.4-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯:将烯丙基(3-氧代戊-4-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(3.70g,1.0当量)和$Ti(Oi\text{-}Pr)_4$(879mg,0.2当量)在DCM(370mL)中的混合物加入$Ru(CHPh)Cl_2$(1,3-二荚基-4,5-二氢咪唑并-2-亚基)(PCy_3)(656mg,0.05当量)。将混合物脱气并用N2吹扫3次。将反应在40℃下搅拌14小时。将混合物浓缩并通过快速硅胶色谱法(ISCO®;40gSepaFlash® Silica Flash Column,洗脱液:0-30％乙酸乙酯/石油醚梯度,100mL/min)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(2.5g,92.7％纯度);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝6.47-6.30(m,1H),6.04(br d,J＝12.6Hz,1H),4.44-4.28(m,2H),3.58(br d,J＝4.9Hz,2H),2.82(br d,J＝5.3Hz,2H),1.48(s,9H);LCMS(ESI,M-55):m/z＝156.0。

[0910] 步骤E.1,2,3,7-四氢-4H-氮杂卓-4-酮:向4-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯(2.40g,1.0当量)在ACN(6mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,2.84mL)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物在25℃下浓缩,以得到作为棕色固体的标题化合物(1.26g,粗品)。

[0911] 步骤F.4-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓-1-甲酸苄酯:向1,2,3,7-四氢-4H-氮杂卓-4-酮(1.26g,1.0当量)在THF(20mL)中的溶液中加入TEA(3.44g,3.0当量)和CbzCl(2.90g,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用水(12.0mL)稀释并用乙酸乙酯(12.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(12.0mL)洗涤,干燥,浓缩,并通过快速硅胶色谱法(ISCO®;20gSepaFlash® Silica Flash Column,洗脱液:0-30％乙基乙酸酯/石油醚梯度,75mL/min)纯化,以得到作为棕色油状物标题化合物(0.99g,35.6％产率);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.51-7.32(m,5H),6.44-6.27(m,1H),6.11-6.02(m,1H),5.25-5.09(m,2H),4.49-4.34(m,2H),3.74-3.59(m,2H),2.93-2.75(m,2H)。

[0912] 步骤G.3-(甲硫基)-5-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:向4-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓-1-甲酸苄酯(490mg,1.0当量)在甲苯(6mL)中的溶液中加入NaSMe(1.40g,在水中20％,2.0当量)和AcOH(239.93mg,2当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将另外的NaSMe(1.40g,在水中20％,2.0当量)加入到混合物中。将反应在40℃下搅拌2小时。将混合物用水(2.00mL)稀释并用乙酸乙酯(2.00mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(2.0mL)洗涤,干燥,浓缩,并且通过制备型TLC(PE:EA＝3:1)纯化,以得到作为无色油状物的标题化合

物(305mg,52.04%产率);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.28(br s,5H),5.16-4.99(m,2H),4.21-3.94(m,1H),3.88-3.72(m,1H),3.52-3.40(m,1H),3.38-3.23(m,1H),2.96-2.72(m,3H),2.70-2.49(m,2H),2.19-1.92(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=294.0。

[0913] 步骤H.5-羟基-3-(甲硫基)氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:在0℃下向3-甲基硫烷-5-氧代-氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(300mg,1当量)在MeOH(5mL)中的溶液中加入$NaBH_4$(77.4mg,2当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物用NH_4Cl(2.00mL)淬灭并用乙酸乙酯(2.00mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(2.0mL)洗涤,干燥,并浓缩,以得到作为无色油状物的标题化合物(300mg,粗品),将其不经进一步纯化直接用于下一步骤;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.52-7.28(m,5H),5.15(br s,2H),4.26-3.98(m,1H),3.96-3.83(m,1H),3.79-3.55(m,1H),3.43-2.65(m,3H),2.32-1.95(m,5H),1.93-1.72(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=296.0。

[0914] 步骤I.5-羟基-3-(甲基磺酰基)氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:向oxone(1.25g,2.0当量)在MeOH(5mL)中的溶液中加入5-羟基-3-甲基硫烷氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(300mg,1.0当量)在H_2O(5mL)中的溶液。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物用Na_2SO_3(10.0mL)淬灭并用乙酸乙酯(10.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10.0mL)洗涤,干燥,并浓缩,以得到5-羟基-3-(甲基磺酰基)氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(0.6g,91.2纯度)。然后将残余物通过SFC{柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10um);流动相:[0.1% NH_3H_2O ETOH];B%:30%-30%,10.1min}分离,以得到作为无色油状物的5-羟基-3-甲基磺酰基-氮杂环庚烷-1-甲酸酯(峰1)(240mg)和作为无色油状物的5-羟基-3-甲基磺酰基-氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(峰2)(360mg)。

[0915] 峰1:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.40-7.22(m,5H),5.18-5.02(m,2H),4.10-3.85(m,1H),3.83(br d,J=8.2Hz,1H),3.78-3.41(m,3H),3.39-3.02(m,1H),2.99-2.55(m,3H),2.43-2.17(m,1H),2.10-1.79(m,3H);SFC:"柱:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.,3um;流动相:相A,对于CO_2,和相B,对于EtOH(0.05% DEA);梯度洗脱:EtOH(0.05% DEA),在CO_2中,从5%至40%;流速:3mL/min;检测器:PDA柱温度:35C;背压:100巴";LCMS(ESI,M+1):m/z=328.2。

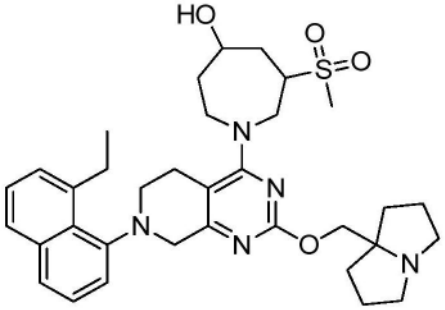
[0916] 峰2:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.42-7.21(m,5H),5.14-5.02(m,2H),4.13-3.87(m,1H),3.86-3.79(m,1H),3.76-3.34(m,4H),2.97-2.84(m,2H),2.68-2.56(m,1H),2.46-2.15(m,1H),1.92-1.80(m,3H);SFC:"柱:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.,3um;流动相:相A,对于CO_2,和相B,对于EtOH(0.05% DEA);梯度洗脱:EtOH(0.05% DEA),在CO_2中,从5%至40%;流速:3mL/min;检测器:PDA柱温度:35C;背压:100巴";LCMS(ESI,M+1):m/z=328.2。

[0917] 步骤J.6-(甲基磺酰基)氮杂环庚烷-4-醇:在N_2气氛下向5-羟基-3-(甲基磺酰基)氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(120mg,1.0当量)在MeOH(3mL)中的溶液中加入Pd/C(10%,12.0mg)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi)下在20℃下搅拌2小时。将混合物过滤并浓缩,以得到作为无色油状物的标题化合物(70.0mg,99%产率),将其不经进一步纯化用于下一步骤。

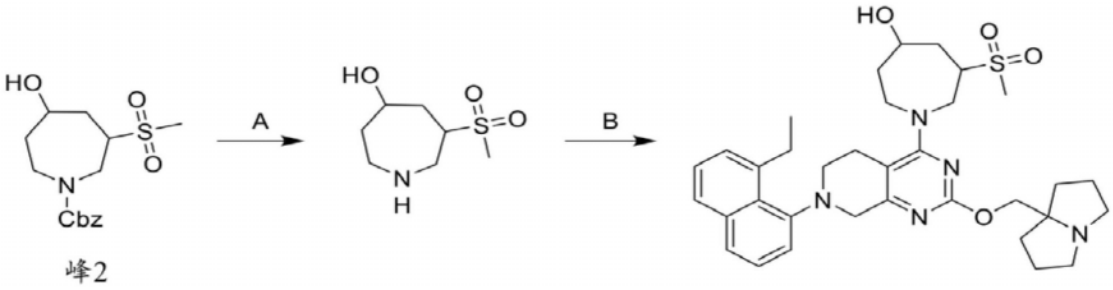
[0918] 步骤K.1-(7-(8-乙基萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)氮杂环庚烷-4-醇:向7-(8-乙基萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基

4-甲基苯磺酸酯(217mg,1.0当量)和N,N-二乙基丙-2-胺(140mg,3.0当量)在DMF(2mL)中的混合物中加入6-(甲基磺酰基)氮杂环庚烷-4-醇(峰1,70.0mg,1.0当量)和4Å分子筛(100mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并且用HPLC纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(72.8mg,31%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.73-7.63(m,2H),7.42(tt,J=2.3,7.7Hz,1H),7.37-7.24(m,3H),4.56-4.28(m,2H),4.27-4.01(m,4H),3.98-3.76(m,3H),3.74-3.60(m,2H),3.59-3.45(m,2H),3.26-3.16(m,1H),3.13-2.96(m,6H),2.84-2.66(m,3H),2.49-2.10(m,2H),2.07-1.95(m,3H),1.93-1.77(m,5H),1.75-1.63(m,2H),1.20-1.10(m,3H);SFC:″柱:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.,3μm流动相:相A,对于CO_2,和相B,对于EtOH(0.05% DEA);梯度洗脱:40%EtOH(0.05% DEA),在CO_2中;流速:3mL/min;检测器:PDA柱温度:35C;背压:100巴″;LCMS(ESI,M+1):m/z=620.3。

实例480



1-(7-(8-乙基萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)氮杂环庚烷-4-醇(异构物2)

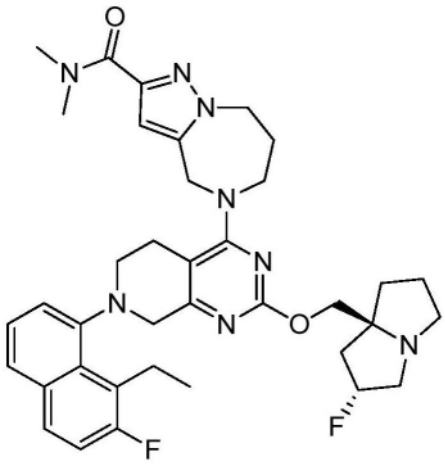


[0919] 步骤A.6-(甲基磺酰基)氮杂环庚烷-4-醇:在N_2气氛下向5-羟基-3-(甲基磺酰基)氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(实例479步骤I的峰2,120mg 1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中加入Pd/C(10%,5mg)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi)下在20℃下搅拌2小时。将混合物过滤并浓缩,以得到作为无色油状物的标题化合物(70mg,粗品),将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

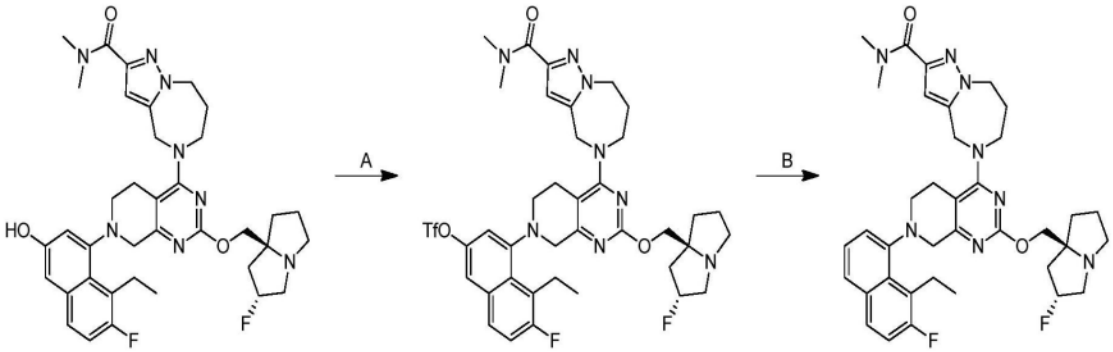
[0920] 步骤B.1-(7-(8-乙基萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-(甲基磺酰基)氮杂环庚烷-4-醇:向7-(8-乙基萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(200mg,1.0当量)和N,N-二乙基丙-2-胺(130mg,3当量)在DMF(2mL)中的混合物中加入6-(甲基磺酰基)氮杂环庚烷-4-醇(67.8mg,1.1当量)和4Å分子筛(100mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并且用HPLC纯化,以得到作为灰白色固体(FA盐)的标题化合物(82.5mg,37%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.54(s,1H),7.70(dd,J=7.8,15.2Hz,2H),7.47-7.40(m,1H),7.38-7.31(m,2H),7.30-7.18(m,1H),4.67-4.22(m,

4H),4.21-4.08(m,1H),4.07-3.83(m,3H),3.82-3.64(m,2H),3.62-3.47(m,4H),3.25-3.13(m,3H),3.12-2.97(m,4H),2.88-2.70(m,1H),2.53-1.57(m,13H),1.25-1.09(m,3H);SFC:″柱:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.,3μm流动相:相A,对于CO_2,和相B,对于EtOH(0.05% DEA);梯度洗脱:40% EtOH(0.05% DEA),在CO_2中;流速:3mL/min;检测器:PDA柱温度:35C;背压:100巴″;LCMS(ESI,M+1):m/z=620.3。

实例481



5-(7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

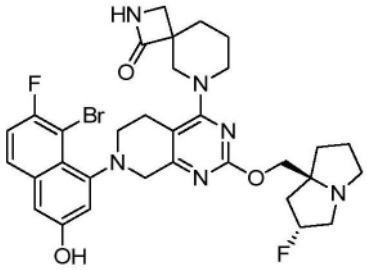


[0921] 步骤A.4-(4-(2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-基三氟甲磺酸酯:在-60℃下向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(200mg,1.0当量)和N-苯基-O-((三氟甲基)磺酰基)-N-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)羟基l胺(156mg,1.5当量)在THF(4.0mL)中的溶液中加入LiHDMS(1M,437uL)。将混合物在-60℃下搅拌0.5小时。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(2mL)淬灭并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。然后,将残余物通过硅胶色谱法[SiO_2,DCM/MeOH=50/1至10/1]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(55.0mg,23%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=819.2。

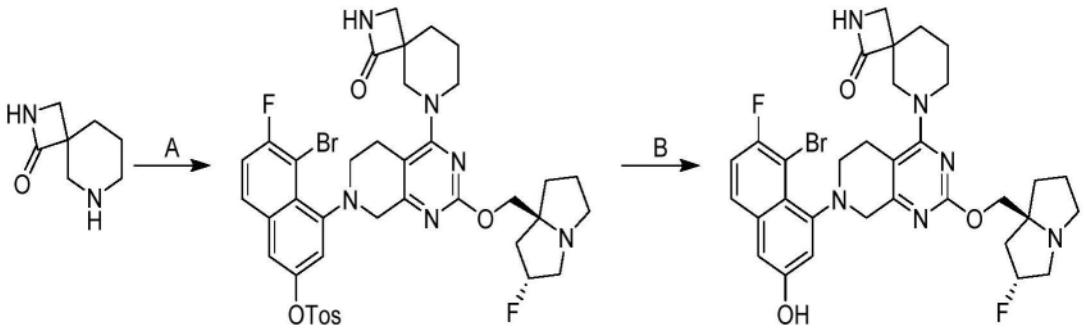
[0922] 步骤B.5-(7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-

基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向Pd/C(50.0mg,10%纯度,1.0当量)在EtOH(10mL)中的混合物中加入4-(4-(2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-基三氟甲磺酸酯(55.0mg,1.0当量)。将混合物脱气并用H_2吹扫3次并在60℃下搅拌12小时。将反应过滤,浓缩并用制备型HPLC[Phenomenex Synergi C18 75×30mm×3μm;A:水(10mM FA),B:ACN,B%:20%-50%,经10min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(8.23mg,18%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.53(s,1H),7.76(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.69(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.45-7.36(m,2H),7.30-7.21(m,1H),6.60(d,J=1.6Hz,1H),5.41-5.21(m,1H),5.03-4.96(m,1H),4.83(br d,J=2.4Hz,1H),4.60-4.48(m,2H),4.15(br dd,J=4.0,10.8Hz,2H),4.11-4.00(m,3H),3.70(d,J=17.6Hz,1H),3.59-3.42(m,3H),3.33(s,4H),3.29-3.20(m,4H),3.08(s,3H),3.06-3.00(m,1H),2.74(br d,J=12.0Hz,1H),2.37-2.22(m,2H),2.22-2.06(m,3H),2.04-1.94(m,2H),1.93-1.82(m,1H),1.17-1.09(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=671.2。

实例482



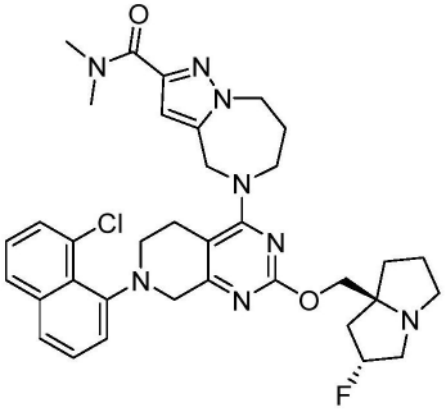
6-(7-(8-溴-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-1-酮



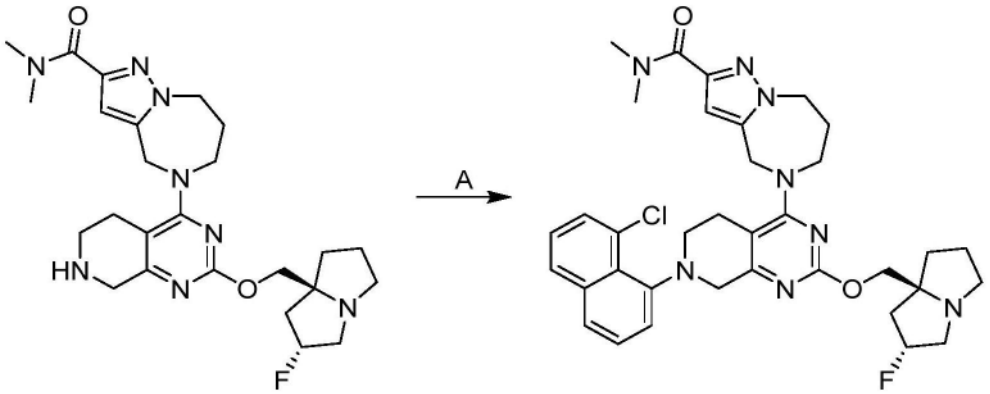
[0923] 步骤A.5-溴-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1-氧代-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-基4-甲基苯磺酸酯:向5-溴-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(对甲苯磺酰氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-基4-甲基苯磺酸酯(40.0mg,1.0当量)、4Å分子筛(5.0mg)和N,N-二乙基丙-2-胺(121mg,20当量)在DMF(1mL)中的混合物中加入2,6-二氮杂螺[3.5]壬-1-酮(29.7mg,2.5当量,TFA)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(30mg,77%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=823.0 825.0。

[0924] 步骤B.6-(7-(8-溴-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-1-酮:将5-溴-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1-氧代-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-基4-甲基苯磺酸酯(30.0mg,1.0当量)和NaOH(29.1mg,20当量)在t-BuOH(1mL)中的混合物在40℃下搅拌2小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:18%-48%,10min)纯化,以得到作为白色固体(FA盐)的标题化合物(4.4mg)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.73-7.62(m,1H),7.30-7.19(m,1H),7.04-6.93(m,2H),5.47-5.27(m,1H),4.34-4.24(m,2H),4.23-4.16(m,1H),4.04-3.93(m,1H),3.91-3.81(m,1H),3.69-3.57(m,2H),3.55-3.43(m,4H),3.42-3.37(m,2H),3.21-3.10(m,4H),2.69-2.58(m,1H),2.46-2.27(m,2H),2.24-2.17(m,1H),2.15-2.04(m,3H),2.03-1.82(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=669.0,671.0。

实例483



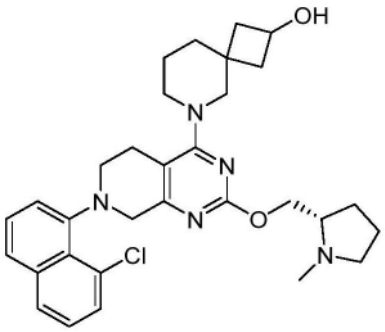
5-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



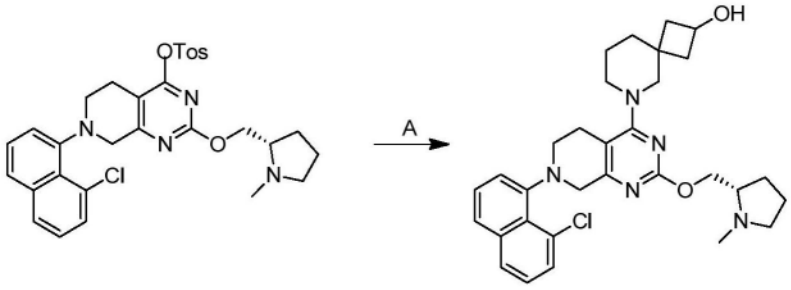
[0925] 步骤A.5-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:将5-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(70.0mg,1.0当量)、1-溴-8-氯-萘(44.1mg,1.3当量)、Pd_2

(dba)$_3$(12.9mg,0.1当量)、RuPhos(13.1mg,0.2当量)、和Cs_2CO_3(137mg,3.0当量)在甲苯(2mL)中的混合物脱气并且用氮气吹扫3次,并且然后将混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌4小时。将反应用水(20mL)稀释并用EtOAc(40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并用制备型HPLC[柱:Phenomenex Synergi Max-RP 250×50mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:20%-45%,21分钟]纯化,以得到作为白色固体(FA盐)的标题化合物(11.6mg,12%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.71-8.43(m,1H),7.82(d,J=8.0Hz,1H),7.67(d,J=8.0Hz,1H),7.53(br d,J=7.2Hz,1H),7.48(t,J=8.0Hz,1H),7.40-7.33(m,1H),7.29(d,J=7.2Hz,1H),6.58(s,1H),5.49-5.20(m,1H),5.04-4.91(m,3H),4.81(br d,J=3.2Hz,2H),4.59-4.43(m,2H),4.26(br d,J=17.2Hz,1H),4.22-4.09(m,3H),4.05(br d,J=4.0Hz,1H),3.69(br d,J=17.4Hz,1H),3.64-3.54(m,1H),3.48-3.33(m,3H),3.26(br d,J=5.6Hz,1H),3.20-3.10(m,2H),3.08(s,3H),2.67(br d,J=15.2Hz,1H),2.42-2.12(m,4H),2.11-1.83(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=659.4

实例484



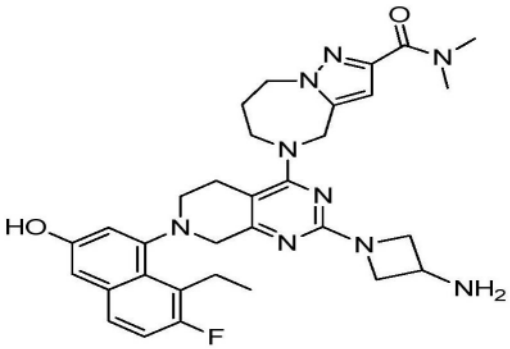
(S)-6-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬-2-醇



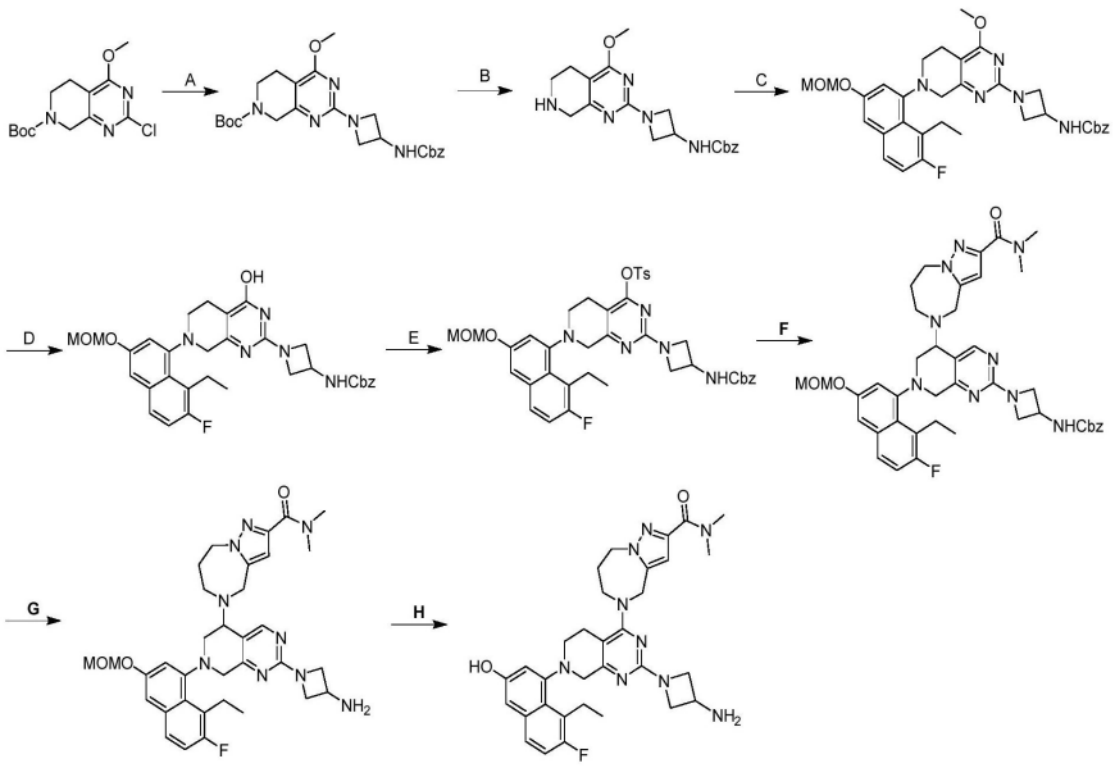
[0926] 步骤A.(S)-6-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬-2-醇:向(S)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(50.0mg,1.0当量)和6-氮杂螺[3.5]壬-2-醇(14.6mg,1.2当量)在DMF(1.5mL)和MeCN(1.5mL)中的溶液中加入K_3PO_4(55.0mg,3.0当量)和4Å分子筛(5.0mg)。将混合物在60℃下搅拌12小时。将反应浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex Synergi C18 150×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:15%-45%,10分钟]和[柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm×10μm);流动相:[0.1% $NH_3\cdot H_2O$ IPA];B%:45%-45%,6分钟]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(3.60mg,7.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.72(dd,J=0.8,8.2Hz,1H),7.57(d,J=7.6Hz,1H),7.43(dd,J=1.2,7.4Hz,1H),7.39(t,J=7.6Hz,1H),

7.27(t,J＝7.6Hz,1H),7.21(d,J＝7.6Hz,1H),4.31-4.24(m,1H),4.24-4.11(m,3H),3.71-3.63(m,1H),3.58(d,J＝17.6Hz,1H),3.53-3.43(m,2H),3.34(d,J＝12.8Hz,1H),3.18-2.98(m,4H),2.76-2.65(m,1H),2.50(br d,J＝14.0Hz,1H),2.43(s,3H),2.34-2.20(m,2H),2.09-1.95(m,2H),1.78-1.69(m,2H),1.68-1.50(m,7H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝548.3。

实例485



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



[0927] 步骤A.2-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯:向2-氯-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(2.91g,1.0当量)、氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸苄酯(3.00g,1.5当量)、(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基(845mg,0.20当量)和碳酸铯(6.64g,3.0当量)在甲苯(30mL)中的混合物中加入乙酸钯(152mg,0.10当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在100℃下搅拌2小时。将混合物用二氯甲烷(40mL)和甲醇(10mL)稀释,过滤,浓缩,并用柱色谱法(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯＝10/1至1/1)纯化。将产物通过反相色谱法

HPLC(0.1% FA条件)进一步纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.50g,45%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=470.2。

[0928] 步骤B.(1-(4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯:将2-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(1.40g,1.0当量)在HCl·MeOH(4M,10mL,13当量)中的混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物真空浓缩并且将pH用NaOH溶液调节至11。将混合物用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(0.910g,79%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=370.1。

[0929] 步骤C.(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯:向(1-(4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯(0.91g,1.0当量)、8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基三氟甲磺酸酯(1.88g,2.0当量)、Xantphos(285mg,0.20当量)和碳酸铯(2.41g,3.0当量)在甲苯中的混合物中加入三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(226mg,0.10当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在100℃下搅拌16小时。将混合物用二氯甲烷(20mL)和甲醇(10mL)稀释,过滤,浓缩,并用柱色谱法(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(0.500g,32%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=602.3。

[0930] 步骤D.(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-羟基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯:在0℃下向乙硫醇(310mg,6.0当量)在二甲基乙酰胺(2mL)中的溶液中加入NaH(100mg,3.0当量,60%纯度)。将反应在0℃下搅拌0.5小时,并且然后加入(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯(0.500g,1.0当量)在二甲基乙酰胺(3mL)中的溶液。将反应在60℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,以得到作为黑色油状物的标题化合物(0.500g,32%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=588.6。

[0931] 步骤E.2-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:向(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-羟基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯(200mg,1.0当量)和4-甲基苯磺酰氯(71.4mg,1.1当量)在二氯甲烷(2.0mL)中的溶液中加入二异丙基乙基胺(132mg,3.0当量)和DMAP(4.16mg,0.10当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并用柱色谱法(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1)纯化,以得到作为橙色固体的标题化合物(170mg,64%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=742.7。

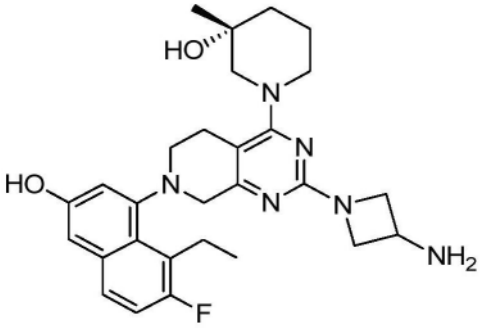
[0932] 步骤F.(1-(5-(2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯:向2-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(100mg,1.0当量)、N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-

a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(140mg,5.0当量)和4Å分子筛(20.0mg)在DMF(1mL)中的混合物中加入DIEA(87.0mg,5.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(95.0mg,89%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=778.6。

[0933] 步骤G.5-(2-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在N_2气氛下向(1-(5-(2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯(90.0mg,1.0当量)在MeOH(5mL)中的混合物中加入Pd/C(10mg,10%纯度)。将反应在20℃下在15psi的H_2下搅拌10min。将混合物过滤并真空浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(80.0mg,92%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=644.7

[0934] 步骤H.5-(2-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:将5-(2-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(50.0mg,1当量)和HCl·MeOH(4M,1.5mL,77.0当量)的混合物在20℃下搅拌0.5小时。将反应用油泵真空浓缩,用$NaHCO_3$溶液(2ml)中和至pH=8并用乙酸乙酯(2×3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并用制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:6%-36%,10min]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(6.60mg,13%产率,HCOOH盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.6(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.25-7.10(m,1H),7.03-6.90(m,2H),6.62-6.52(m,1H),4.95(br s,1H),4.82-4.76(m,1H),4.61-4.51(m,2H),4.36-4.24(m,2H),4.17-3.87(m,6H),3.66-3.48(m,3H),3.40(br d,J=7.6Hz,4H),3.25-3.07(m,5H),2.74-2.63(m,1H),2.37-2.23(m,1H),2.09-1.95(m,1H),1.19-1.05(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=600.4。

实例486

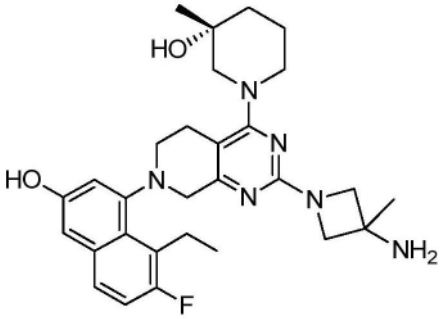


(R)-1-(2-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

[0935] 根据实例485合成。获得作为黄色固体(TFA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.53(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.17(t,J=9.2Hz,1H),7.07-6.97(m,2H),4.62-4.51(m,2H),4.47-4.08(m,5H),4.07-3.88(m,1H),3.83-3.53(m,2H),3.52-3.44(m,1H),

3.43-3.34(m,2H),3.30-3.03(m,3H),2.85(br d,J＝15.2Hz,0.5H),2.66(br d,J＝13.6Hz,0.5H),2.13-1.86(m,1H),1.84-1.62(m,3H),1.24(d,J＝15.6Hz,3H),1.14(dt,J＝4.8,7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝507.3。

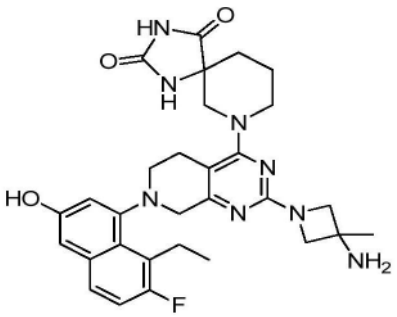
实例487



(R)-1-(2-(3-氨基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

[0936] 根据实例427合成。获得作为橙色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝7.55-7.47(m,1H),7.18-7.10(m,1H),7.01-6.93(m,2H),4.13-3.95(m,5H),3.78-3.70(m,0.5H),3.65-3.53(m,2H),3.53-3.39(m,3H),3.39-3.32(m,1.5H),3.25-3.00(m,3H),2.72-2.58(m,1H),2.02-1.63(m,4H),1.61(s,3H),1.31-1.17(m,3H),1.16-1.06(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝-123.187;LCMS(ESI,M+1):m/z＝521.2。

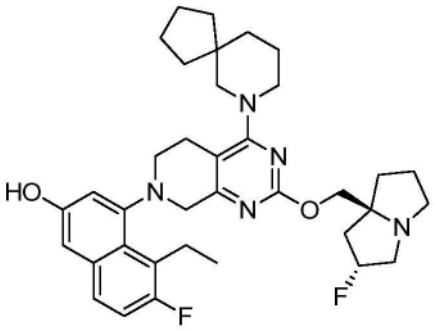
实例488



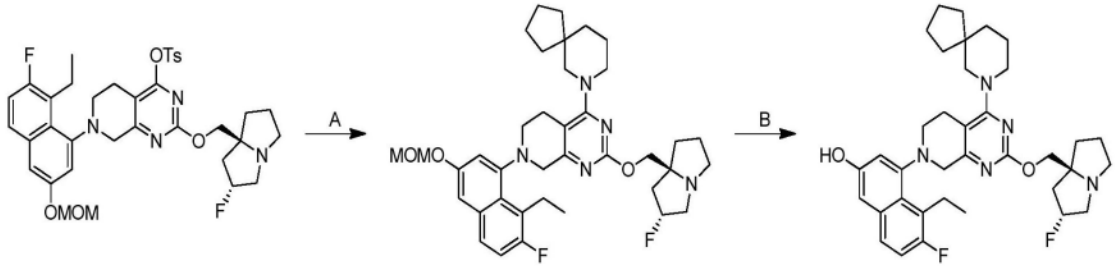
7-(2-(3-氨基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

[0937] 根据实例427合成。获得作为黄色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝7.55-7.47(m,1H),7.19-7.10(m,1H),7.01-6.91(m,2H),4.15-3.79(m,7H),3.67-3.54(m,1H),3.53-3.32(m,3.5H),3.28-3.23(m,0.5H),3.20-2.85(m,3H),2.82-2.65(m,1H),2.15-1.72(m,4H),1.66-1.49(m,3H),1.18-0.99(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝-123.179;LCMS(ESI,M+1):m/z＝575.2。

实例489

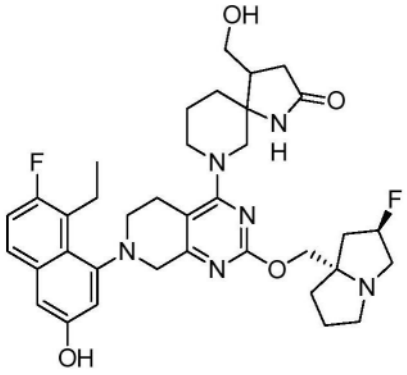


5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(7-氮杂螺[4.5]癸-7-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-酚

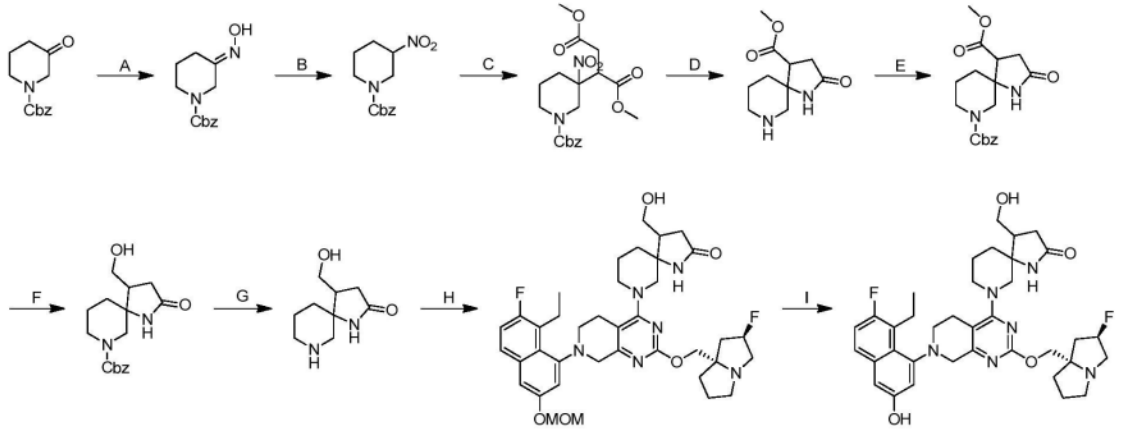


[0938] 根据实例248合成。获得作为黄色油状物(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400 MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=6.0,9.2 Hz,1H),7.14(t,J=9.6 Hz,1H),6.99-6.94(m,2H),5.49-5.29(m,1H),4.38-4.21(m,2H),4.07(br d,J=17.6 Hz,1H),4.02-3.94(m,1H),3.71-3.58(m,2H),3.57-3.47(m,3H),3.44-3.34(m,2H),3.28-3.11(m,5H),2.71-2.58(m,1H),2.54-2.28(m,2H),2.26-2.06(m,3H),2.05-1.93(m,1H),1.89-1.77(m,1H),1.76-1.27(m,12H),1.10(t,J=7.2 Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=618.4。

实例490



7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-4-(羟甲基)-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮



[0939] 步骤A.(E)-3-(羟基亚氨基)哌啶-1-甲酸苄酯:在N_2气氛下,向3-氧代哌啶-1-甲酸苄酯(8.00 g,1.0当量)和乙酸钠(11.2 g,4.0当量)在甲醇(80mL)中的混合物中加入羟基胺盐酸盐(4.80 g,2.0当量)。将反应在60℃下搅拌2小时。浓缩混合物。将残余物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机相用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(10 g,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=249.2。

[0940] 步骤B.3-硝基哌啶-1-甲酸苄酯:在0℃下向过氧化氢脲(12.0g,3.2当量)在乙腈(50mL)中的溶液中逐滴加入(2,2,2-三氟乙酰基)2,2,2-三氟乙酸酯(21.0g,2.5当量)。将混合物在0℃下搅拌2小时并且然后在70℃下逐滴加入至(3E)-3-羟基亚氨基哌啶-1-甲酸苄酯(10.0g,1.0当量)和$NaHCO_3$(17.0g,5.0当量)在乙腈(80mL)中的混合物中。将反应在80℃下搅拌2小时。低于15℃,将混合物用饱和水性亚硫酸钠(100mL)淬灭。将混合物浓缩,用水(200mL)稀释并用二氯甲烷(3×80mL)萃取。将有机相用Na_2SO_4干燥,浓缩并且用反相色谱法[0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(3.60g,35%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=265.1。

[0941] 步骤C.2-(1-((苄氧基)羰基)-3-硝基哌啶-3-基)琥珀酸二甲基酯:向3-硝基哌啶-1-甲酸苄酯(3.60g,1.0当量)在二噁烷(20mL)中的溶液中加入(E)-丁-2-烯二甲酸二甲酯(dimethyl(E)-but-2-enedioate)(11.8g,6.0当量)和KF(4.70g,6.0当量)。将反应在90℃下搅拌36小时。将混合物用水(80mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机相用Na_2SO_4干燥,浓缩并且用反相色谱法[0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(4.15g,74%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=409.1。

[0942] 步骤D.2-氧代-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-4-甲酸甲酯:向2-(1-苄氧基羰基-3-硝基-3-哌啶基)丁二酸二甲酯(1.00g,1.0当量)在乙醇(10mL)中的溶液中加入雷尼Ni(100mg)。将混合物脱气并用N_2并且然后H_2吹扫3次。将反应在60℃下在H_2气氛(15psi)下搅拌5小时。将混合物过滤并浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(0.55g,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=213.1。

[0943] 步骤E.2-氧代-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-4,7-二甲酸7-苄基4-甲基酯:向2-氧代-1,9-二氮杂螺[4.5]癸烷-4-甲酸甲酯(550mg,1.0当量)在H_2O(5.0mL)和四氢呋喃(5.0mL)中的混合物中加入$NaHCO_3$(435mg,2.0当量)。将反应在20℃下搅拌0.1小时并且逐滴加入氯甲酸苄酯(464mg,1.0当量)。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机相用Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过反相色谱法[0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(300mg,33%产率);LCMS(ESI,M+1):m/

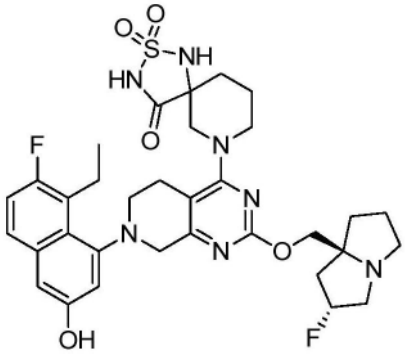
z＝347.1。

[0944] 步骤F.4-(羟甲基)-2-氧代-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯:在0℃下在N_2气氛下向2-氧代-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-4,7-二甲酸7-苄基4-甲基酯(0.30g,1.0当量)在四氢呋喃(3.0mL)中的溶液中缓慢加入$LiBH_4$(240mg,13当量)。将反应在20℃下搅拌4小时。在0℃下将混合物用饱和水性NH_4Cl(20mL)淬灭,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机相用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(230mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z＝319.1。

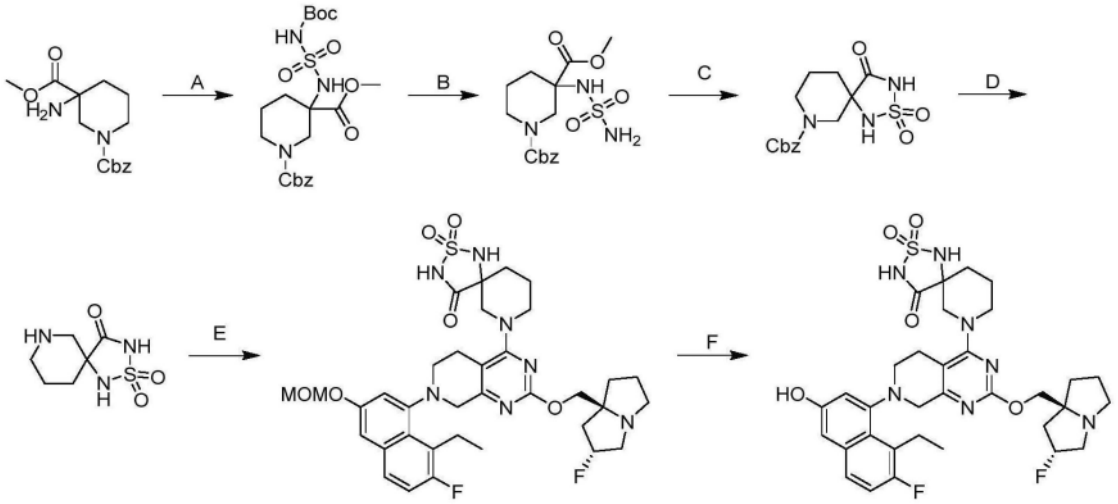
[0945] 步骤G.4-(羟甲基)-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮:向4-(羟甲基)-2-氧代-1,9-二氮杂螺[4.5]癸烷-9-甲酸苄酯(230mg,1.0当量)在甲醇(8.0mL)中的溶液中加入Pd/C(50mg,10％纯度)。将混合物脱气并用N_2并且然后H_2吹扫3次。将反应在20℃下在H_2气氛(15psi)下搅拌1小时。将混合物过滤并浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(130mg,粗品);1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ＝7.92-7.67(m,1H),5.00-4.69(m,1H),3.50(br dd,J＝6.8,10.4Hz,1H),3.32-3.15(m,2H),2.79-2.57(m,2H),2.46-2.23(m,2H),2.19-2.13(m,1H),2.12-1.87(m,2H),1.70-1.38(m,4H)。

[0946] 最后两个步骤根据实例248进行。获得作为白色固体(FA盐)的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝8.50(s,1H),7.51(dd,J＝6.0,8.8Hz,1H),7.15(t,J＝9.2Hz,1H),6.98(br d,J＝4.4Hz,2H),5.52-5.31(m,1H),4.42-4.20(m,2H),4.16-3.83(m,3H),3.83-3.46(m,7H),3.46-3.32(m,3H),3.29-2.94(m,4H),2.85-2.68(m,1H),2.60-2.28(m,5H),2.27-1.74(m,8H),1.19-0.99(m,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝663.3。

实例491



7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮2,2-二氧化物



[0947] 步骤A.3-((N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)氨基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄基3-甲基酯:在0℃下向氯磺酰异氰酸酯(96.8mg,1.0当量)在二氯甲烷(0.5mL)中的溶液中加入叔丁基醇(50.7mg,1.0当量)在二氯甲烷(0.5mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌30分钟。在0℃下加入3-氨基哌啶-1,3-二甲酸1-苄基3-甲基酯(200mg,1.0当量)和三乙基胺(69.2mg,1.0当量)在二氯甲烷(2.5mL)中的混合物持续5分钟。将反应在20℃下搅拌10小时。将混合物用水(20mL)稀释并用二氯甲烷(2×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并且用反相色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(50.0mg,6.6%产率);LCMS(ESI,M-100+1):m/z=372.0。

[0948] 步骤B.3-(氨磺酰基氨基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄基3-甲基酯:在0℃下向3-((N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)氨基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄基3-甲基酯(300mg,1.0当量)在甲醇(2mL)中的溶液中加入HCl•MeOH(4M,3.0mL,19当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时并且然后在30℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(300mg,粗品)。

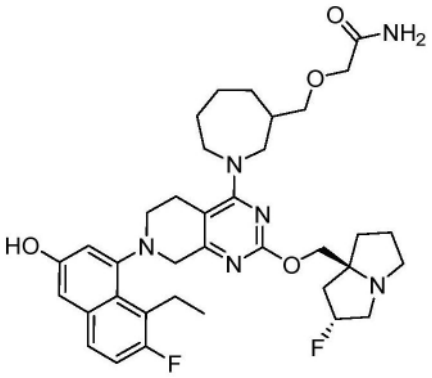
[0949] 步骤C.4-氧代-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯2,2-二氧化物:向甲酸钠(174mg,4.0当量)在甲醇(2mL)中的溶液中缓慢加入在甲醇(1.5mL)中的3-(氨磺酰基氨基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄基3-甲基酯(300mg,1.0当量)。将混合物在68℃下搅拌18小时。将混合物浓缩,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(300mg,粗品)。

[0950] 步骤D.2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮2,2-二氧化物:在N_2气氛下,向Pd/C(50.0mg,10%纯度)和甲醇(2mL)的混合物中添加4-氧代-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯2,2-二氧化物(150mg,1.0当量)。将混合物脱气并用N_2然后用H_2吹扫3次。将混合物在H_2气氛(15psi)下在30℃下搅拌1小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(80.0mg,粗品)。

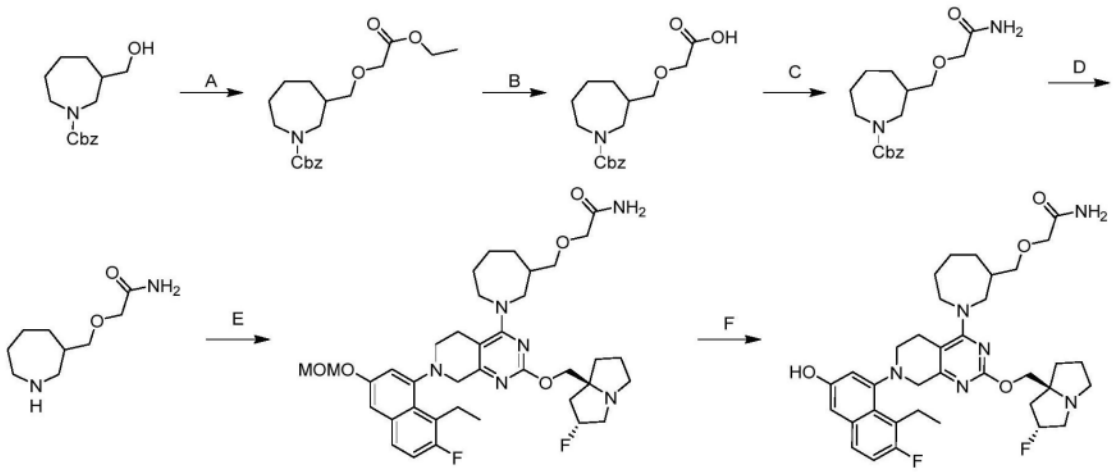
[0951] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈白色固体的标题化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.56-7.47(m,1H),7.15(dt,J=3.2,9.2Hz,1H),7.03-6.90(m,2H),5.65-5.43(m,1H),4.64-4.54(m,2H),4.54-4.37(m,2H),4.16-4.05(m,2H),4.04-3.83(m,2H),3.82-3.67(m,2H),3.64-3.46(m,2H),3.45-3.34(m,4H),3.21-3.06(m,2H),2.77-2.56(m,2H),2.56-2.35(m,2H),2.33-2.09(m,4H),1.93-1.80(m,2H),1.15-1.03(m,3H);LCMS(ESI,M+

1):m/z＝684.3。

实例492



2-((1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氮杂环庚烷-3-基)甲氧基)乙酰胺



[0952] 步骤A.3-((2-乙氧基-2-氧代乙氧基)甲基)氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:在0℃下,向3-(羟基甲基)氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(500mg,1.0当量)在THF(6.0mL)中的溶液中添加NaH(228mg,60%纯度,3.0当量)和2-溴乙酸乙酯(634mg,2.0当量)。将反应在20℃下搅拌6小时。将混合物用饱和NH_4Cl(10.0mL,在0℃下)淬灭并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经Na_2SO_4干燥、过滤并通过制备型TLC[SiO_2,石油醚:乙酸乙酯＝2:1]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(350mg,53%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝350.2。

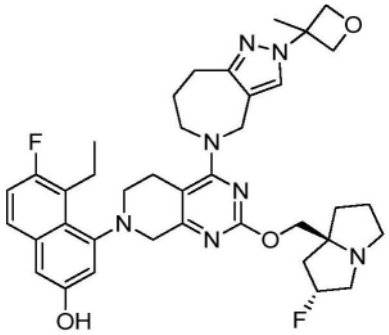
[0953] 步骤B.2-((1-((苄氧基)羰基)氮杂环庚烷-3-基)甲氧基)乙酸:向3-((2-乙氧基-2-氧代乙氧基)甲基)氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(350mg,1.0当量)在MeOH(5.0mL)和水(1.0mL)中的溶液中添加NaOH(120mg,3.0当量)。将反应在60℃下搅拌2小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(300mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z＝322.4。

[0954] 步骤C.3-((2-氨基-2-氧代乙氧基)甲基)氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:向2-((1-((苄氧基)羰基)氮杂环庚烷-3-基)甲氧基)乙酸(300mg,1.0当量)、HATU(710mg,2.0当量)和DIEA(362mg,3.0当量)在THF(5.0mL)中的溶液中添加NH_4Cl(100mg,2.0当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(20mL)稀释、用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经Na_2SO_4干燥、过滤并用制备型TLC[SiO_2,石油醚:乙酸乙酯＝0:1]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(200mg,67%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝321.4。

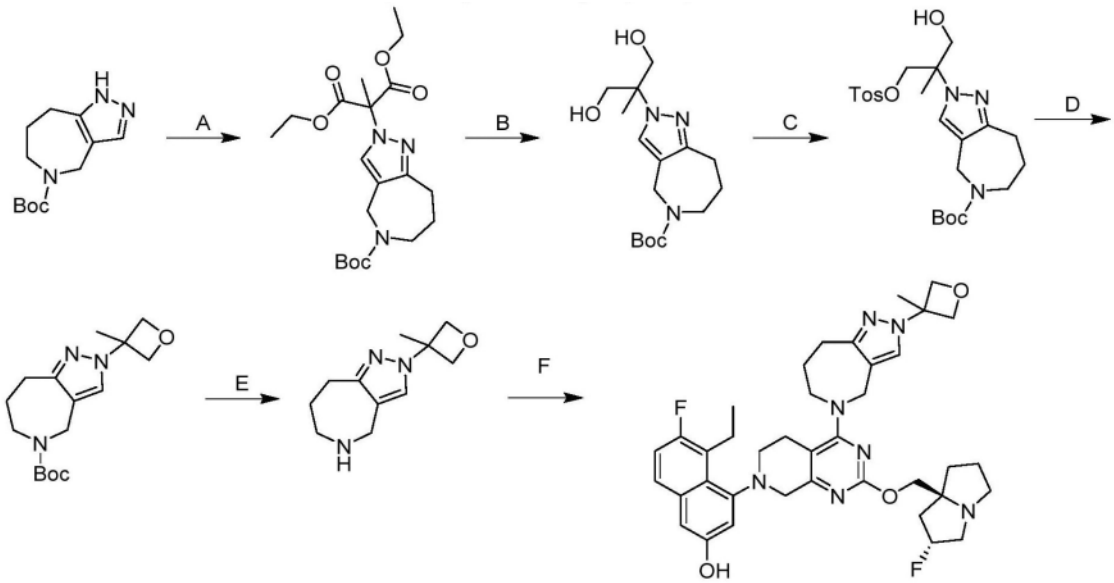
[0955] 步骤D.2-(氮杂环庚烷-3-基甲氧基)乙酰胺:向3-((2-氨基-2-氧代乙氧基)甲基)氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(30.0mg,1.0当量)在EtOAc(2.0mL)中的溶液中添加Pd/C(20.0mg,10%纯度,1.0当量)。将反应在H_2(15psi)下在20℃下搅拌2小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(20.0mg,粗品)。

[0956] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈黄色固体的标题化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.01-6.93(m,2H),5.37-5.17(m,1H),4.35-3.95(m,1H),3.94(d,J=0.8Hz,2H),3.75-3.34(m,7H),3.29-3.09(m,6H),3.05-2.91(m,1H),2.82-2.70(m,1H),2.52-2.24(m,1H),2.21-1.66(m,10H),1.52-1.35(m,2H),1.17-1.02(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=665.6。

实例493



5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-7,8-二氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H,4H,6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-酚



[0957] 步骤A.2-(5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-基)-2-甲基丙二酸二乙酯:在0℃下,向4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(1H)-甲酸叔丁酯(7.00g,1.0当量)在THF(100mL)中的溶液中逐份添加NaH(1.77g,60%纯度,1.5当量)。将反应在0℃下搅拌30分钟。然后在0℃下滴加2-溴-2-甲基-丙二酸二乙酯(8.96g,1.2当量)。将反应在20℃下搅拌11.5小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(5×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(90mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸

乙酯＝1/0至1/1]纯化,以得到呈无色液体的标题化合物(7.00g,58％产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝7.44(d,J＝17.6Hz,1H),4.36-4.19(m,6H),3.62(s,2H),2.90-2.78(m,2H),2.05(s,3H),1.78(s,2H),1.38(d,J＝9.6Hz,9H),1.25(d,J＝7.2Hz,6H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝410.3。

[0958] 步骤B.2-(1,3-二羟基-2-甲基丙烷-2-基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸叔丁酯:在0℃下,向2-(5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-基)-2-甲基丙二酸二乙酯(7.00g,1.0当量)在乙醇(70mL)中的溶液中逐份添加$NaBH_4$(3.25g,5.0当量)。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物浓缩、用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用反相色谱法[C18,0.1％甲酸条件]纯化,以得到呈无色液体的标题化合物(3.00g,53％产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝326.2。

[0959] 步骤C.2-(1-羟基-2-甲基-3-(甲苯磺酰氧基)丙烷-2-基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸叔丁酯:在0℃下,向2-(1,3-二羟基-2-甲基丙烷-2-基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸叔丁酯(1.65g,1.0当量)在THF(160mL)中的溶液中滴加n-BuLi(2.5M,2.23mL,1.1当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下滴加TsCl(1.06g,1.1当量)在THF(10mL)中的溶液。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用反相色谱法[C18,0.1％甲酸条件]纯化,以得到呈无色液体的标题化合物(1.30g,53％产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝7.68(br s,2H),7.36-7.27(m,3H),4.55-4.39(m,1H),4.29-4.19(m,3H),3.96-3.81(m,1H),3.80-3.45(m,3H),2.87-2.65(m,2H),2.45(s,3H),1.86-1.70(m,2H),1.49(br d,J＝7.6Hz,3H),1.43(br s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝480.2。

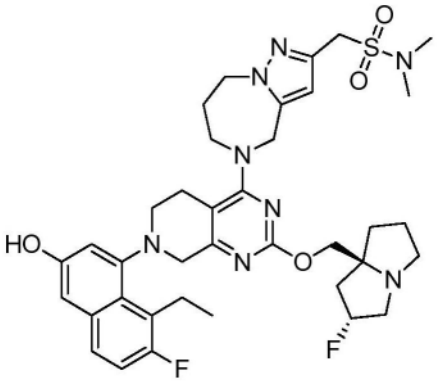
[0960] 步骤D.2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸叔丁酯:在0℃下,向2-(1-羟基-2-甲基-3-(甲苯磺酰氧基)丙烷-2-基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸叔丁酯(700mg,1.0当量)在THF(7mL)中的溶液中逐份添加NaH(70.0mg,60％纯度,1.2当量)。将反应在65℃下搅拌2小时。将反应用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用反相色谱法[C18,0.1％甲酸条件]纯化,以得到呈无色液体的标题化合物(340mg,75％产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝7.32(br s,1H),5.13(br d,J＝5.6Hz,2H),4.75-4.48(m,2H),4.41-4.18(m,2H),3.66(br s,2H),3.01-2.81(m,2H),1.89(s,3H),1.82(br s,2H),1.42(br s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝308.2。

[0961] 步骤E.2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓:在0℃下,向2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5-甲酸叔丁酯(80.0mg,1.0当量)在二氯甲烷(0.5mL)中的溶液中添加TFA(770mg,26当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将反应浓缩以得到呈黄色液体的标题化合物(80.0mg,粗品,TFA盐)。

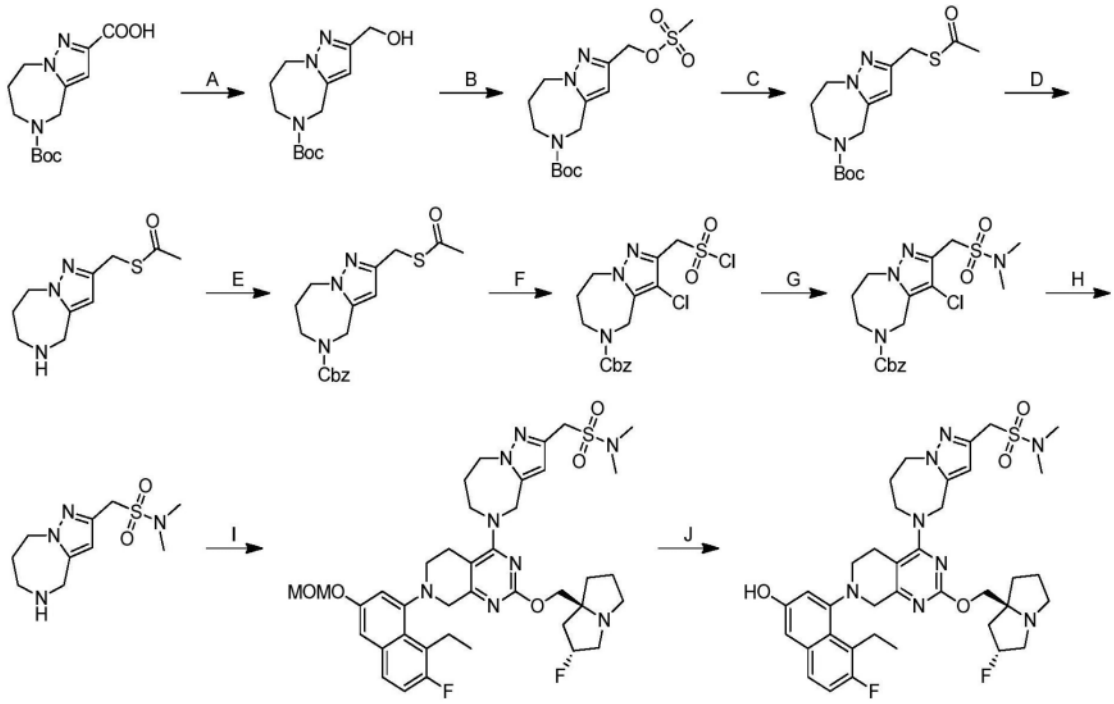
[0962] 步骤F.5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-7,8-二氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H,4H,6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-酚:向7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(100mg,1.0当量)、2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,

3-c]氮杂卓(74.1mg,1.5当量,TFA盐)和4Å分子筛(50.0mg,1.0当量)在DMF(1mL)的混合物中添加DIEA(99.3mg,5.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将反应过滤并用制备型HPLC[Phenomenex C18 75×30mm×3μm;A:水(FA),B:ACN,B%:15%-45%,7min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(37.3mg,35%产率,HCOOH盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.70(s,1H),7.50(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.13(t,J=9.6Hz,1H),6.95(s,2H),5.38-5.22(m,1H),5.09-5.03(m,2H),4.76(br s,2H),4.63(d,J=6.4Hz,2H),4.23-3.99(m,5H),3.65(br d,J=17.6Hz,1H),3.48(br d,J=8.8Hz,1H),3.35(br d,J=8.8Hz,4H),3.28(br s,1H),3.23-3.12(m,2H),3.11-3.03(m,1H),3.02-2.88(m,2H),2.73(br d,J=13.2Hz,1H),2.37-2.25(m,1H),2.21(br d,J=2.0Hz,1H),2.13(br d,J=9.2Hz,1H),2.11-1.97(m,3H),1.90(br d,J=7.6Hz,2H),1.85(s,3H),1.08(br t,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=686.6。

实例494



1-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N,N-二甲基甲烷磺酰胺



[0963] 步骤A.2-(羟基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下,在N_2气氛下,向5-叔丁氧基羰基-4,6,7,8-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(10.0g,1.0当量)在THF(100mL)中的溶液中添加BH_3-Me_2S(10M,17.8mL,5.0当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时并且在60℃下再搅拌2小时。在N_2气氛下将混合物在0℃下用甲醇(40mL)淬灭并在20℃下搅拌1小时。将混合物浓缩、用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经硫酸钠干燥、并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(8.50g,85%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=268.1。

[0964] 步骤B.2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下,在N_2气氛下,向2-(羟基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(8.50g,1.0当量)和TEA(9.65g,3.0当量)在二氯甲烷(80mL)中的溶液中添加MsCl(5.61g,1.5当量)。将反应脱气并用N_2吹扫3次,并在N_2气氛下在20℃下搅拌0.5小时。将混合物用冰水(30mL)稀释并用二氯甲烷(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤、经硫酸钠干燥、并浓缩,以得到呈无色液体的标题化合物(3.78g,19%产率)。

[0965] 步骤C.2-((乙酰基硫代)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(3.78g,1.0当量)在DMF(50mL)中的溶液中添加乙酰基硫烷基钾(6.60g,5.3当量)。将反应在95℃下搅拌2小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(4×20mL)萃取。将有机层用盐水(3×20mL)洗涤、经硫酸钠干燥、浓缩,并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至2/1)纯化,以得到呈棕色液体的标题化合物(3g,76%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=326.2

[0966] 步骤D.S-((5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲基)硫代乙酸酯:向2-((乙酰基硫代)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(2.50g,1.0当量)在ACN(20mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,20mL,10当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩以得到呈棕色液体的标题化合物(2.00g,粗品)。

[0967] 步骤E.2-((乙酰基硫代)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯:在0℃下,向S-((5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲基)硫代乙酸酯(2.00g,1.0当量,HCl)和$NaHCO_3$(4.52g,7.0当量)在EtOAc(12mL)和水(8mL)中的混合物中添加氯甲酸苄酯(1.70g,1.3当量)。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经硫酸钠干燥、并浓缩,以得到呈棕色液体的标题化合物(3.00g,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=360.2

[0968] 步骤F.3-氯-2-((氯磺酰基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯:向NCS(2.23g,3.0当量)和HCl(3.0M,984mg,4.8当量)在ACN(20mL)中的溶液中添加2-((乙酰基硫代)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯(2.00g,1.0当量)。将反应在10℃-20℃下搅拌2小时。将混合物用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤、经硫酸钠干燥、并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(2.10g,粗品);LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=418.1,420.1

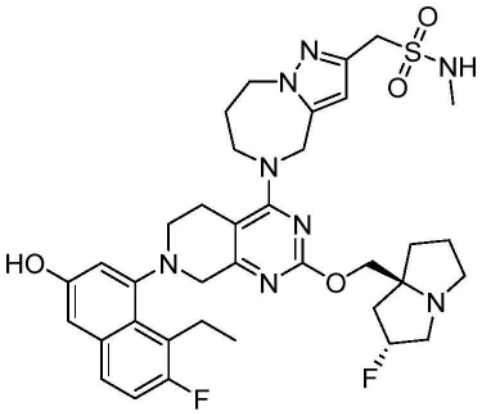
[0969] 步骤G.3-氯-2-((N,N-二甲基氨磺酰基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯:向3-氯-2-((氯磺酰基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]

[1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯(1.00g,1.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中添加N-甲基甲胺(2M,992mg,9.2当量)。将混合物在0℃-20℃下搅拌3小时。将混合物过滤并通过反相色谱法(C18,A:水[(0.1% FA)-ACN];B%:45%-65%,经25min)纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(300mg,24%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=427.1

[0970] 步骤H.N,N-二甲基-1-(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲烷磺酰胺:在N_2气氛下,向3-氯-2-((N,N-二甲基氨磺酰基)甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯(150mg,1.0当量)在异丙醇(3mL)中的溶液中添加Pd/C(15.0mg,10%纯度)。将悬浮液脱气并用N_2然后用H_2吹扫3次。然后将反应在H_2(15Psi)下在40℃下搅拌1小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(80.0mg,65%产率)。

[0971] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈灰白色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.77-9.64(m,1H),8.26(s,1H),7.60(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),6.99(d,J=2.4Hz,1H),6.97(s,1H),6.20(d,J=1.2Hz,1H),5.34-5.15(m,1H),4.98-4.90(m,1H),4.74(br dd,J=2.8,16.4Hz,1H),4.47(br d,J=4.4Hz,2H),4.34-4.23(m,2H),4.12-4.01(m,1H),3.99-3.76(m,5H),3.61(br d,J=17.6Hz,2H),3.11(br d,J=8.4Hz,2H),3.06(br d,J=3.6Hz,2H),2.98(br s,1H),2.84-2.77(m,1H),2.62(br s,2H),2.58(d,J=1.6Hz,6H),2.19-2.10(m,1H),2.08-2.03(m,1H),2.00-1.90(m,3H),1.85-1.70(m,3H),1.08(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=737.3。

实例495

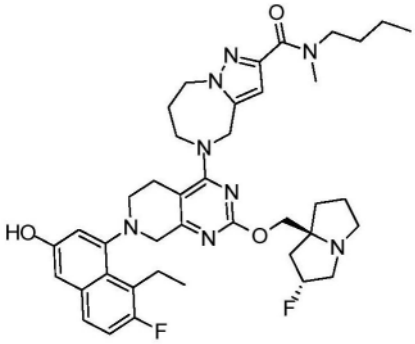


1-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)-N-甲基甲烷磺酰胺

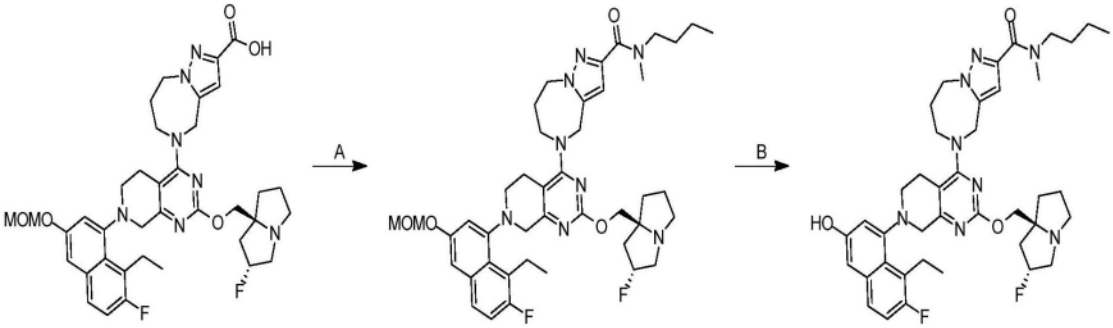
[0972] 根据实例494合成。获得呈灰白色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.68(br s,1H),8.17-8.14(m,1H),7.59(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.24(t,J=9.6Hz,1H),6.98(d,J=2.4Hz,1H),6.96(d,J=2.4Hz,1H),6.93-6.88(m,1H),6.19(s,1H),5.34-5.16(m,1H),4.95(br d,J=16Hz,1H),4.72(br d,J=16.4Hz,1H),4.44(br t,J=5.2Hz,2H),4.23-4.13(m,2H),4.12-4.04(m,1H),3.95-3.90(m,1H),3.90-3.87(m,1H),3.85(br s,1H),3.82-3.77(m,1H),3.62(br d,J=17.2Hz,1H),3.40(br s,3H),3.11-3.04(m,4H),2.99(br s,1H),2.85-2.77(m,1H),2.63(br d,J=9.6Hz,1H),2.49-2.48(m,3H),2.20-2.10(m,1H),2.07(br d,J=4.0Hz,1H),2.00-1.90(m,3H),1.85-1.68(m,3H),1.07

(t,J＝7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝723.2。

实例496

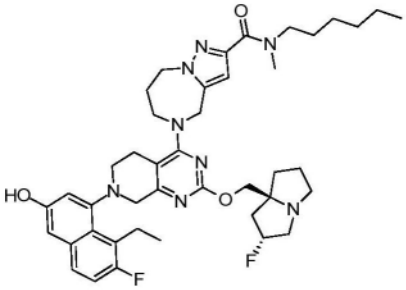


N-丁基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

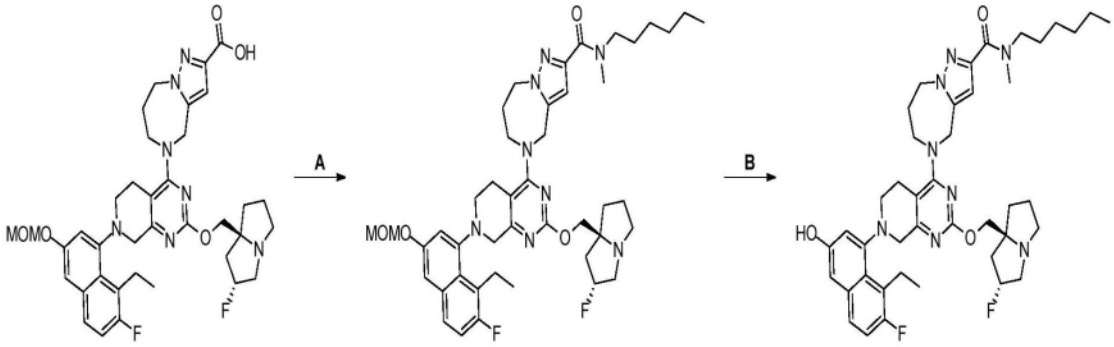


[0973] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈灰白色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝7.53(dd,J＝6.0,8.8Hz,1H),7.16(t,J＝9.2Hz,1H),6.99(s,2H),6.68-6.56(m,1H),5.45-5.21(m,1H),5.07-4.98(m,1H),4.84(br d,J＝3.6Hz,1H),4.62-4.50(m,2H),4.28-3.97(m,5H),3.81-3.64(m,2H),3.59-3.50(m,2H),3.37(br d,J＝13.2Hz,4H),3.30(s,5H),3.11-3.05(m,2H),2.75(br d,J＝14.4Hz,1H),2.41-2.22(m,3H),2.21-2.00(m,4H),1.99-1.84(m,1H),1.72-1.53(m,2H),1.47-1.34(m,1H),1.33-1.20(m,1H),1.13(br s,3H),1.05-0.79(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝729.7。

实例497

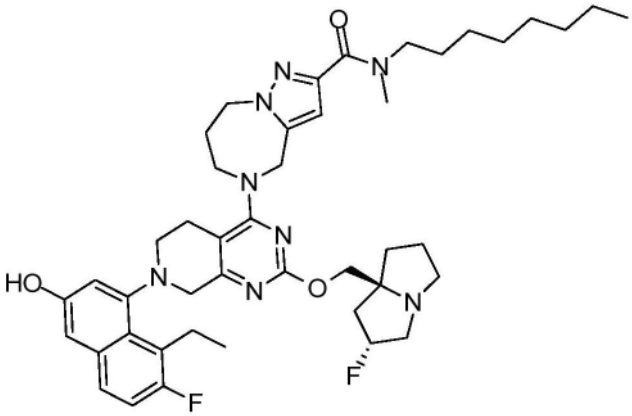


5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-己基-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

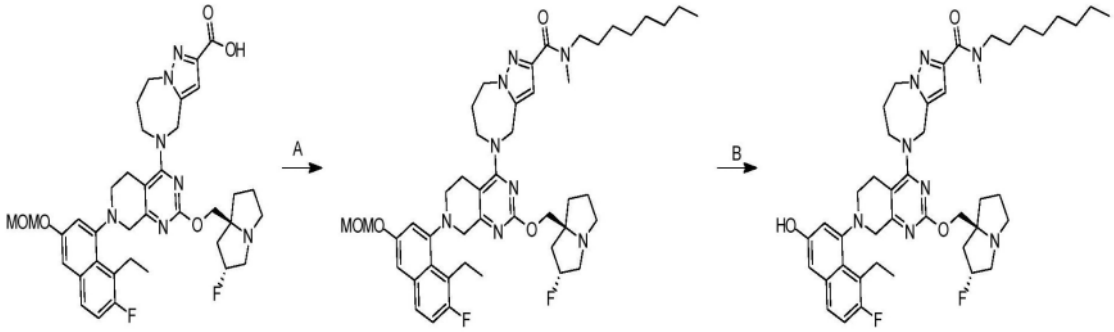


[0974] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈粉色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.02-6.92(m,2H),6.66-6.52(m,1H),5.42-5.14(m,1H),5.08-4.94(m,1H),4.81(br d,J=5.2Hz,1H),4.62-4.45(m,2H),4.29-3.93(m,5H),3.78-3.60(m,2H),3.57-3.45(m,2H),3.44-3.34(m,2H),3.29-3.20(m,4H),3.20-3.12(m,2H),3.09-2.89(m,3H),2.72(br d,J=14.4Hz,1H),2.37-2.13(m,3H),2.12-2.02(m,2H),2.01-1.91(m,2H),1.86(br dd,J=1.6,4.8Hz,1H),1.63(br d,J=6.0Hz,2H),1.36(br s,3H),1.22(br s,3H),1.11(br t,J=6.8Hz,3H),0.99-0.73(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=757.5。

实例498



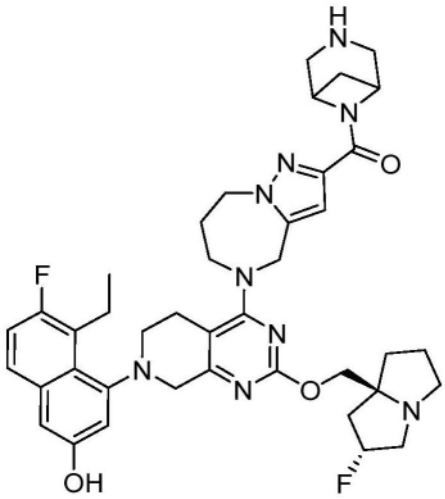
5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-N-辛基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



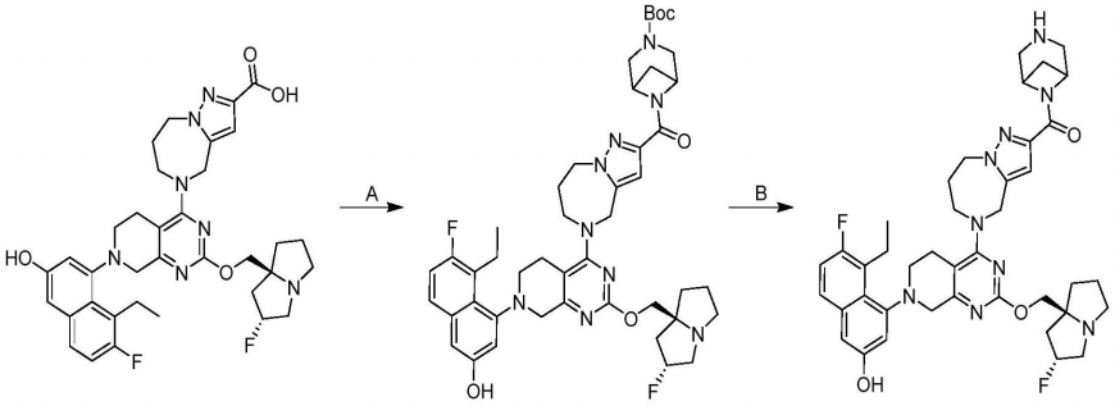
[0975] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈灰白色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=5.6,8.9Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.97(s,2H),6.63-6.52(m,1H),5.39-5.18(m,1H),5.06-4.93(m,1H),4.82-

4.80(m,1H),4.60-4.51(m,2H),4.24-3.97(m,5H),3.76-3.61(m,2H),3.58-3.45(m,2H),3.43-3.34(m,2H),3.29-3.16(m,6H),3.10-2.95(m,3H),2.73(br d,J＝13.6Hz,1H),2.37-2.22(m,2H),2.21-2.15(m,1H),2.13-1.94(m,4H),1.88(br d,J＝6.4Hz,1H),1.63(br d,J＝5.2Hz,2H),1.40-1.28(m,5H),1.24(br s,5H),1.10(br d,J＝4.4Hz,3H),0.92-0.83(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝785.5。

实例499



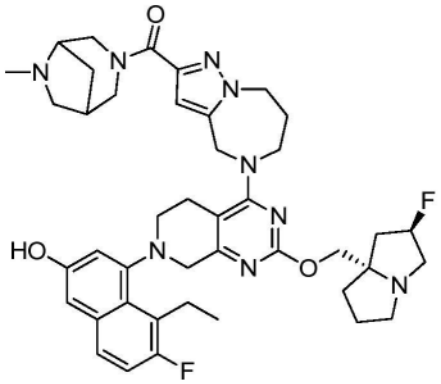
(1R,5S)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



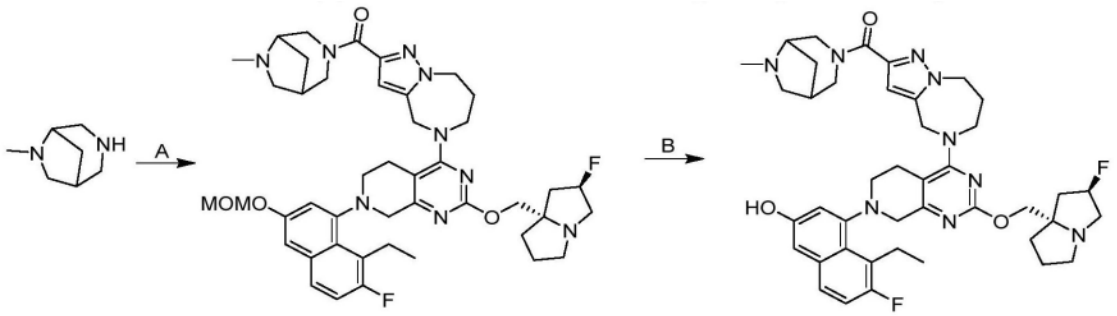
[0976] 步骤A.(1R,5S)-6-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-羰基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(55.0mg,1.0当量)和3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯(23.0mg,1.4当量)在DMF(1.0mL)中的混合物中添加EDCI(32.0mg,2.0当量)和HOBt(33.8mg,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:30%-60%,10min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(44.0mg,63%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝840.7。

[0977] 步骤B.(1R,5S)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮:向(1R,5S)-6-(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-羰基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯(40.0mg,1.0当量)和DCM(0.5mL)的混合物中添加TFA(770mg,142当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩、溶解在甲醇(3.0mL)中、用固体$NaHCO_3$中和、过滤、并用制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:7%-37%,经9min]纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(13.4mg,37%产率,HCOOH盐)。^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6+氧化氘-d_2)δ=7.56(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.22(t,J=9.6Hz,1H),6.98(s,2H),6.72-6.61(m,1H),5.39-5.18(m,1H),5.09-4.96(m,1H),4.93(br s,1H),4.81-4.68(m,1H),4.47(br s,2H),4.41(br s,1H),4.28-4.11(m,1H),4.01(br d,J=10.4Hz,1H),3.93(br s,1H),3.76(br s,1H),3.62-3.51(m,1H),3.50-3.37(m,3H),3.33-3.13(m,7H),3.13-3.01(m,2H),2.86(br s,1H),2.74-2.59(m,2H),2.23-2.10(m,2H),2.09-1.86(m,4H),1.86-1.63(m,4H),1.04(q,J=7.6Hz,3H);^{19}F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6+氧化氘-d_2)δ=-120.988,-171.806;LCMS(ESI,M+1):m/z=740.5。

实例500



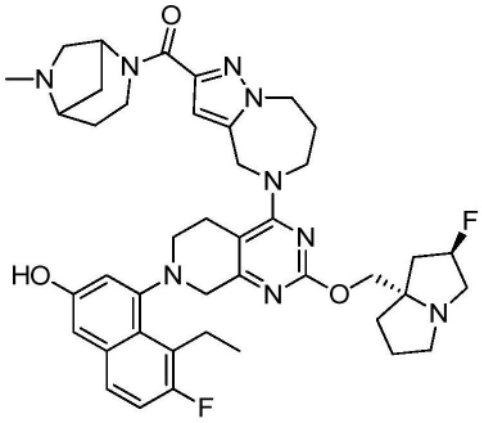
(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲酮



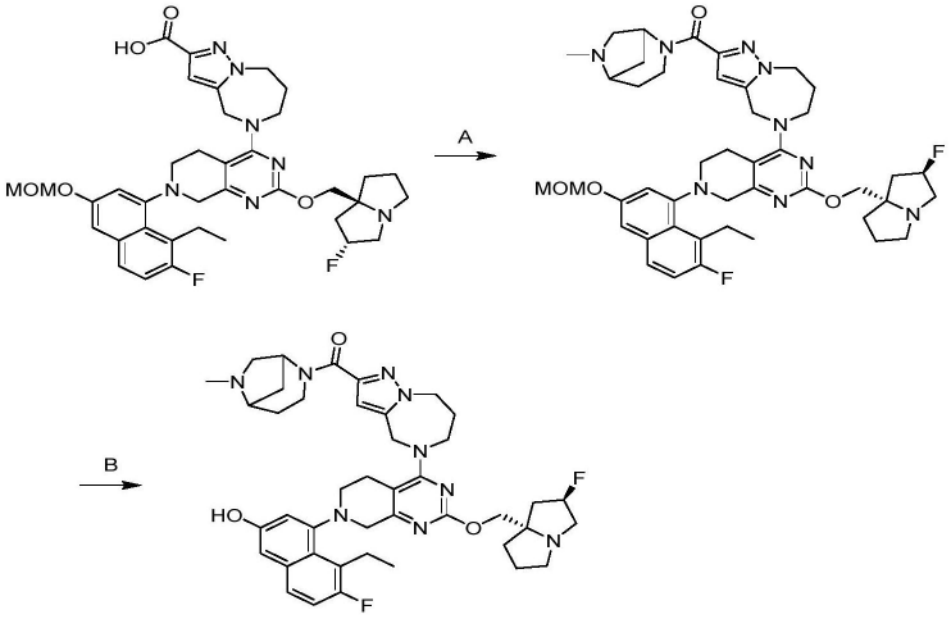
[0978] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6+氧化氘-d_2)δ=7.56(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.22(t,J=9.6Hz,1H),6.97(br d,J=2.4Hz,2H),6.56(s,1H),5.40-5.18(m,1H),4.99(br

d,J＝16.0Hz,1H),4.73(br d,J＝16.4Hz,1H),4.46(br s,3H),4.27-4.02(m,2H),4.01-3.96(m,1H),3.82(br d,J＝17.6Hz,2H),3.55(br d,J＝17.6Hz,2H),3.41(br d,J＝6.4Hz,1H),3.27-3.12(m,8H),3.10-2.97(m,2H),2.96-2.84(m,2H),2.68-2.57(m,5H),2.15(br s,2H),2.07(br s,2H),2.06-1.88(m,4H),1.87-1.68(m,3H),1.02(br t,J＝6.8Hz,3H);^{19}F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6+氧化氘-d_2)δ＝-120.978,-171.810;LCMS(ESI,M+1):m/z＝768.6。

实例501



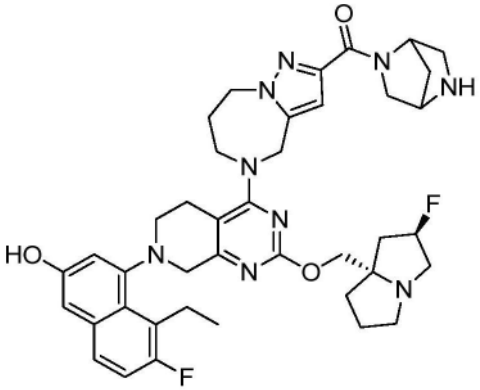
(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(6-甲基-2,6-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-基)甲酮



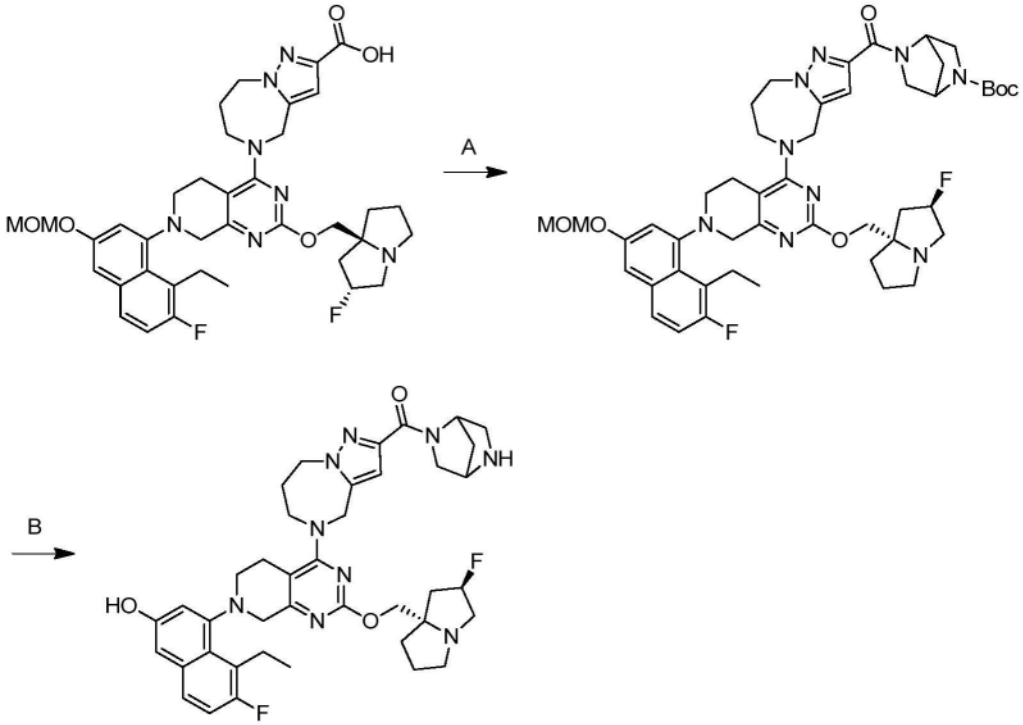
[0979] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈灰白色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ＝7.59(dd,J＝6.0,8.8Hz,1H),7.24(t,J＝9.2Hz,1H),6.99(s,2H),6.48(br t,J＝5.6Hz,1H),5.40-4.92(m,3H),4.83-4.69(m,1H),4.65-4.25(m,3H),4.24-4.02(m,2H),3.99-3.72(m,5H),3.66-3.55(m,2H),3.18-3.12(m,2H),3.11-3.02(m,3H),3.01-2.87(m,2H),2.86-2.69(m,3H),2.68-2.60(m,1H),2.39(br d,J＝6.4Hz,3H),2.28-2.08(m,2H),2.08-2.02(m,1H),2.01-1.87(m,3H),1.85-1.68

(m,4H),1.66-1.51(m,1H),1.50-1.36(m,1H),1.11-1.00(m,3H)^{19}FNMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=-121.371,-171.977;LCMS(ESI,M+1):m/z=768.6。

实例502

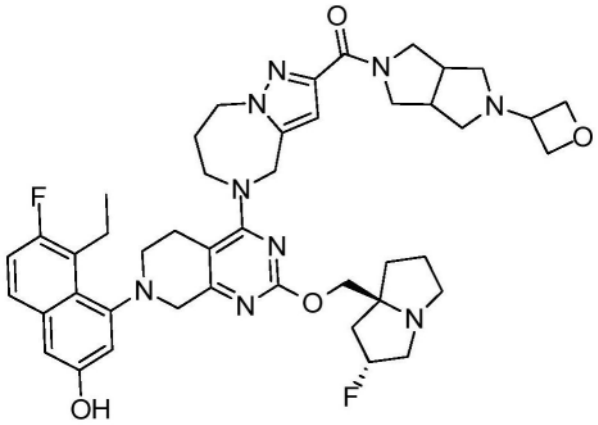


2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

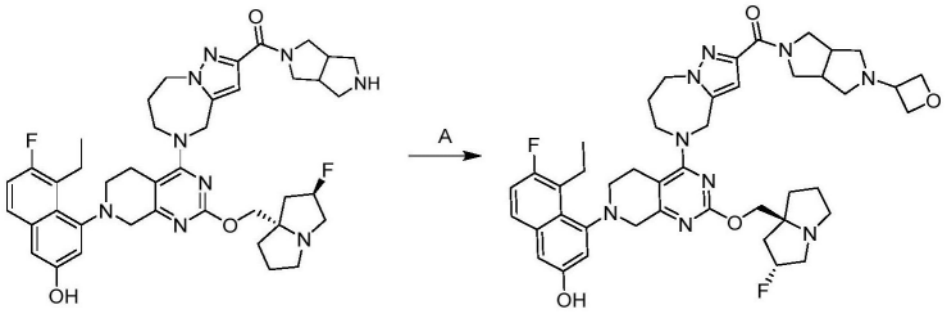


[0980] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6+氧化氘-d_2)δ=7.61-7.52(m,1H),7.27-7.18(m,1H),7.02-6.94(m,2H),6.71-6.61(m,1H),5.68-5.54(m,0.5H),5.39-5.18(m,1H),5.07-4.92(m,1H),4.88-4.83(m,0.5H),4.83-4.66(m,1H),4.58-4.42(m,2H),4.39-4.29(m,1H),4.27-4.11(m,1H),4.07-3.94(m,3H),3.84-3.75(m,2H),3.61-3.48(m,2H),3.47-3.37(m,1H),3.36-3.26(m,1H),3.26-3.10(m,7H),3.10-3.00(m,1H),2.93-2.81(m,1H),2.71-2.59(m,1H),2.22-2.10(m,2H),2.10-2.04(m,1H),2.03-1.67(m,7H),1.11-0.95(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6+氧化氘-d_2)δ=-120.951,-171.836;LCMS(ESI,M+1):m/z=740.7。

实例503

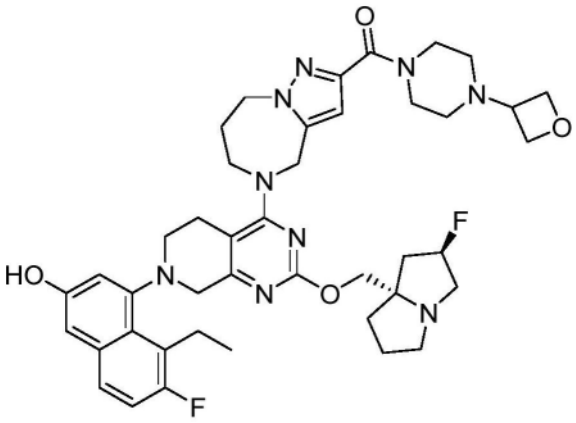


(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(5-(氧杂环丁烷-3-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮

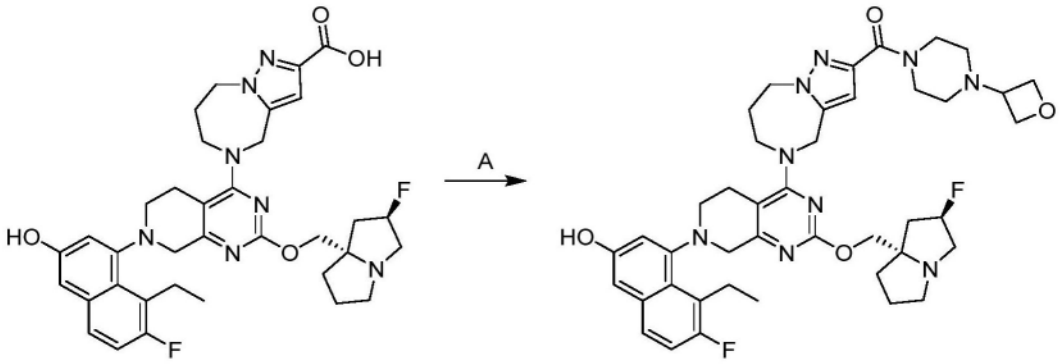


[0981] 步骤A.(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(5-(氧杂环丁烷-3-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮:在25℃下,向(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(9.00mg,1.0当量)和氧杂环丁烷-3-酮(2.58mg,3.0当量)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中滴加HOAc(7.17mg,10当量)。将混合物在此温度下搅拌1小时。在25℃下分批添加$NaBH(OAc)_3$(7.59mg,3.0当量)。将所得混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的层用盐水(40mL)洗涤、经硫酸钠干燥、浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:水(FA)-ACN];B%:7%-37%,10分钟]纯化,并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:37%-67%,9分钟]再纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(5.00mg)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.74(s,1H),7.60(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.40(d,J=4.0Hz,1H),7.25(br t,J=9.6Hz,1H),7.00(s,2H),6.67(br s,1H),5.69-5.41(m,1H),5.05-4.77(m,2H),4.65-4.39(m,6H),4.36-4.04(m,4H),4.00-3.57(m,10H),3.51-3.42(m,2H),3.18-3.03(m,2H),2.84-2.62(m,3H),2.37-1.84(m,12H),1.23(s,1H),1.07(br t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=810.6。

实例504

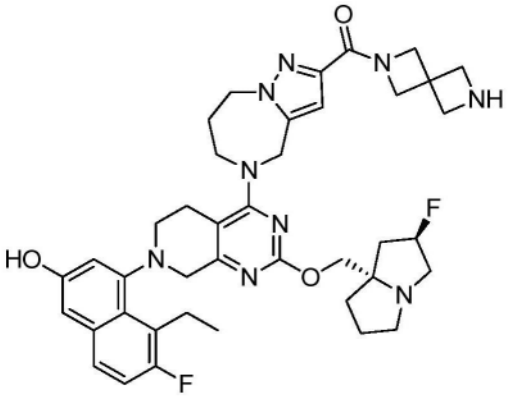


(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲酮

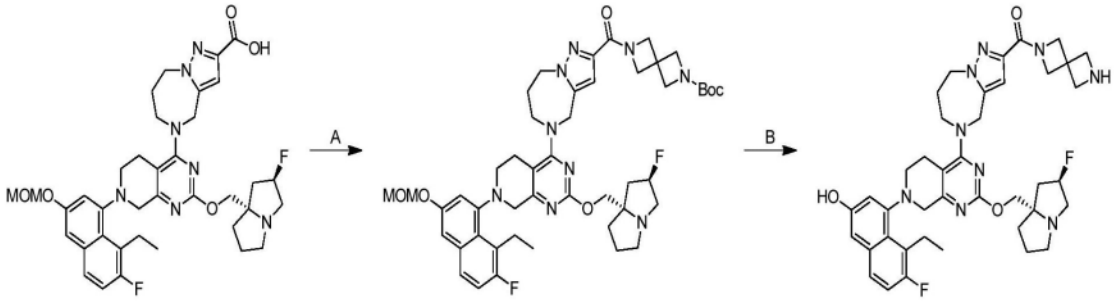


[0982] 步骤A.(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲酮:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(20.0mg,1.0当量)、TEA(9.20mg,3.0当量)和1-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪(6.47mg,1.5当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加EDCI(8.72mg,1.5当量)和HOBt(2.05mg,0.5当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤、浓缩并通过制备型HPLC[Phenomenex Luna C18 150×25mm×10μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN;B%:37%-67%,经8min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(1.89mg,7.4%产率)。^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=9.68(s,1H),7.60(dd,J=6.0,9.6Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),6.99(s,2H),6.55-6.50(m,1H),5.33-5.13(m,1H),5.01(br d,J=16.0Hz,1H),4.79-4.69(m,1H),4.57-4.40(m,6H),4.22-4.10(m,1H),3.99-3.75(m,6H),3.68-3.52(m,3H),3.48-3.34(m,2H),3.30-3.11(m,5H),3.10-3.01(m,3H),2.99-2.95(m,1H),2.83-2.76(m,1H),2.70-2.65(m,1H),2.26(br s,3H),2.05(br dd,J=2.4,9.6Hz,1H),2.01-1.96(m,2H),1.94-1.90(m,1H),1.85-1.79(m,1H),1.76-1.68(m,2H),1.10-1.02(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=-121.341,-171.994;LCMS(ESI,M+1):m/z=784.6。

实例505

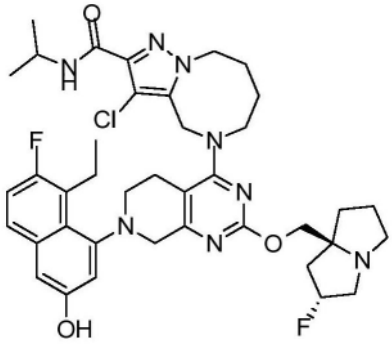


(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲酮

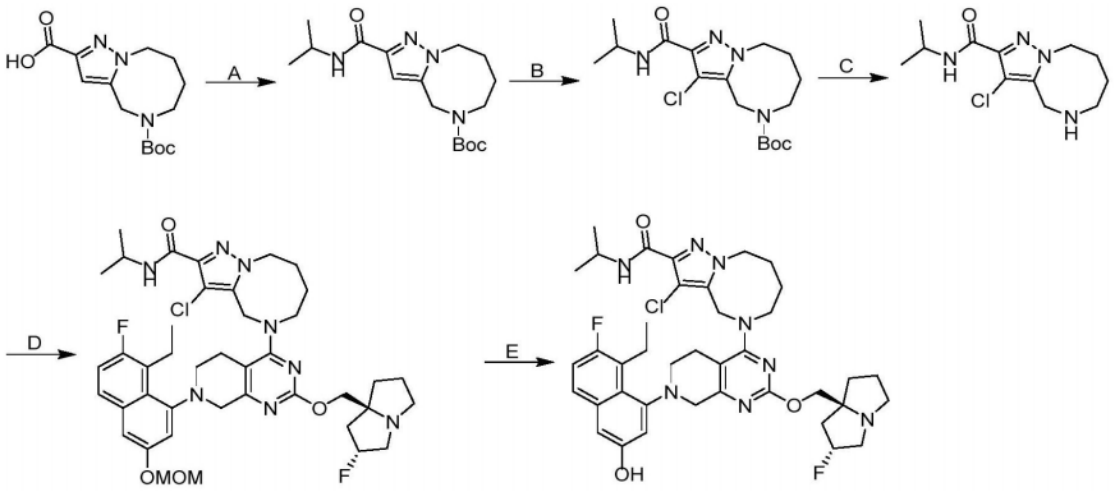


[0983] 根据实例233合成。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=5.7,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.6Hz,1H),6.99-6.96(m,2H),6.69(s,1H),5.38-5.14(m,3H),5.06-4.93(m,2H),4.59-4.52(m,4H),4.30(s,2H),4.15-3.94(m,6H),3.58-3.38(m,5H),3.27-3.18(m,5H),3.05-2.98(m,1H),2.77-2.70(m,1H),2.12-1.94(m,8H),1.14-1.09(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=740.5。

实例506



3-氯-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-异丙基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-2-甲酰胺



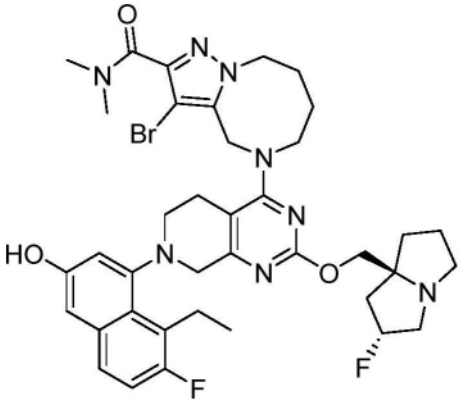
[0984] 步骤A.2-(异丙基氨基甲酰基)-6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-5(4H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2-甲酸(500mg,1.0当量)在THF(5.0mL)中的溶液中添加DIEA(656mg,3.0当量)和HATU(965mg,1.5当量)。将反应在20℃下搅拌30分钟。添加丙烷-2-胺(500mg,5.0当量)在THF(2mL)中的溶液。将反应在20℃下搅拌5小时。将混合物用水(10mL)稀释,在减压下浓缩并用EtOAc(3×40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩、并通过制备型TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(540mg,95%产率);LCMS[ESI,M+1]:m/z=337.3。

[0985] 步骤B.3-氯-2-(异丙基氨基甲酰基)-6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-5(4H)-甲酸叔丁酯:向2-(异丙基氨基甲酰基)-6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-5(4H)-甲酸叔丁酯(540mg,1.0当量)在DMA(0.5mL)和AcOH(0.05mL)中的溶液中添加1-氯吡咯烷-2,5-二酮(39.7mg,2.0当量)。将反应在25℃下搅拌3小时。将混合物倒入水(2mL)中并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩、并通过制备型TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(500mg,79%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=371.2

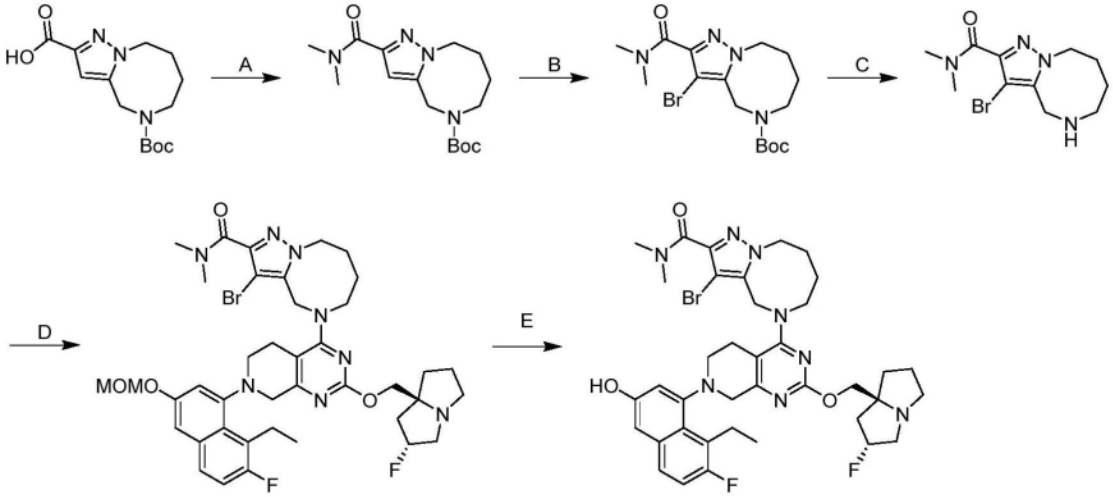
[0986] 步骤C.3-氯-N-异丙基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2-甲酰胺:向3-氯-2-(异丙基氨基甲酰基)-6,7,8,9-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-5-甲酸叔丁酯(500mg,1.0当量)在MeCN(1.0mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4M,1.0mL,2.0当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(320mg,粗品);LCMS[ESI,M+1]:m/z=271.1

[0987] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈灰白色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.53(br s,1H),7.51(dd,J=5.8,9.2Hz,1H),7.15(t,J=9.6Hz,1H),7.01-6.94(m,2H),5.35-5.20(m,1H),4.47-4.24(m,2H),4.17(td,J=6.4,13.2Hz,1H),4.09(br d,J=17.6Hz,1H),4.01-3.79(m,3H),3.76-3.64(m,2H),3.55-3.48(m,1H),3.45-3.36(m,2H),3.29-3.12(m,5H),3.08-2.95(m,1H),2.73(br d,J=12.8Hz,1H),2.37-1.69(m,11H),1.29(br s,1H),1.24(dd,J=2.3,6.4Hz,6H),1.12(t,J=7.2Hz,3H);LCMS[ESI,M+1]:m/z=749.5。

实例507



3-溴-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2-甲酰胺



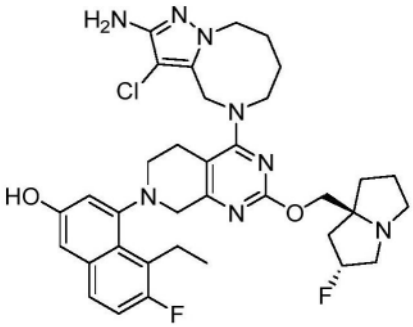
[0988] 步骤A.2-(二甲基氨基甲酰基)-6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-5(4H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2-甲酸(1.00g,1.0当量)、N-甲基甲胺(552mg,2.0当量,HCl盐)和DIEA(2.19g,5.0当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加HATU(2.57g,2当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物倒入冰水(10mL)中并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤、浓缩、并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=3/1至1/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(900mg,75%产率)。

[0989] 步骤B.3-溴-2-(二甲基氨基甲酰基)-6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-5(4H)-甲酸叔丁酯:在25℃下,向2-(二甲基氨基甲酰基)-6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-5(4H)-甲酸叔丁酯(500mg,1.0当量)在DMA(2mL)中的溶液中添加NBS(552mg,2.0当量)和TFA(0.2mL,2.25当量)。将反应在60℃下搅拌2小时。将混合物倒入冰水(10mL)中,并将所得混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层过滤、浓缩、并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=3/1至1/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(520mg,74%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.31-7.08(m,1H),4.36-4.17(m,2H),3.63(br s,2H),3.47(br s,1H),2.94-2.80(m,2H),1.79(br s,2H),1.42(br s,9H),1.09-1.01(m,2H),1.00-0.92(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=403.1。

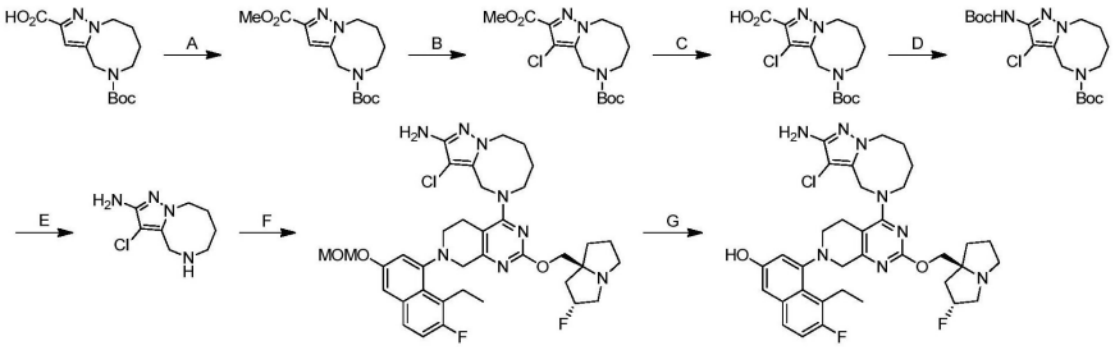
[0990] 步骤C.3-溴-N,N-二甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2-甲酰胺:向3-溴-2-(二甲基氨基甲酰基)-6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-5(4H)-甲酸叔丁酯(330mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的溶液中添加HCl•MeOH(4M,5mL,24.3当量)。将混合物在25℃搅拌1小时。将反应浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(240mg,粗品,HCl盐)。

[0991] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈浅黄色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=1.05-1.19(m,3H)1.82-2.35(m,10H)2.61-2.77(m,1H)2.98-3.07(m,1H)3.10(s,6H)3.15-3.28(m,4H)3.35-3.53(m,3H)3.58-3.79(m,2H)3.86-4.18(m,4H)4.34-4.48(m,2H)4.55-4.74(m,1H)4.82(br d,J=6.36Hz,1H)4.91-4.98(m,1H)5.18-5.40(m,1H)6.94-7.01(m,2H)7.15(t,J=9.41Hz,1H)7.48-7.55(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=779.5。

实例508



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

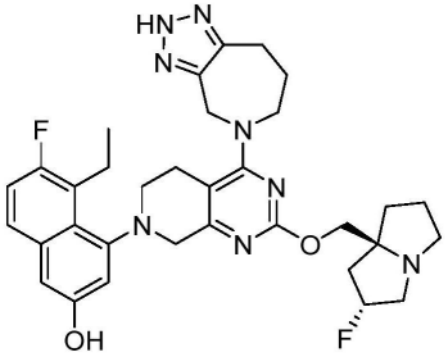


[0992] 步骤A.6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2,5(4H)-二甲酸5-(叔丁基)2-甲基酯:向5-(叔丁氧基羰基)-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2-甲酸(500mg,1.0当量)在DCM(5mL)和MeOH(2.5mL)中的溶液中添加重氮甲基(三甲基)硅烷(2M,4.23mL,5.0当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩、溶解在DCM(5mL)中、并用饱和$NaHCO_3$溶液(10ml×2)洗涤。将有机相用盐水(10mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(380mg,72%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=6.62(br s,1H),4.54(s,2H),4.41(br s,2H),3.77(s,3H),3.35(br s,2H),1.81(br s,2H),1.39(br d,J=5.2Hz,11H);LCMS(ESI,M+1):m/z=310.0。

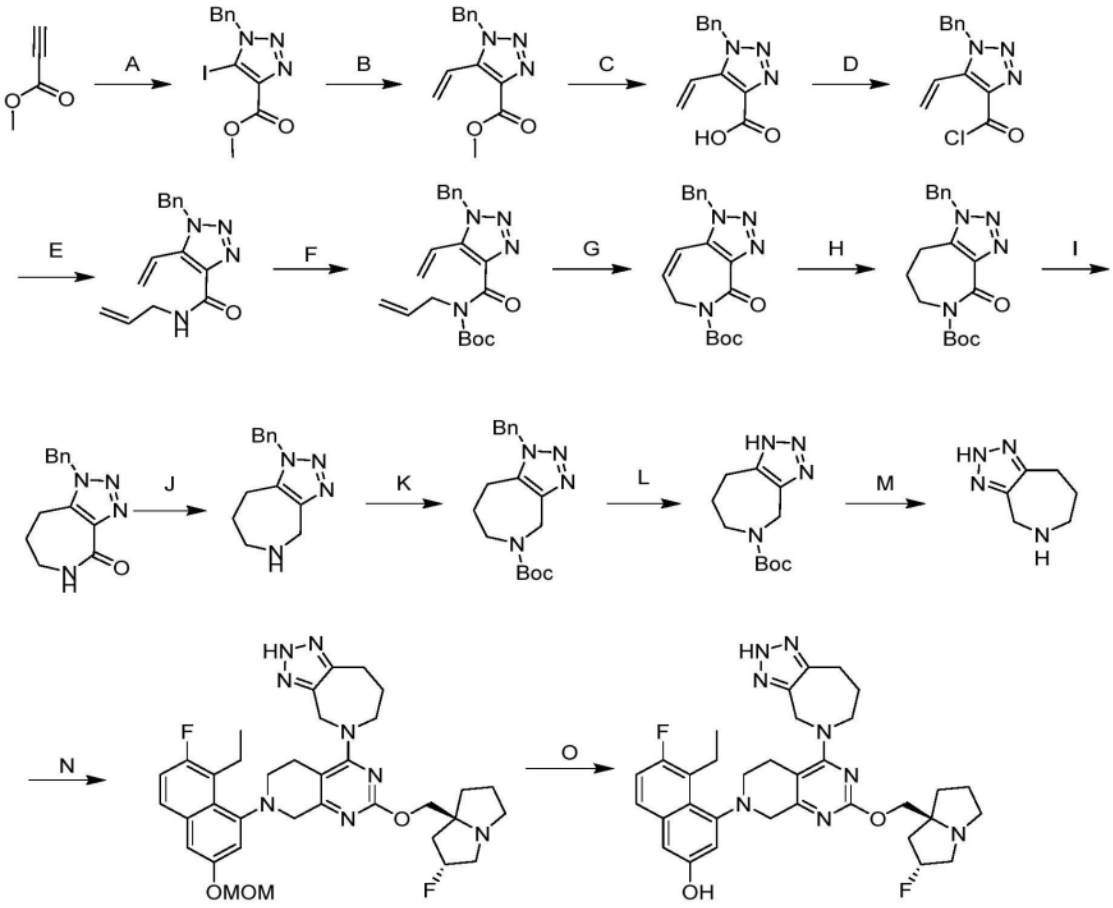
[0993] 根据实例358进行步骤B至G。获得呈灰白色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR

(400MHz,DMSO-d_6)δ＝9.85-9.57(m,1H),8.18(br s,1H),7.59(dd,J＝6.0,9.2Hz,1H),7.24(t,J＝9.6Hz,1H),6.98(s,2H),5.33-5.13(m,1H),4.83-4.71(m,3H),4.69-4.60(m,1H),4.30-4.17(m,1H),4.02(br d,J＝14.0Hz,1H),3.97-3.86(m,2H),3.84-3.78(m,1H),3.67-3.55(m,2H),3.51-3.39(m,3H),3.16-3.08(m,2H),3.07-3.00(m,2H),2.96(br s,1H),2.83-2.75(m,1H),2.52(br s,2H),2.07-2.02(m,1H),1.99-1.94(m,1H),1.92(br s,1H),1.84-1.76(m,2H),1.75-1.62(m,4H),1.61-1.47(m,1H),1.05(t,J＝7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝679.4。

实例509



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



[0994] 步骤A.1-苄基-5-碘-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯:向丙炔酸甲酯(12.5g,1.0当

量)、CuI(31.1g,1.1当量)、NBS(31.8g,1.2当量)和DIEA(19.2g,1.2当量)在四氢呋喃(2.5L)中的混合物中添加苄基叠氮(21.0g,1.1当量)。将反应在25℃下搅拌6小时。将混合物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将有机层用盐水(100mL)洗涤、经Na_2SO_4干燥、浓缩、并用柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(30.0g,59%产率)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.38-7.32(m,3H),7.30-7.25(m,2H),5.67(s,2H),3.97(s,3H)。

[0995] 步骤B.1-苄基-5-乙烯基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯:向1-苄基-5-碘-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯(8.00g,1.0当量)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(7.18g,2.0当量)和Na_2CO_3(7.41g,3.0当量)在水(16mL)和二噁烷(80mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(1.71g,0.1当量)。将反应在N_2气氛下在60℃下搅拌2小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤、经Na_2SO_4干燥、浓缩、并用柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至5/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(3.90g,69%产率)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.38-7.30(m,3H),7.17-7.11(m,2H),6.84(dd,J=12.0,18.0Hz,1H),6.03-5.96(m,1H),5.76(d,J=12.0Hz,1H),5.65(s,2H),3.96(s,3H)。

[0996] 步骤C.1-苄基-5-乙烯基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸:向1-苄基-5-乙烯基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯(3.90g,1.0当量)在四氢呋喃(20mL)和H_2O(20mL)中的溶液中添加NaOH(6.41g,10当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物用1M HCl水溶液酸化至pH=1,过滤并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(3.5g,95%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.40-7.28(m,3H),7.14(br d,J=7.2Hz,2H),6.92(dd,J=12.0,18.0Hz,1H),6.08(d,J=18.0Hz,1H),5.80-5.73(m,3H)。

[0997] 步骤D.1-苄基-5-乙烯基-1H-1,2,3-三唑-4-碳酰氯:在0℃下,向1-苄基-5-乙烯基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸(3.5g,1.0当量)和二甲基甲酰胺(111mg,0.1当量)在二氯甲烷(40mL)中的溶液中添加草酰氯(2.81g,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩以得到呈白色固体的标题化合物(3.78g,99%产率)。

[0998] 步骤E.N-烯丙基-1-苄基-5-乙烯基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺:在0℃下,向丙-2-烯-1-胺(2.15g,1.5当量,HCl盐)和三甲胺(6.21g,4.0当量)在四氢呋喃(40mL)中的溶液中添加1-苄基-5-乙烯基-1H-1,2,3-三唑-4-碳酰氯(3.78g,1.0当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经Na_2SO_4干燥、并在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(3.50g,84%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.51(br s,1H),7.37-7.25(m,3H),7.16-7.08(m,2H),6.98-6.86(m,1H),6.20-6.10(m,1H),5.98-5.86(m,1H),5.73-5.66(m,1H),5.65-5.59(m,2H),5.32-5.22(m,1H),5.20-5.11(m,1H),4.07(tt,J=1.6,6.0Hz,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=269.1。

[0999] 步骤F.烯丙基(1-苄基-5-乙烯基-1H-1,2,3-三唑-4-羰基)氨基甲酸叔丁酯:向N-烯丙基-1-苄基-5-乙烯基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(50.0mg,1.0当量)和$(Boc)_2O$(81.3mg,2.0当量)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加DMAP(22.8mg,1.0当量)。将反应在40℃下搅拌6小时。将混合物用水(1mL)稀释并用乙酸乙酯(3×1mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1mL)洗涤、经Na_2SO_4干燥、浓缩并通过反相柱色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得

到呈白色固体的标题化合物(34.0mg,50％产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝7.38-7.31(m,3H),7.22(dd,J＝1.6,7.6Hz,2H),6.70-6.59(m,1H),6.02-5.90(m,2H),5.69-5.63(m,1H),5.61-5.56(m,2H),5.37-5.28(m,1H),5.22-5.16(m,1H),4.45-4.38(m,2H),1.28(s,9H)。

[1000] 步骤G.1-苄基-4-氧代-4,6-二氢-[1,2,3]三唑并[4,5-c]氮杂卓-5(1H)-甲酸叔丁酯:向烯丙基(1-苄基-5-乙烯基-1H-1,2,3-三唑-4-羰基)氨基甲酸叔丁酯(280mg,1.0当量)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中添加(1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基)二氯(苯基亚甲基)(三环己基膦)钌(64.4mg,0.1当量)。将反应在40℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将混合物用水(5mL)稀释并用二氯甲烷(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤、经Na_2SO_4干燥、浓缩并通过反相色谱法[水(FA,0.1％)/乙腈]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(34.0mg,50％产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝7.40-7.33(m,3H),7.21(dd,J＝2.0,7.2Hz,2H),6.70-6.66(m,1H),6.63-6.56(m,1H),5.62(s,2H),4.20(d,J＝6.5Hz,2H),1.51(s,9H);LCMS(ESI,M-99):m/z＝241.1。

[1001] 步骤H.1-苄基-4-氧代-4,6,7,8-四氢-[1,2,3]三唑并[4,5-c]氮杂卓-5(1H)-甲酸叔丁酯:在N_2气氛下,向Pd/C(650mg,10％纯度)在四氢呋喃(10mL)中的悬浮液中添加1-苄基-4-氧代-4,6-二氢-[1,2,3]三唑并[4,5-c]氮杂卓-5(1H)-甲酸叔丁酯(650mg,1.0当量)。将反应在25℃下在H_2气氛(15psi)下搅拌2小时。将混合物过滤并将滤饼用EtOAc(3×10mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(550mg,84％产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝7.30-7.23(m,3H),7.11-7.05(m,2H),5.50-5.46(m,2H),3.72-3.63(m,2H),2.76-2.68(m,2H),2.01-1.92(m,2H),1.45(s,9H)。

[1002] 步骤I.1-苄基-5,6,7,8-四氢-[1,2,3]三唑并[4,5-c]氮杂卓-4(1H)-酮:在0℃下,向1-苄基-4-氧代-4,6,7,8-四氢-[1,2,3]三唑并[4,5-c]氮杂卓-5(1H)-甲酸叔丁酯(50.0mg,1.0当量)在甲醇(2mL)中的溶液中添加HCl(在甲醇中4M,2mL,55当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将反应浓缩以得到呈白色固体的标题化合物(20.0mg,57％产率)。

[1003] 步骤J.1-苄基-1,4,5,6,7,8-六氢-[1,2,3]三唑并[4,5-c]氮杂卓:在0℃下,向1-苄基-5,6,7,8-四氢-[1,2,3]三唑并[4,5-c]氮杂卓-4(1H)-酮(600mg,1.0当量)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中添加BH_3-Me_2S(10M,743uL,3.0当量)。将反应在65℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将混合物在N_2下在0℃下用甲醇5mL淬灭,并在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤、经Na_2SO_4干燥、并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(600mg,99％产率)。

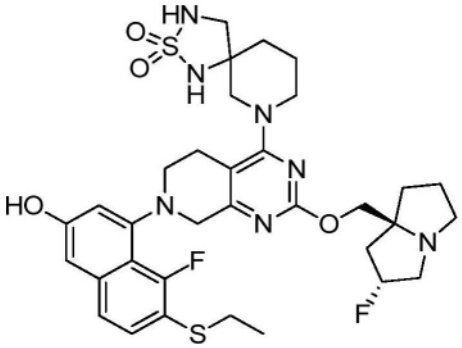
[1004] 步骤K.1-苄基-4,6,7,8-四氢-[1,2,3]三唑并[4,5-c]氮杂卓-5(1H)-甲酸叔丁酯:向1-苄基-1,4,5,6,7,8-六氢-[1,2,3]三唑并[4,5-c]氮杂卓(600mg,1.0当量)和三乙胺(2.66g,10当量)在甲醇(10mL)中的溶液中添加$(Boc)_2O$(2.29g,4.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物浓缩、溶解在水(10ml)中并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经Na_2SO_4干燥、浓缩,并用制备型HPLC(Unisil 3-100C18 Ultra 150×50mm×3μm;A:水(10mM HCOOH);B:ACN,B:38％-68％,经7min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(40.0mg,4.6％产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝7.35-7.28(m,3H),7.15-7.08(m,2H),5.49-5.45(m,2H),4.75-4.58(m,2H),3.65-3.49(m,2H),2.65-2.56(m,2H),1.89-1.76(m,2H),1.48-1.36(m,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝329.1。

[1005] 步骤L.4,6,7,8-四氢-[1,2,3]三唑并[4,5-c]氮杂卓-5(1H)-甲酸叔丁酯:在N_2气氛下,向Pd/C(20.0mg,10%纯度)在乙醇(2mL)中的悬浮液中添加1-苄基-4,6,7,8-四氢-[1,2,3]三唑并[4,5-c]氮杂卓-5(1H)-甲酸叔丁酯(30.0mg,1.0当量)和AcOH(548ug,0.1当量)。将反应在H_2气氛(15psi)下在80℃下搅拌8小时。将混合物通过硅藻土过滤。将滤饼用乙酸乙酯(3×1mL)洗涤,并将滤液浓缩以得到呈白色固体的标题化合物(20.0mg,87%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=239.1。

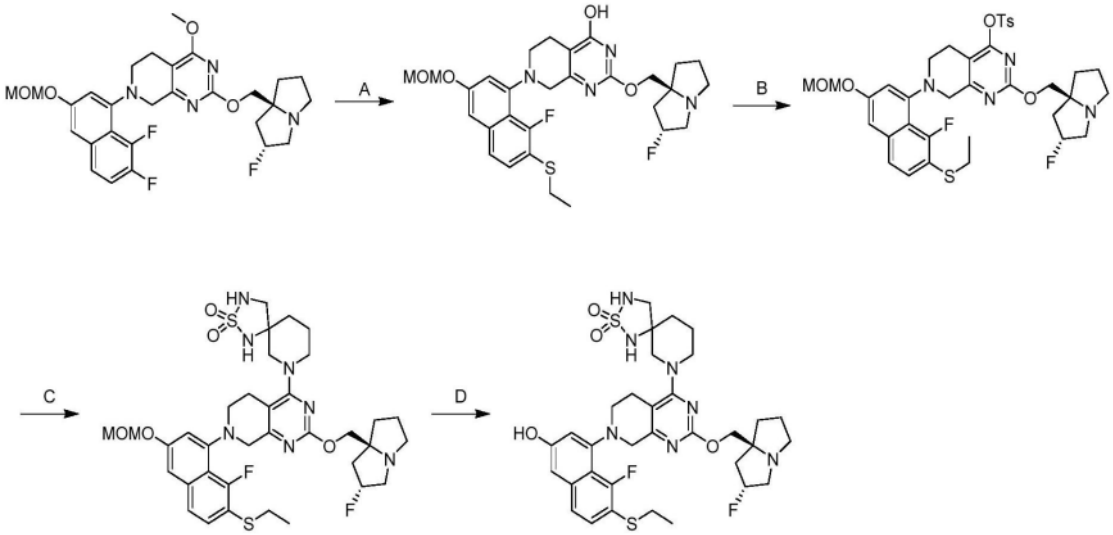
[1006] 步骤M.2,4,5,6,7,8-六氢-[1,2,3]三唑并[4,5-c]氮杂卓盐酸盐:在0℃下,向4,6,7,8-四氢-[1,2,3]三唑并[4,5-c]氮杂卓-5(1H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在甲醇(5mL)中的溶液中添加HCl(在甲醇中4M,5mL,66当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩以得到呈白色固体的标题化合物(70.0mg,96%产率,HCl);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.96-9.73(m,2H),4.35-4.21(m,2H),3.43-3.37(m,2H),2.95-2.83(m,2H),2.03-1.92(m,2H)。

[1007] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈白色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.50(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.16-7.10(m,1H),6.98-6.93(m,2H),5.35-5.17(m,1H),5.05(dd,J=6.8,15.6Hz,1H),4.82-4.74(m,2H),4.30-4.20(m,1H),4.11-4.02(m,2H),4.02-3.92(m,2H),3.70-3.60(m,1H),3.54-3.45(m,1H),3.40-3.33(m,2H),3.24-3.15(m,4H),3.04-2.98(m,1H),2.98-2.92(m,2H),2.76-2.64(m,1H),2.29-2.04(m,4H),1.99-1.78(m,4H),1.12-1.06(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=617.3。

实例510



7-(7-(7-(乙硫基)-8-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物

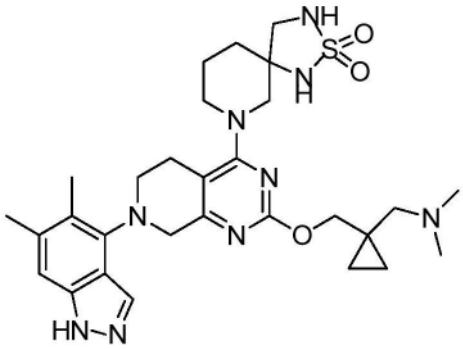


[1008] 步骤A.7-(7-(乙硫基)-8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:在0℃下,向EtSH(1.03g,32当量)在DMAC(4mL)中的溶液中添加NaH(164mg,60%纯度,8.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。添加7-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(280mg,1.0当量)。将反应在60℃下再搅拌1小时。将混合物用水(4mL)稀释,并将pH用2M HCl水溶液调节至6。将混合物用EtOAc(3×4mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×4mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用反相色谱法HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(310mg,89%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=573.2。

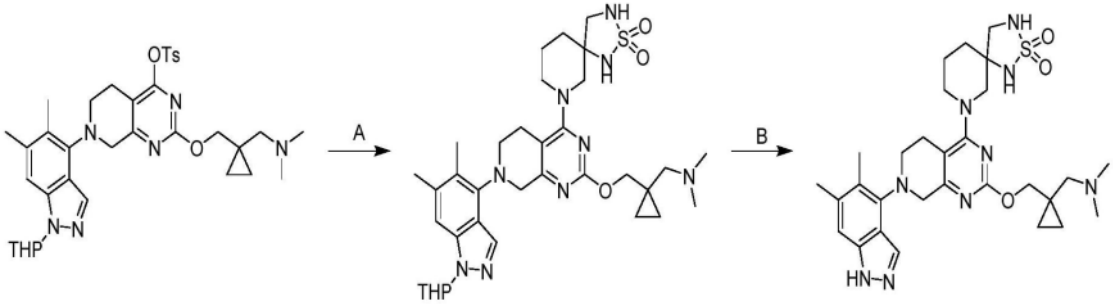
[1009] 步骤B.7-(7-(乙硫基)-8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:在0℃下,向7-(7-(乙硫基)-8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(300mg,1.0当量)、DIEA(203mg,3.0当量)和DMAP(6.40mg,0.1当量)在DCM(3mL)中的混合物中添加TsCl(150mg,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并用HPLC(0.1% FA条件)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(160mg,42%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=727.4。

[1010] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈橙色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.46-7.34(m,2H),6.81(br d,J=17.6Hz,2H),5.58-5.35(m,1H),4.45-4.31(m,2H),4.28-4.16(m,1H),4.10-3.70(m,4H),3.68-3.57(m,4H),3.55-3.43(m,2H),3.21(d,J=11.6Hz,1H),2.98-2.80(m,3H),2.79-2.51(m,2H),2.50-2.25(m,3H),2.23-2.15(m,2H),2.14-1.90(m,3H),1.83(br d,J=9.2Hz,3H),1.25(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=702.7。

实例511

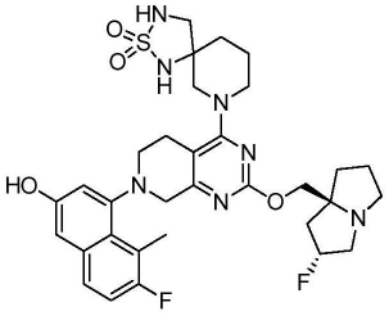


7-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物

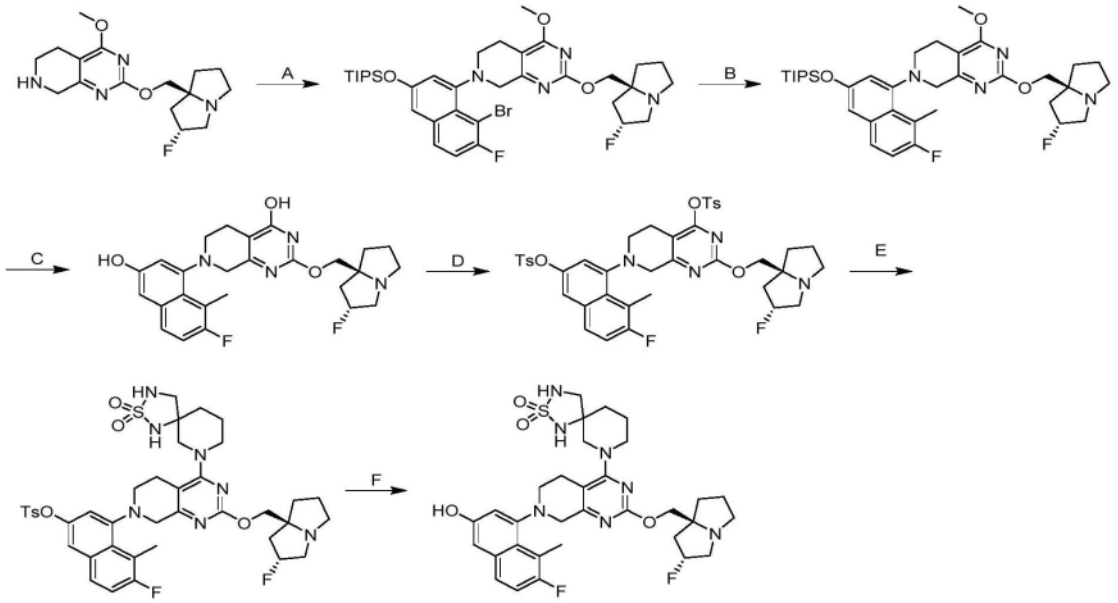


[1011] 根据实例462合成。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.04(s,1H),7.20(s,1H),4.60(br s,1H),4.28(s,2H),4.24-4.12(m,2H),4.04-3.92(m,1H),3.82-3.68(m,1H),3.56-3.46(m,3H),3.44-3.36(m,2H),3.20(br d,J=11.6Hz,1H),3.12-3.00(m,2H),2.82(br s,7H),2.40(s,3H),2.34(s,3H),2.04-1.92(m,1H),1.88-1.68(m,3H),0.96-0.68(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=596.1。

实例512



7-(7-(7-氟-3-羟基-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物



[1012] 步骤A.7-(8-溴-7-氟-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(800mg,1当量)、Cs_2CO_3(2.43 g,3.0当量)和8-溴-7-氟-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基三氟甲烷磺酸酯(2.03g,1.5当量)在甲苯(8mL)中的混合物中添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(227mg,0.1当量)和BINAP(309mg,0.2当量)。将反应在N_2下在70℃下搅拌12小时。将混合物过滤、浓缩、并通过HPLC(0.1%FA条件)纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(330mg,17%产率)。LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=717.4,719.4。

[1013] 步骤B.7-(7-氟-8-甲基-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向7-(8-溴-7-氟-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(190mg,1.0当量)、甲基硼酸(317mg,20当量)和K_3PO_4(169mg,3.0当量)在H_2O(0.6mL)和甲氧基环戊烷(2mL)中的混合物中添加CataCXium A Pd G3(19.3mg,0.1当量)。将反应在N_2下在90℃下搅拌2小时。将混合物用H_2O(2mL)稀释并用EtOAc(3×3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×3mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩、并通过反相色谱法HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(105mg,60%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=653.7。

[1014] 步骤C.7-(7-氟-3-羟基-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:在0℃下,向EtSH(38.1mg,2.5当量)在DMAC(1mL)中的溶液中添加NaH(24.5mg,60%纯度,2.5当量)。在20℃下搅拌0.5小时后,将在DMAC(1mL)中的7-(7-氟-8-甲基-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(160mg,1.0当量)添加至混合物中。将反应在60℃下搅拌1小时。将混合物用冰水(2mL)淬灭并通过反相色谱法HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,76%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=483.4。

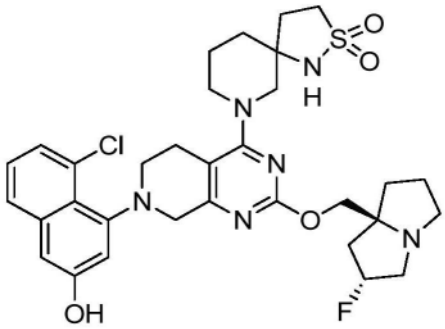
[1015] 步骤D.6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(甲苯磺

酰氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-甲基萘-2-基4-甲基苯磺酸酯:在0℃下,向7-(7-氟-3-羟基-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(100mg,207.24umol,1当量)、DIEA(214mg,8.0当量)和DMAP(2.53mg,0.1当量)在DCM(1mL)中的混合物中添加TsCl(158mg,4.0当量)。将反应在0℃下搅拌0.25h。将混合物用水(3mL)稀释并用DCM(3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并通过反相色谱法HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(60.0mg,33%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=791.3。

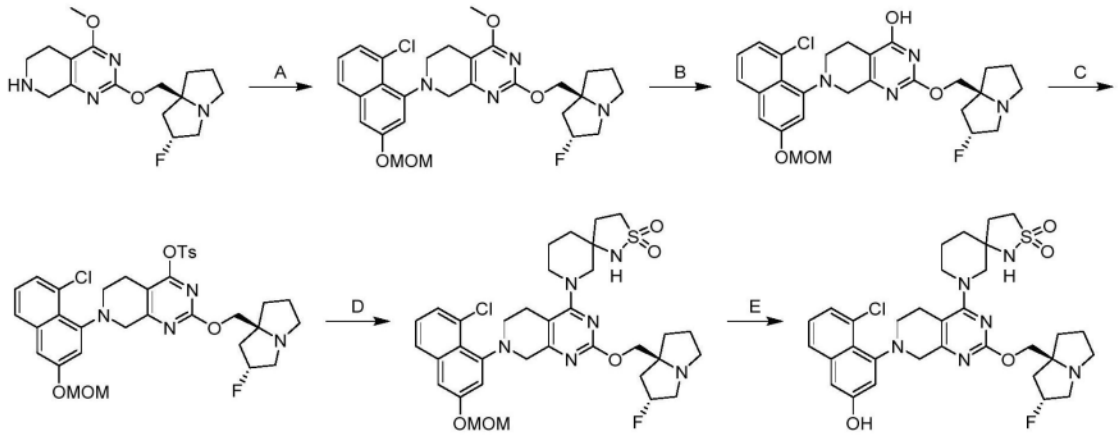
[1016] 步骤E.4-(4-(2,2-二氧代-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-6-氟-5-甲基萘-2-基4-甲基苯磺酸酯:向6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(甲苯磺酰氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-甲基萘-2-基4-甲基苯磺酸酯(60.0mg,1.0当量)和2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(21.8mg,1.5当量)在DMF(0.5mL)中的混合物中添加DIEA(371mg,38当量)和4Å分子筛(10.0mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相色谱法HPLC(0.1%FA条件)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(55.0mg,90%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=810.6。

[1017] 步骤F.7-(7-(7-氟-3-羟基-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向4-(4-(2,2-二氧代-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-6-氟-5-甲基萘-2-基4-甲基苯磺酸酯(65.0mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的溶液中添加NaOH(32.1mg,10当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物用H_2O(2mL)稀释并在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用DCM(3×3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×3mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并通过制备型HPLC[柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:35%-65%,2min]和制备型HPLC[柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;流动相:[水(NH_3H_2O)-ACN];B%:50%-80%,8min]纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(4.10mg,7.39%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.49(td,J=4.4,9.2Hz,1H),7.13(dt,J=3.2,9.2Hz,1H),6.95-6.84(m,2H),5.38-5.16(m,1H),4.18-4.06(m,3H),4.05-3.80(m,2H),3.70-3.62(m,1H),3.61-3.46(m,3H),3.45-3.36(m,1H),3.19(br d,J=7.2Hz,2H),3.18-3.13(m,2H),3.12-2.95(m,2H),2.78(br d,J=3.6Hz,3H),2.74-2.59(m,1H),2.36-2.03(m,4H),2.01-1.89(m,4H),1.87-1.71(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=656.2。

实例513



7-(7-(8-氯-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物



[1018] 步骤A.7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.30g,1.0当量)、1-溴-8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘(1.22g,1.0当量)和Cs_2CO_3(3.94g,3.0当量)在二噁烷(13mL)中的混合物中添加Xantphos-Pd-G4(388mg,0.10当量)。将反应在N_2气氛下在90℃下搅拌12小时。将反应用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用反相色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.13g,50%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=543.2。

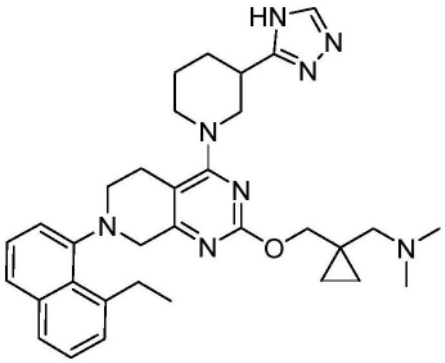
[1019] 步骤B.7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:在10℃下,向EtSH(137mg,6.0当量)在DMA_C(2mL)中的溶液中添加NaH(58.9mg,60%纯度,4.0当量)。将反应在10℃下搅拌0.5小时。添加7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(200mg,1.0当量)在DMA_C(1mL)中的溶液。将反应在60℃下搅拌1小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩,以得到呈黄色液体的标题化合物(300mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=529.2。

[1020] 步骤C.7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:在0℃下,向7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧

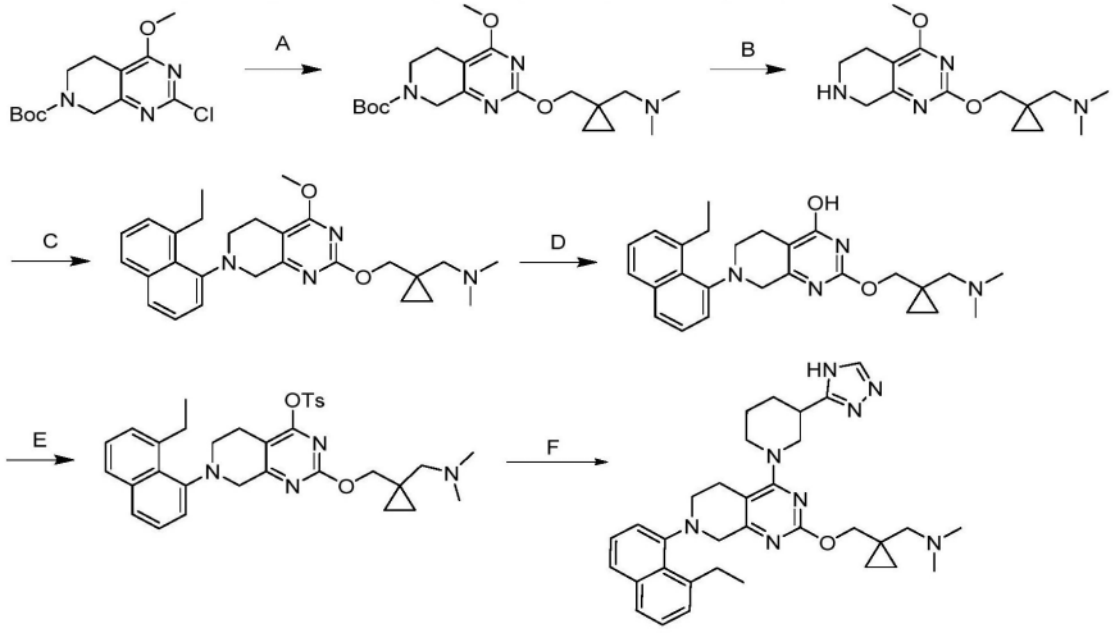
基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(300mg,1.0当量)、DIEA(220mg,3.0当量)和DMAP(6.93mg,0.1当量)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加TsCl(162mg,1.5当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将反应用水(10mL)稀释并用二氯甲烷(3×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[Al_2O_3,石油醚/乙酸乙酯=10/1至0/1]纯化,以得到呈黄色液体的标题化合物(120mg,30%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=683.0。

[1021] 根据实例248进行最后两个步骤。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.21-9.53(m,1H),7.65(dt,J=1.6,4.8Hz,1H),7.32-7.27(m,2H),7.21-7.14(m,1H),6.94(t,J=2.4Hz,1H),6.89-6.81(m,1H),5.34-5.17(m,1H),4.14(br dd,J=5.6,17.2Hz,1H),3.99-3.91(m,1H),3.89-3.81(m,1H),3.66(br dd,J=3.6,17.2Hz,1H),3.57-3.50(m,2H),3.45(br d,J=10.0Hz,2H),3.19-3.04(m,7H),3.03-2.98(m,2H),2.85-2.78(m,1H),2.28-2.06(m,3H),2.04-1.94(m,2H),1.90-1.76(m,3H),1.75-1.58(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=657.3。

实例514



1-(1-(((4-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺



[1022] 步骤A.2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯:向2-氯-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-

甲酸叔丁酯(100g,334mmol,1.0当量)和(1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲醇(51.7g,400mmol,1.2当量)在甲苯(1000mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(326g,3.0当量)和BINAP(41.6g,0.2当量)。将悬浮液在真空下脱气并用N_2吹扫两次,并然后添加$Pd(OAc)_2$(7.49g,0.1当量)。将悬浮液在真空下脱气并用N_2吹扫三次。将反应加热至110℃并搅拌2小时。将反应用水(1000mL)稀释并用乙酸乙酯(3×300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1000mL)洗涤、经Na_2SO_4干燥、浓缩并通过柱色谱法(Al_2O_3,石油醚:乙酸乙酯=1/0至20:1)纯化以给出呈黄色油状物的标题化合物(114g,87%产率)。^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=4.32(br s,2H),4.10(s,2H),3.90(s,3H),3.55(br s,2H),2.49-2.44(m,2H),2.19(s,2H),2.14(s,6H),1.42(s,9H),0.63-0.56(m,2H),0.42-0.33(m,2H)。LCMS[ESI,M+1]:393.3。

[1023] 步骤B.1-(1-(((4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺:在0℃下,在搅拌下向2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(75g,1.0当量)在DCM(300mL)中的溶液中滴加TFA(462g,300mL,21.2当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,并将其pH用饱和Na_2CO_3水溶液和15% NaOH水溶液调节至10。然后将混合物用二氯甲烷:甲醇(10:1,800mL×3)萃取、经Na_2SO_4干燥、并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(110g,98%产率)。^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=4.09(s,2H),3.88(s,3H),3.62(s,2H),2.89(t,J=5.6Hz,2H),2.37(br t,J=5.6Hz,2H),2.20(s,2H),2.15(s,6H),0.63-0.50(m,2H),0.44-0.33(m,2H)。LCMS[ESI,M+1]:293.0

[1024] 步骤C.1-(1-(((7-(8-乙基萘-1-基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺:向1-(1-(((4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺(20g,1.0当量)、1-溴-8-乙基萘(24.1g,1.5当量)、Cs_2CO_3(66.9g,3.0当量)和Xantphos(9.9g,0.25当量)在甲苯(200mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(6.3g,0.15当量)。将悬浮液在真空下脱气并用N_2吹扫数次。将反应在110℃下搅拌12小时。将混合物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩并通过柱色谱法(SiO2,石油醚:乙酸乙酯=1/0至1:1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(26.5g,86%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.75-7.62(m,2H),7.45-7.33(m,2H),7.29-7.26(m,2H),4.22(s,2H),4.16-4.07(m,1H),4.04(s,3H),3.78(d,J=17.2Hz,1H),3.57-3.49(m,1H),3.48-3.39(m,1H),3.29-3.18(m,1H),3.17-3.03(m,1H),2.93-2.82(m,1H),2.67(br d,J=16.4Hz,1H),2.37(s,2H),2.27(s,6H),1.11(t,J=7.2Hz,3H),0.70-0.60(m,2H),0.50-0.41(m,2H);LCMS[ESI,M+1]:447.1。

[1025] 步骤D.2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:在10℃下,向乙硫醇(66.8g,4.0当量)在N,N-二甲基乙酰胺(1200mL)中的溶液中添加NaH(21.5g,60%纯度,2.0当量)。将混合物在10℃搅拌0.5小时。然后添加1-(1-(((7-(8-乙基萘-1-基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺(120g,1.0当量)。将反应在60℃下搅拌1小时。将混合物在0℃下用水(2000mL)稀释并用乙酸乙酯(3×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL×3)洗涤、经Na_2SO_4干燥、浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(104g,粗品);LCMS[ESI,M+1]:433.1。

[1026] 步骤E.2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:在0℃下,向2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(68g,1.0当量)、DIEA(60.9g,3.0当量)和DMAP(1.92g,0.1当量)在DCM(680mL)中的溶液中添加4-甲基苯磺酰氯(45.0g,1.5当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(1000mL)稀释并用乙酸乙酯(3×300mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩并通过柱色谱法(SiO2,石油醚:乙酸乙酯=1/0至3:1)纯化,以得到呈棕色油状物的标题化合物(80g,85%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=8.05-7.94(m,2H),7.81-7.69(m,2H),7.52(br d,J=7.6Hz,2H),7.46(br t,J=7.6Hz,1H),7.42-7.34(m,2H),7.32-7.25(m,1H),4.01-3.79(m,4H),3.52-3.41(m,1H),3.29-3.20(m,2H),3.09-2.97(m,1H),2.93-2.80(m,1H),2.77-2.64(m,1H),2.44(s,3H),2.20-2.05(m,8H),1.05-0.96(m,3H),0.53(br s,2H),0.37(br s,2H);LCMS[ESI,M+1]:587.1。

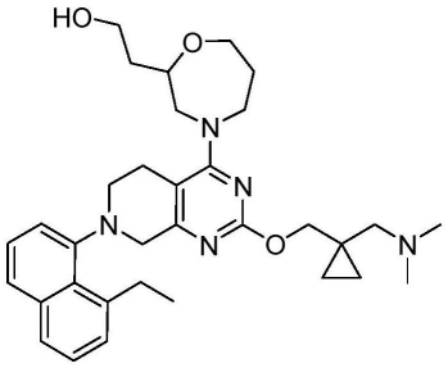
[1027] 步骤F.1-(1-(((4-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺:在50℃下在搅拌下将2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(0.0264g,44.9μmol,1当量)、3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶二盐酸盐(0.0203g,90.9μmol,2当量)和乙基双(丙烷-2-基)胺(0.035g,271.3μmol,6当量)在乙腈(1mL)中的混合物加热16小时。将所得溶液冷却至室温并进行HPLC纯化(去离子水/HPLC级乙腈,氨),以给出呈黄色固体的标题化合物(0.0097g,17.1μmol,通过LCMS 98.27%纯度,38.1%产率,LCMS[M+1]:567.4)。

实例515至573根据实例514合成。

实例编号	观察到的M+1	实例编号	观察到的M+1
515	560.2	545	623.4
516	544.2	546	588.2
517	569.2	547	571.2
518	555.4	548	649.3
519	553.2	549	569.3
520	583.2	550	570.2
521	558.2	551	543.2

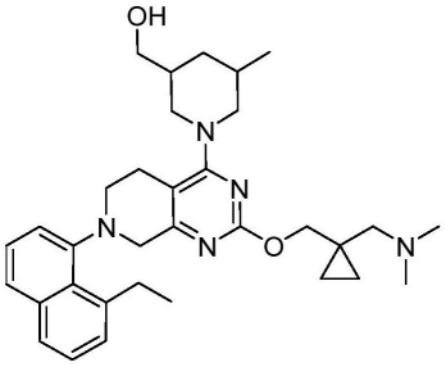
实例编号	观察到的M+1	实例编号	观察到的M+1
522	581.4	552	595.4
523	596.4	553	596.4
524	617.4	554	554.4
525	613.4	555	544.4
526	556.4	556	589.2
527	619.2	557	585.2
528	638.4	558	540.4
529	596.2	559	572.4
530	591.2	560	532.2
531	583.2	561	579.2
532	599.2	562	612.4
533	568.2	563	597.2
534	566.2	564	600.4
535	580.4	565	605.2
536	611.4	566	610.2
537	542.3	567	566.2
538	583.2	568	573.2
539	542.4	569	605.4
540	600.4	570	567.2
541	588.2	571	569.4
542	552.4	572	577.2
543	548.4	573	631.4
544	566.2		

实例515



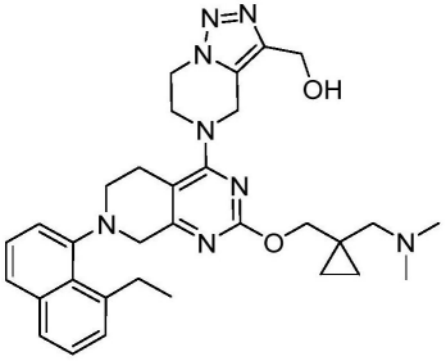
2-(4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮杂环庚烷-2-基)乙烷-1-醇

实例516



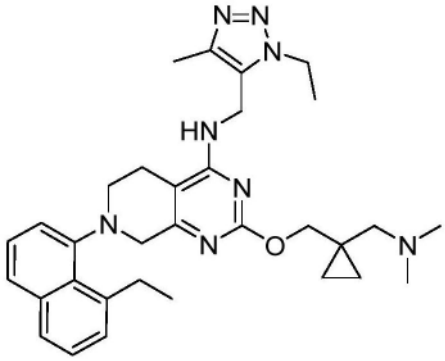
(1-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)甲醇

实例517



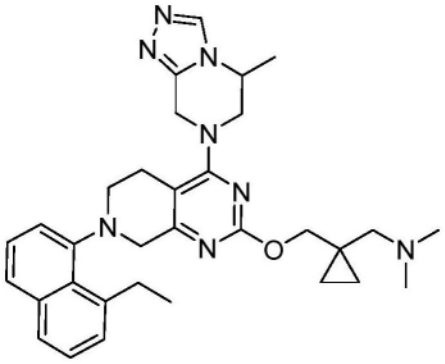
(5-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲醇

实例518



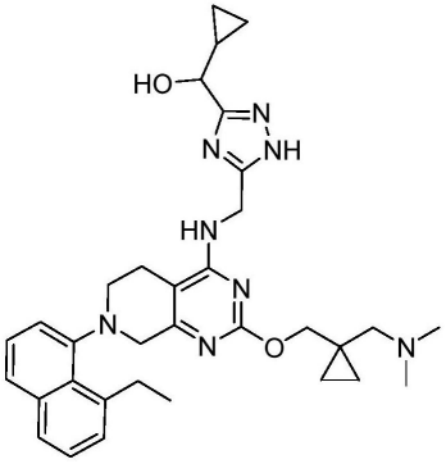
2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-N-((1-乙基-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例519



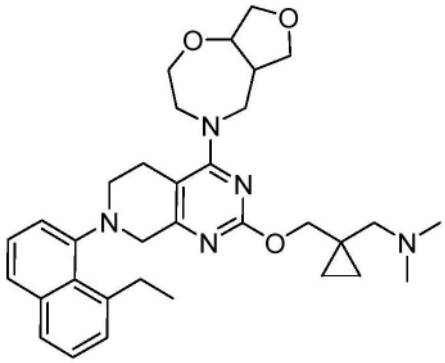
1-(1-(((7-(8-乙基萘-1-基)-4-(5-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例520



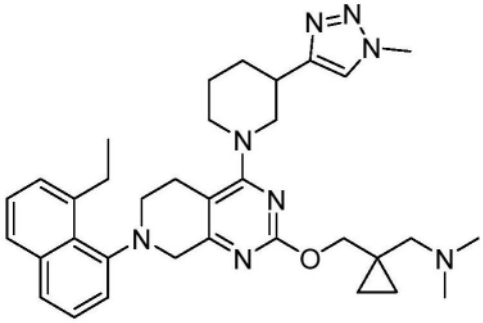
环丙基(5-(((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇

实例521



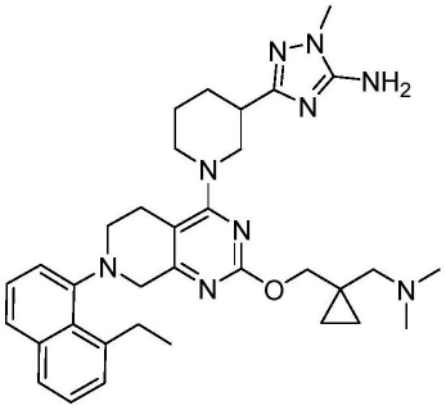
1-(1-(((7-(8-乙基萘-1-基)-4-(六氢呋喃并[3,4-f][1,4]氧氮杂卓-4(5H)-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例522



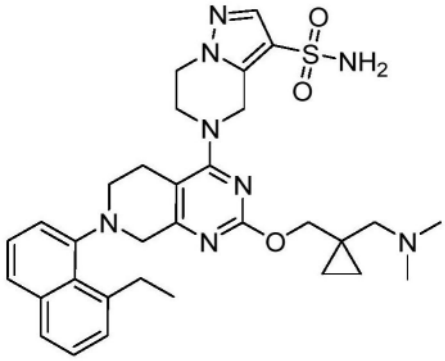
1-(1-(((7-(8-乙基萘-1-基)-4-(3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例523



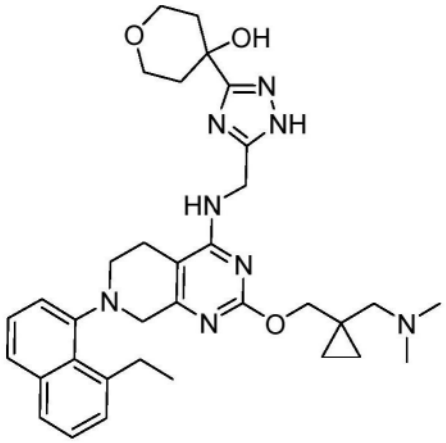
3-(1-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-胺

实例524



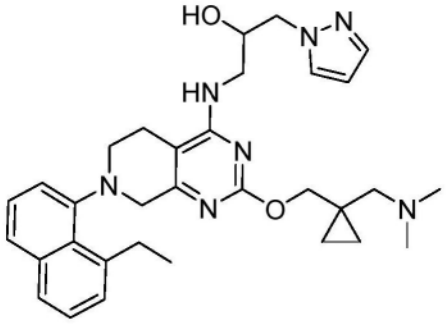
5-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-磺酰胺

实例525



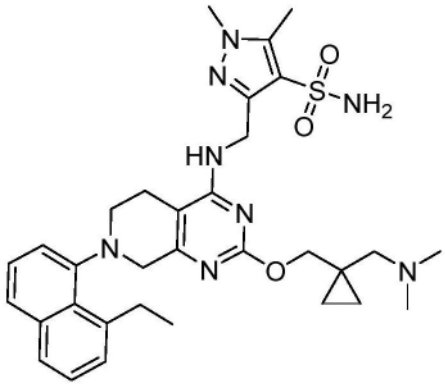
4-(5-(((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)四氢-2H-吡喃-4-醇

实例526



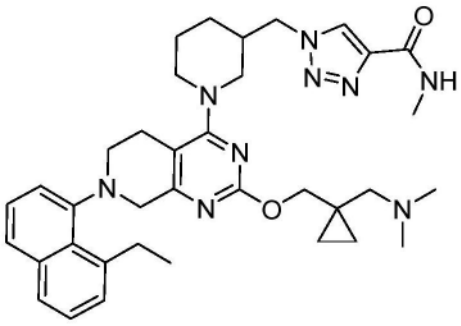
1-((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙烷-2-醇

实例527



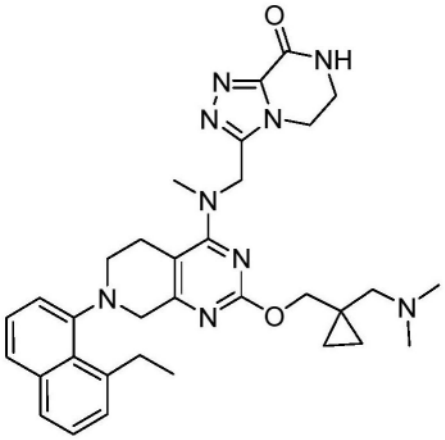
3-(((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺

实例528



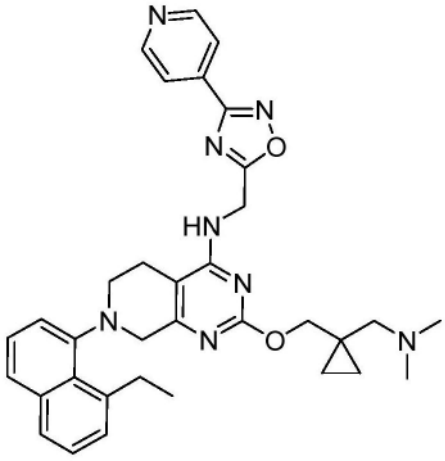
1-((1-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)甲基)-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

实例529



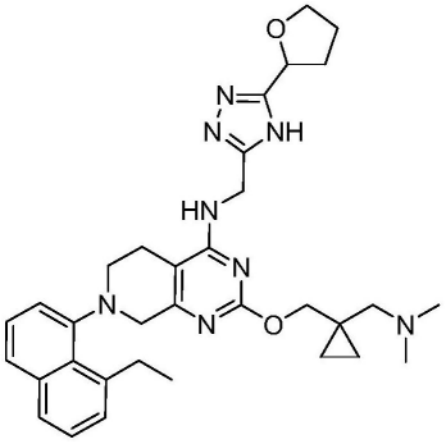
3-(((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)甲基)-6,7-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8(5H)-酮

实例530



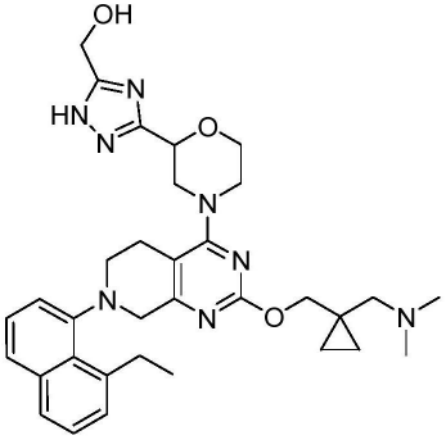
2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-((3-(吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例531



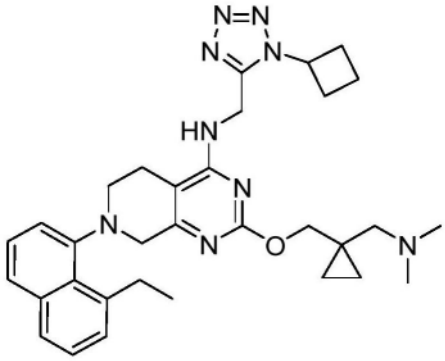
2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-((5-(四氢呋喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例532



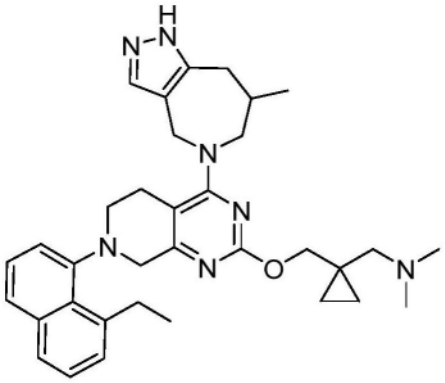
(3-(4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)吗啉-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇

实例533



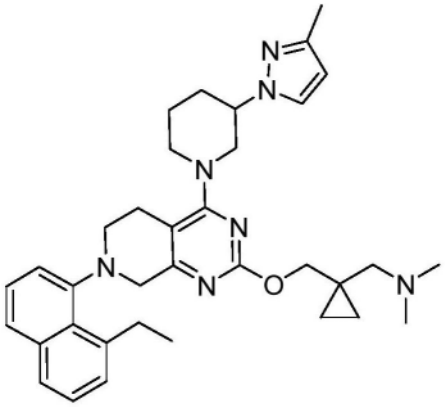
N-((1-环丁基-1H-四唑-5-基)甲基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例534



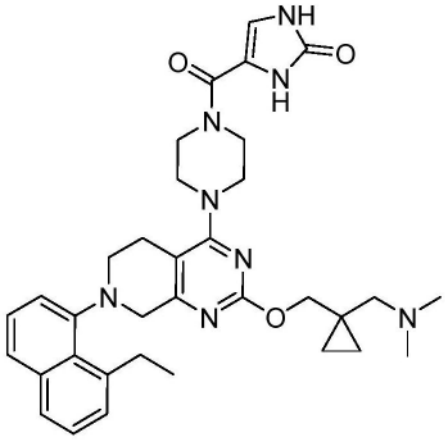
1-(1-(((7-(8-乙基萘-1-基)-4-(7-甲基-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(1H)-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例535



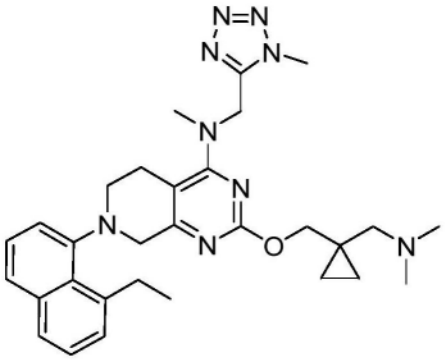
1-(1-(((7-(8-乙基萘-1-基)-4-(3-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例536



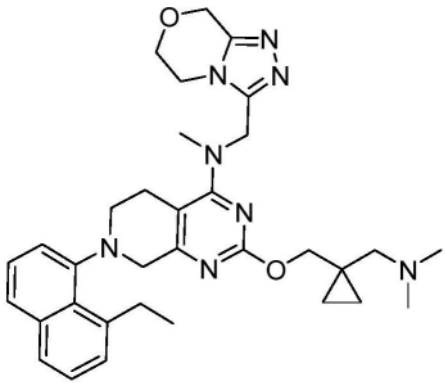
4-(4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羰基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮

实例537



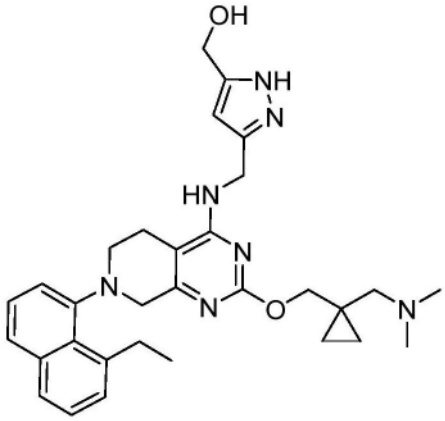
2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-甲基-N-((1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例538



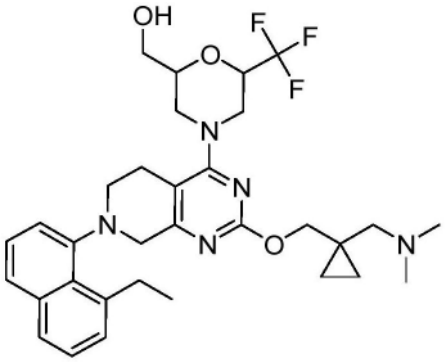
N-((5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-3-基)甲基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例539



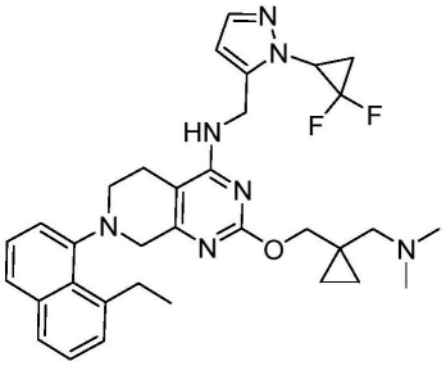
(3-(((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-5-基)甲醇

实例540



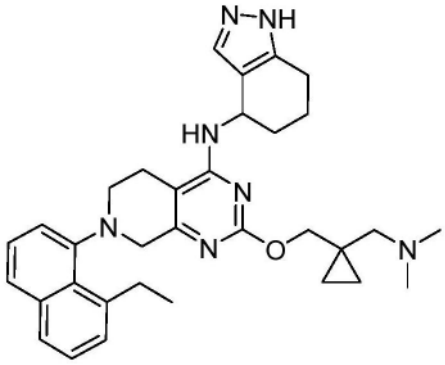
(4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)吗啉-2-基)甲醇

实例541



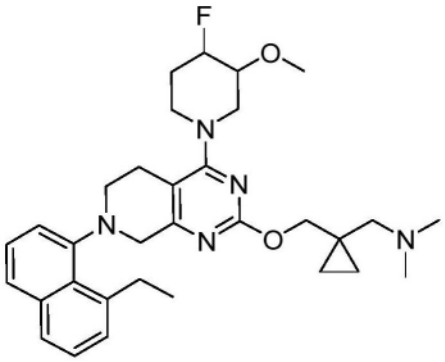
N-((1-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例542



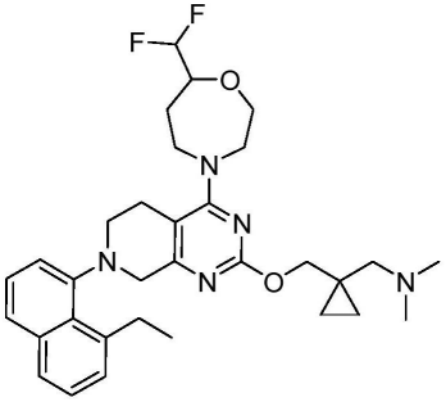
2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-(4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例543



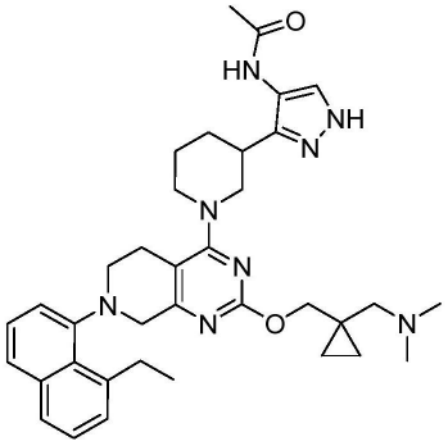
1-(1-(((7-(8-乙基萘-1-基)-4-(4-氟-3-甲氧基哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例544



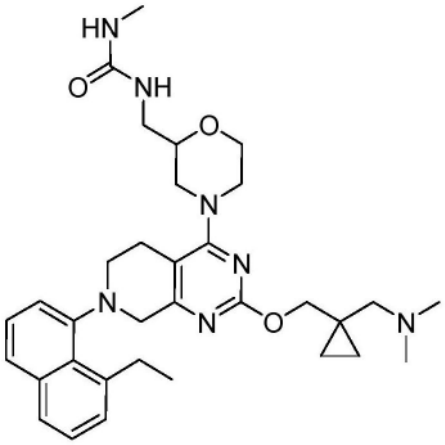
1-(1-(((4-(7-(二氟甲基)-1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例545



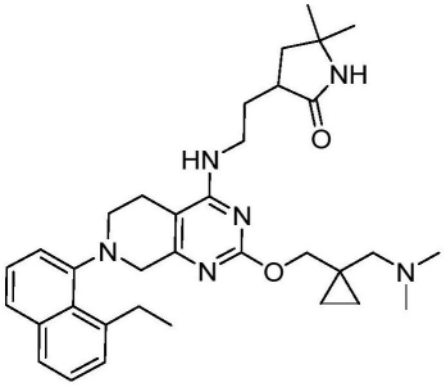
N-(3-(1-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)乙酰胺

实例546



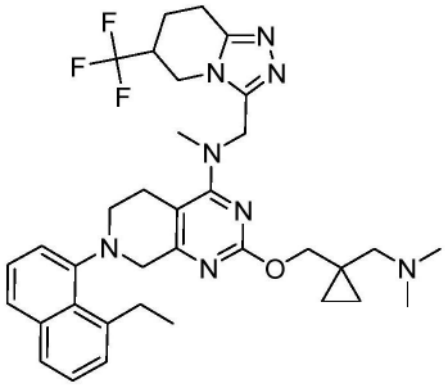
1-((4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)吗啉-2-基)甲基)-3-甲脲

实例547



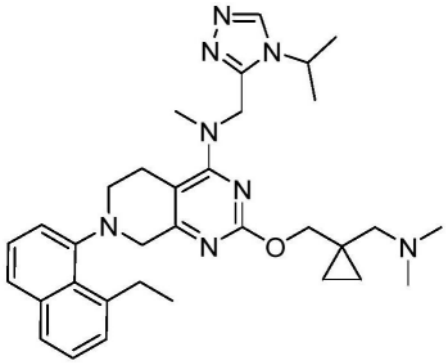
3-(2-((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5,5-二甲基吡咯烷-2-酮

实例548



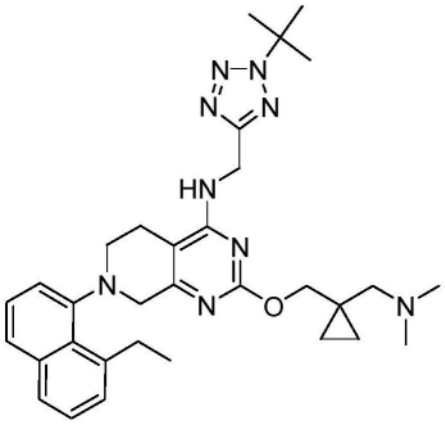
2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-甲基-N-((6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例549



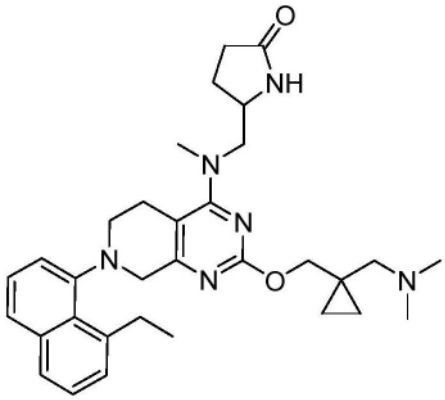
2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-((4-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例550



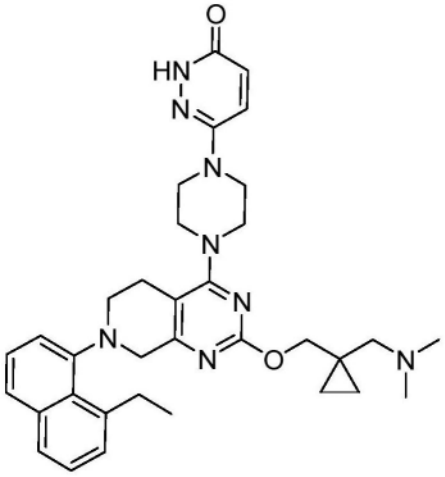
N-((2-(叔丁基)-2H-四唑-5-基)甲基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例551



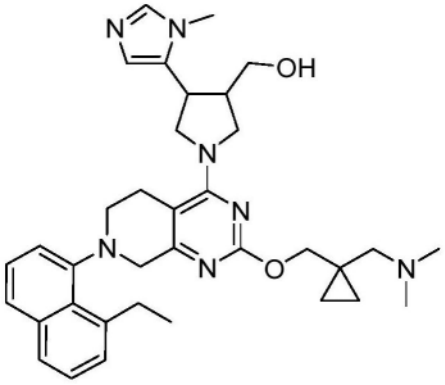
5-(((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮

实例552



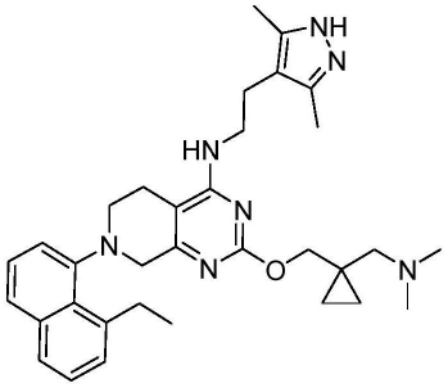
6-(4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)哒嗪-3(2H)-酮

实例553



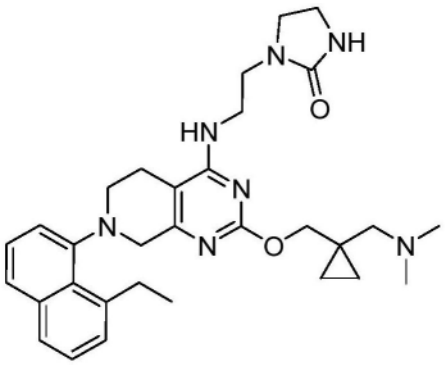
(1-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡咯烷-3-基)甲醇

实例554



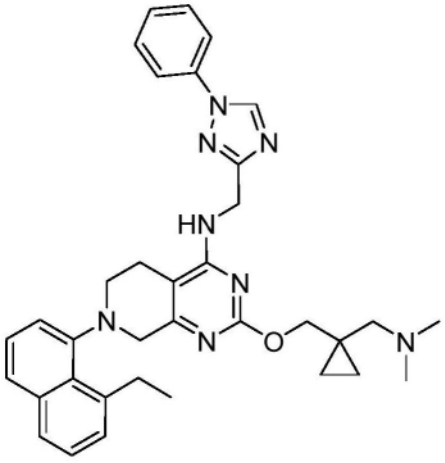
N-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例555



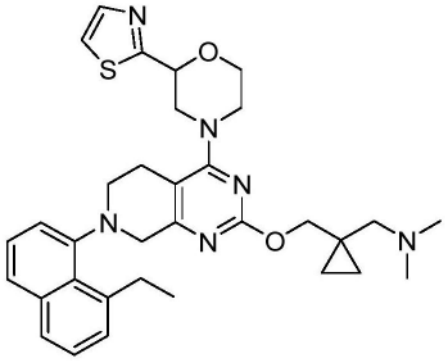
1-(2-((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)咪唑烷-2-酮

实例556



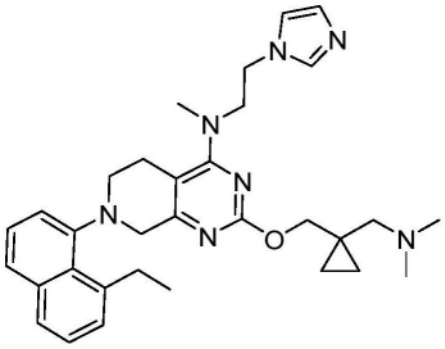
2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-((1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例557



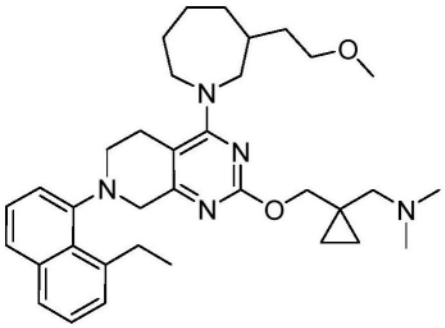
rel-(R)-1-(1-(((7-(8-乙基萘-1-基)-4-(2-(噻唑-2-基)吗啉代)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例558



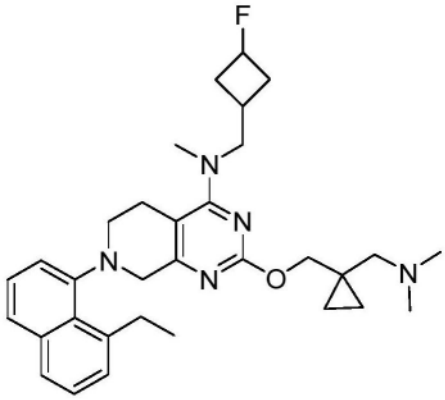
N-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例559



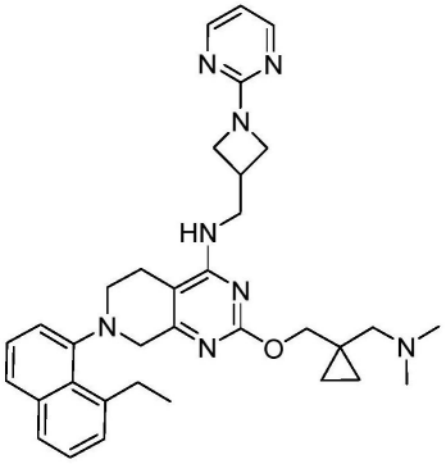
1-(1-(((7-(8-乙基萘-1-基)-4-(3-(2-甲氧基乙基)氮杂环庚烷-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例560



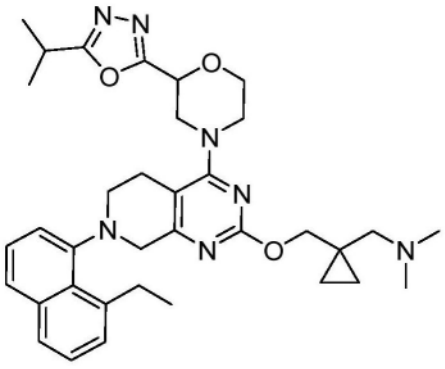
2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-((3-氟环丁基)甲基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例561



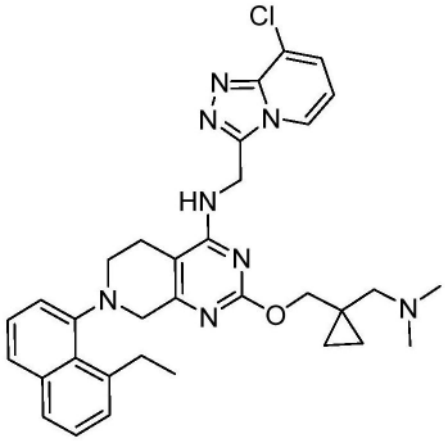
2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-((1-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例562



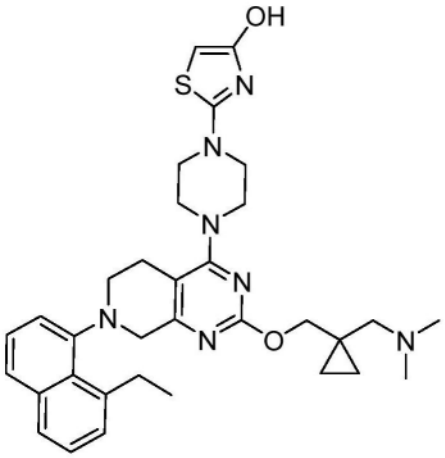
1-(1-(((7-(8-乙基萘-1-基)-4-(2-(5-异丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)吗啉代)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例563



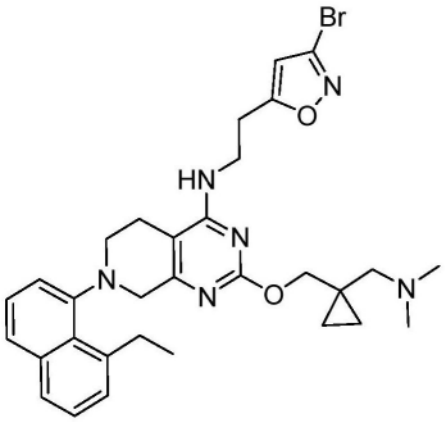
N-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例564



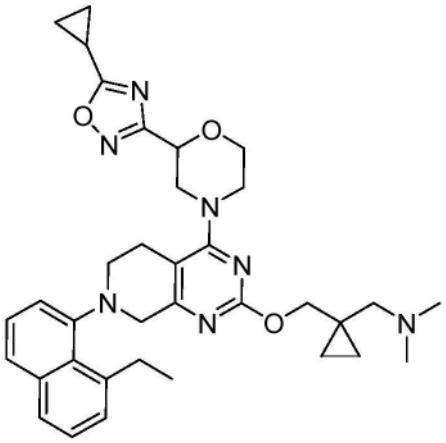
2-(4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)噻唑-4-醇

实例565



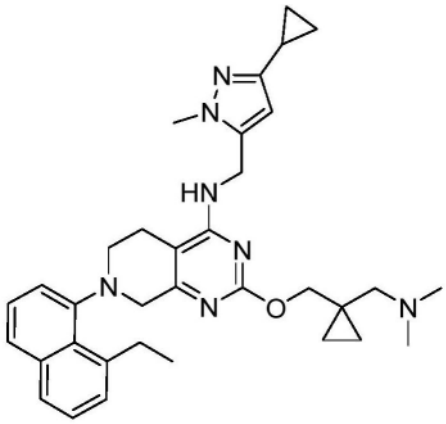
N-(2-(3-溴异噁唑-5-基)乙基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例566



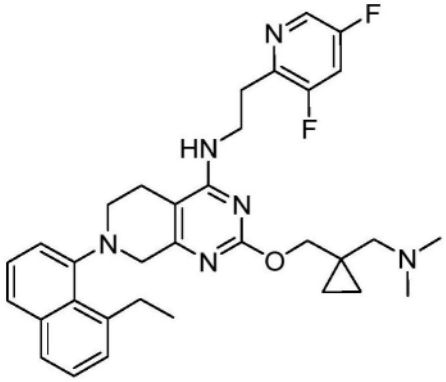
1-(1-(((4-(2-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)吗啉代)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例567



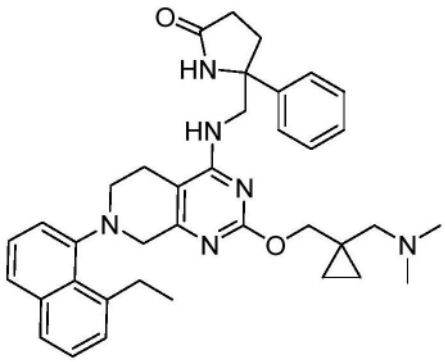
N-((3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例568



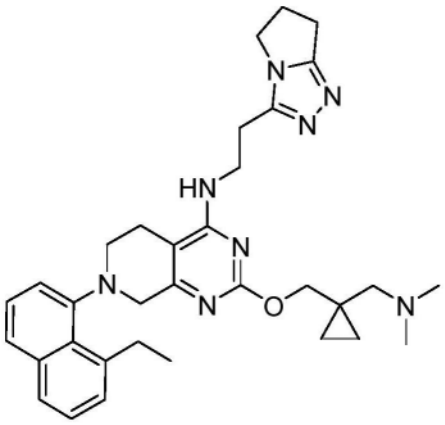
N-(2-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例569



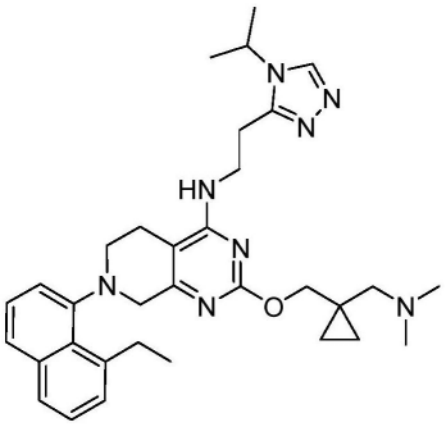
5-(((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-苯基吡咯烷-2-酮

实例570



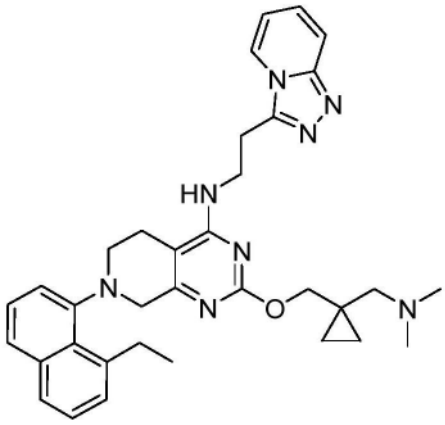
N-(2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-基)乙基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例571



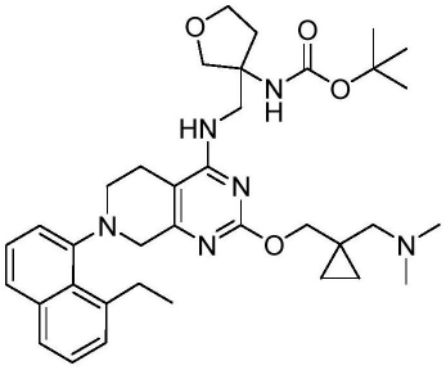
2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-(2-(4-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例572



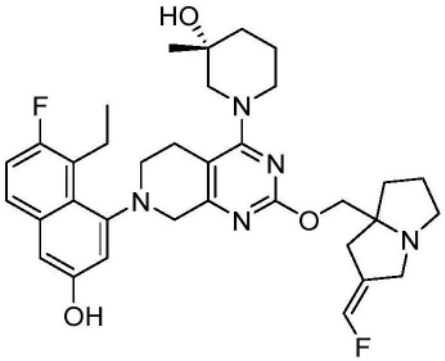
N-(2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例573

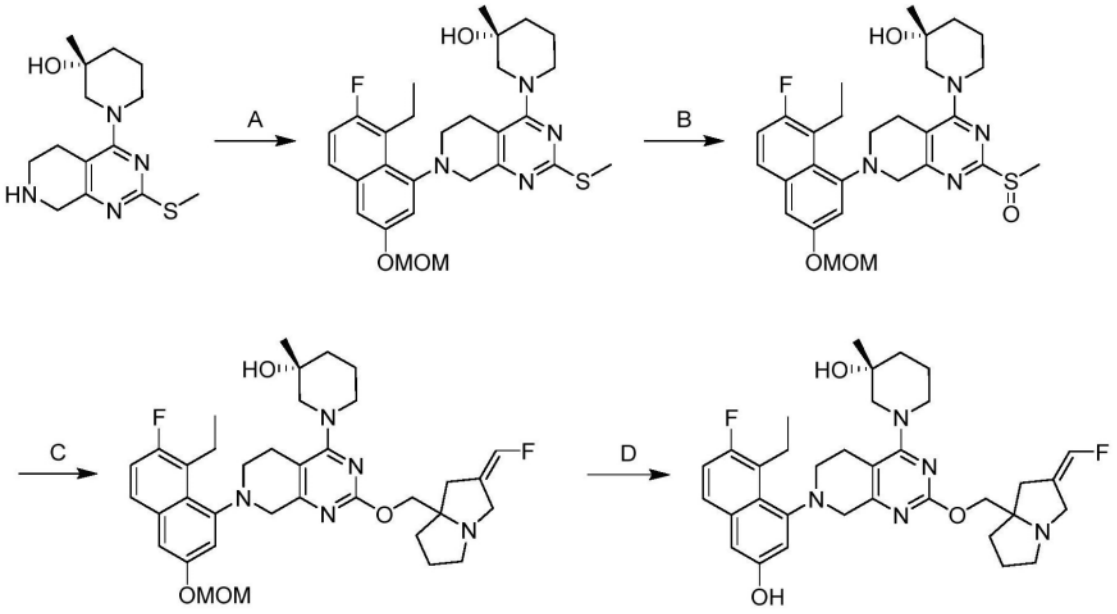


(3-(((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)四氢呋喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯

实例574



(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1028] 步骤A.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-3-甲基-1-(2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇(1.65g,1.0当量)、8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基三氟甲烷磺酸酯(3.21g,1.5当量)和Cs_2CO_3(5.48g,3.0当量)在甲苯(16mL)中的混合物中添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(513mg,0.1当量)和Xantphos(649mg,0.2当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在110℃下搅拌16小时。将混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、在真空下浓缩并通过反相快速[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈红色固体的标题化合物(600mg,17%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=527.2。

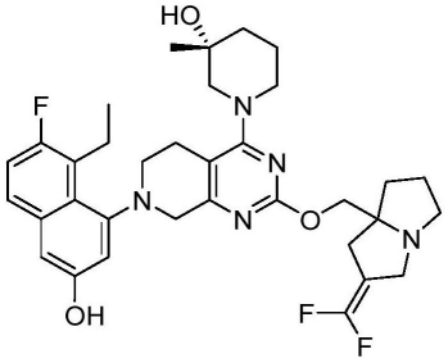
[1029] 步骤B.(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(200mg,1.0当量)在DCM(2mL)中的溶液中添加m-CPBA(77.1mg,85%纯度,1.0当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物用亚硫酸钠饱和水溶液(5mL)淬灭并用DCM(3×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空中浓缩,以得到呈红色固体的标题化合物(200mg,76%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=543.2。

[1030] 步骤C.(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下,向(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(200mg,1.0当量)和(Z)-(2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(75.7mg,1.2当量)在THF(2mL)中的溶液中添加t-BuOK(1M,1.5当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(220mg,61%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=650.3。

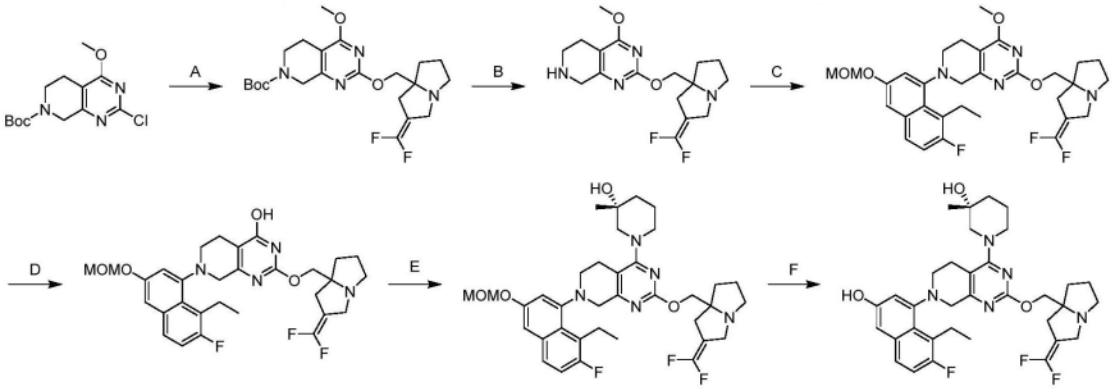
[1031] 步骤D.(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-

醇:将(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(220mg,1.0当量)在HCl/MeOH(4M,26当量)中的溶液在20℃下搅拌0.5小时。将混合物在真空下浓缩。将残余物溶解在MeOH(2mL)中、用固体$NaHCO_3$中和并过滤。将滤液在真空下浓缩并用制备型HPLC(柱:Waters xbridge C18 150×25mm×10um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];梯度:42%-72% B,经14min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(31.9mg,15%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(ddd,J=1.2,6.0,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.6Hz,1H),7.01-6.97(m,1H),6.97-6.94(m,1H),6.76-6.49(m,1H),4.21-4.04(m,3H),3.91-3.79(m,1H),3.72-3.59(m,2H),3.54-3.33(m,6H),3.25 -3.05(m,4H),2.77-2.62(m,3H),2.39(br d,J=16.0Hz,1H),2.12-2.03(m,1H),2.02-1.92(m,1H),1.92-1.86(m,1H),1.85-1.76(m,2H),1.76-1.68(m,2H),1.68-1.59(m,1H),1.28-1.18(m,3H),1.12(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=606.3。

实例575



(3R)-1-(2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1032] 步骤A.2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯:向2-氯-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(4.00g,1.0当量)和(2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(3.28g,1.3当量)在THF(40mL)和DMF(40mL)中的溶液中添加DABCO(1.50g,1.0当量)和Cs_2CO_3(13.0g,3.0当量)。将反应脱气并用N_2吹扫3次。将反应在N_2气氛下在50℃下搅拌12小时。将混合物用水(300mL)稀释并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=3/1至0/1]纯化,以得到呈棕色油状物的标题化合物(3.60g,52%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=

453.3。

[1033] 步骤B.2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(3.60g,1.0当量)在MeOH(40mL)中的溶液中添加HCl•MeOH(40mL)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物用氢氧化钠溶液(1N,4×100mL)稀释并用DCM/MeOH=10/1(3×80mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩以得到呈棕色油状物的标题化合物(2.55g,82%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=353.2。

[1034] 步骤C.2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.30g,1.0当量)和8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基三氟甲烷磺酸酯(2.12g,1.5当量)在二噁烷(20mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(337mg,0.1当量)、Xantphos(426mg,0.2当量)和Cs_2CO_3(3.61g,3.0当量)。将反应脱气并用N_2吹扫3次。将反应在N_2气氛下在90℃下搅拌12小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1]纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(370mg,10%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=585.4。

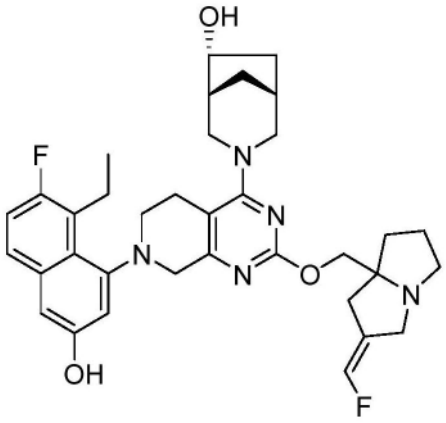
[1035] 步骤D.2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:向2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(350mg,1.0当量)在DMAc(5mL)中的溶液中添加NaSEt(307mg,10当量)。将反应在60℃下搅拌0.25小时。将混合物用水(25mL)稀释,用2N HCl调节至pH=7并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×40mm×15um;流动相:水(FA)-ACN;梯度:20%-50% B,经15min]纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(153mg,63%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=571.4。

[1036] 步骤E.(3R)-1-(2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(78.0mg,1.0当量)在DMSO(0.5mL)中的溶液中添加TEA(69.1mg,5.0当量)和PYBOP(106mg,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时,并然后添加(R)-3-甲基哌啶-3-醇(31.0mg,1.5当量,HCl)。将反应在25℃下搅拌2.5小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型TLC[SiO_2,DCM/MeOH=10/1]纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(54.0mg,52%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=668.4。

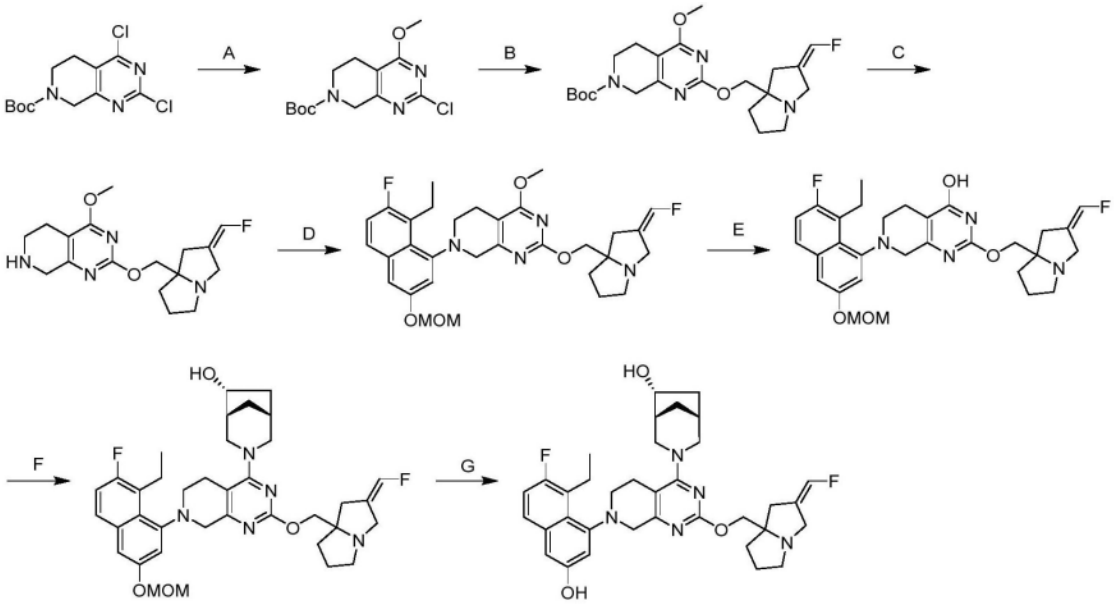
[1037] 步骤F.(3R)-1-(2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-

醇:在0℃下,向(3R)-1-(2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(49.0mg,1.0当量)在MeOH(1.0mL)中的溶液中添加HCl•MeOH(1.0mL)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,溶解在MeOH(2mL)中、在0℃下用固体$NaHCO_3$调节至pH=8并过滤。将滤液浓缩并用制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;梯度:55%-85% B,经9min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(4.71mg,8%产率,CF_3COOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=6.4,8.0Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.02-6.94(m,2H),4.29-4.05(m,3H),3.92-3.79(m,1H),3.72-3.61(m,2H),3.57-3.34(m,6H),3.16(br d,J=8.4Hz,3H),2.82-2.67(m,3H),2.49(br d,J=15.6Hz,1H),2.15-1.59(m,9H),1.28-1.19(m,3H),1.12(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=624.4。

实例576



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇



[1038] 步骤A.2-氯-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下,向2,4-二氯-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(10.0g,1.0当量)在MeOH

(10.0mL)中的溶液中添加NaOMe(2.13g,1.2当量)。将反应在25℃下搅拌4小时。将混合物浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至20/1)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(7.00g,71%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=4.48(s,2H),4.03(s,3H),3.67(br t,J=5.6Hz,2H),2.64(t,J=6.0Hz,2H),1.49(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=300.0。

[1039] 步骤B.(Z)-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯:向2-氯-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(637mg,1.0当量)、(Z)-(2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(400mg,1.1当量)和Cs_2CO_3(2.08g,3.0当量)在甲苯(4.0mL)中的溶液中添加$Pd(OAc)_2$(47.7mg,0.10当量)和BINAP(264mg,0.20当量)。将反应脱气并用N_2吹扫3次。将反应在110℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(550mg,59%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=435.4。

[1040] 步骤C.(Z)-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:将(Z)-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(550mg,1.0当量)和HCl•MeOH(4M,17.4当量)的混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩、用水(3.0mL)稀释、用NaOH(4N)调节pH至11并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(520mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=335.3。

[1041] 步骤D.(Z)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向(Z)-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(50.0mg,1.0当量)、8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基三氟甲烷磺酸酯(114mg,2.0当量)和Cs_2CO_3(146mg,3.0当量)在甲苯(1.0mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(13.7mg,0.10当量)和Xantphos(17.3mg,0.20当量)。将反应混合物脱气并用N_2吹扫3次。将反应在110℃下搅拌12小时。将混合物用水(5.0mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×5.0mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩、并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,12%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=567.5。

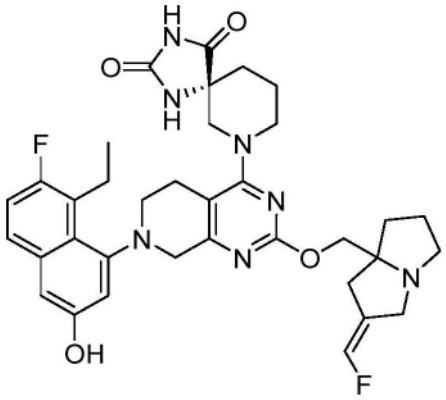
[1042] 步骤E.(Z)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:向(Z)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(110mg,1.0当量)在DMAC(1.0mL)中的溶液中添加NaSEt(49.0mg,3.0当量)。将反应在60℃下搅拌1小时。将混合物用水(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×5.0mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,79%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=553.5。

[1043] 步骤F.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向(Z)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(50.0mg,1.0当量)、PYBOP(70.6mg,1.5当量)和TEA(27.5mg,3.0当量)在DMSO

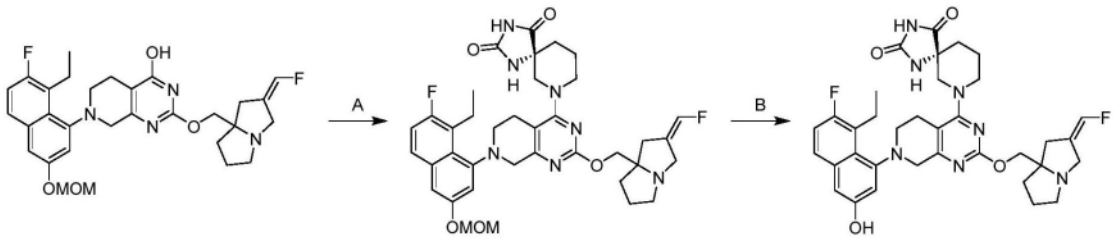
(0.50mL)中的混合物中添加(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(17.3mg,1.5当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(40.0mg,60%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=662.4。

[1044] 步骤G.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:将(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(35.0mg,1.0当量)和HCl·MeOH(4M,0.5mL,38当量)的混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩、用饱和$NaHCO_3$水溶液(1.0mL)稀释、并用乙酸乙酯(3×2.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×2.0mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(0.1% FA),B:ACN,B%:19%-49%,经10min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(6.14mg,18%产率,0.19HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.60-7.41(m,1H),7.16(br t,J=9.4Hz,1H),7.07-6.91(m,2H),6.84-6.50(m,1H),4.68-4.52(m,1H),4.42-4.03(m,5H),3.93-3.78(m,1H),3.71-3.53(m,2H),3.53-3.37(m,4H),3.29-3.14(m,3H),3.03(br dd,J=6.9,19.3Hz,1H),2.75(br d,J=15.6Hz,3H),2.47(br d,J=15.8Hz,1H),2.32-2.11(m,4H),2.06-1.85(m,3H),1.81-1.69(m,2H),1.32(br d,J=5.9Hz,1H),1.17-1.09(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=618.5。

实例577



(5R)-7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

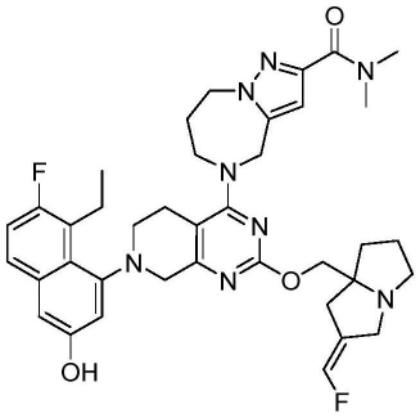


[1045] 步骤A.(5R)-7-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,

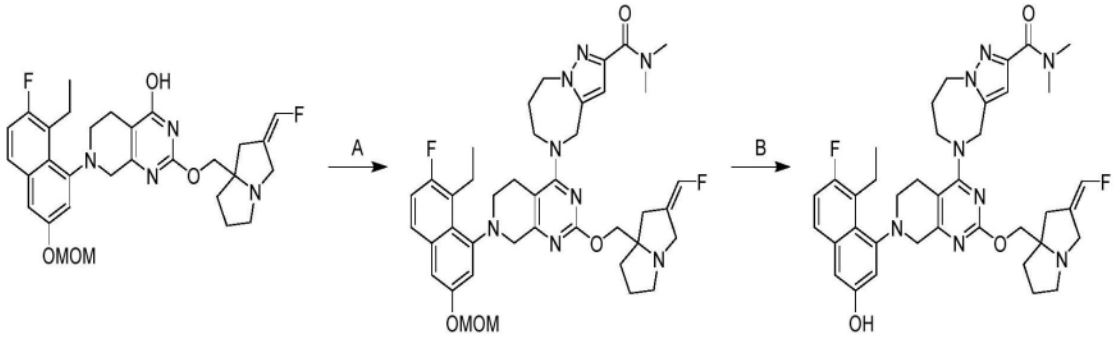
3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向(Z)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(30.0mg,1.0当量)、PYBOP(42.4mg,1.5当量)和TEA(16.5mg,3.0当量)在DMSO(0.10mL)中的溶液中添加(R)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(13.8mg,1.5当量)。将反应在40℃下搅拌3小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(25.0mg,65%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=704.5。

[1046] 步骤B.(5R)-7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:将(5R)-7-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(20.0mg,1.0当量)在HCl·MeOH(4M,7.10μL,1.0当量)中的溶液在20℃下搅拌10分钟。将混合物浓缩、用饱和$NaHCO_3$水溶液(1.0mL)稀释、并用乙酸乙酯(3×2.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×2.0mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18150×25mm×10μm;A:水(0.1% FA),B:ACN,B%:28%-48%,经10min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(4.38mg,22%产率,0.52HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.60-7.46(m,1H),7.14(br t,J=9.2Hz,1H),7.05-6.89(m,2H),6.83-6.52(m,1H),4.31-4.08(m,4H),4.07-3.85(m,2H),3.71-3.55(m,2H),3.49(br d,J=13.6Hz,1H),3.45-3.36(m,3H),3.24-3.12(m,3H),3.10-2.98(m,1H),2.88-2.68(m,3H),2.55-2.41(m,1H),2.21-2.07(m,2H),2.04-1.79(m,6H),1.17-1.03(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=660.5。

实例578

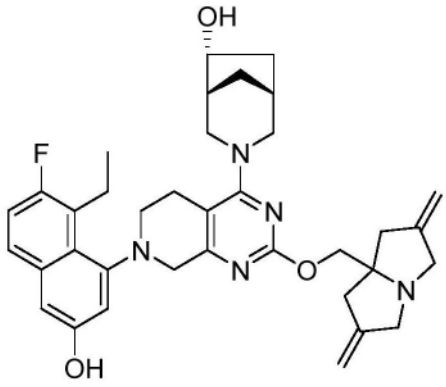


(Z)-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

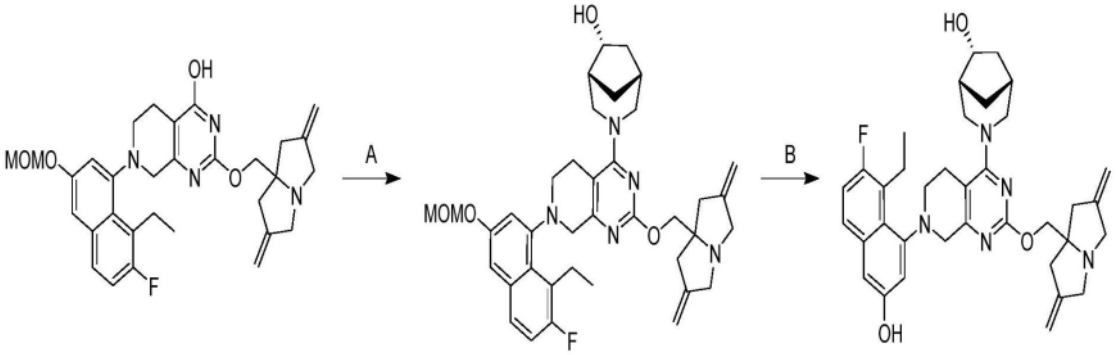


[1047] 根据实例577合成。获得呈白色固体的标题化合物(0.2当量HCOOH)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.55-7.47(m,1H),7.14(br t,J=9.2Hz,1H),6.97(s,2H),6.79-6.51(m,2H),4.98(br s,1H),4.60-4.52(m,4H),4.23-4.00(m,5H),3.93-3.84(m,1H),3.67(br d,J=17.2Hz,1H),3.58-3.48(m,2H),3.38(br d,J=6.8Hz,2H),3.25-3.16(m,3H),3.08(s,3H),2.79-2.63(m,3H),2.50-2.24(m,2H),2.12-1.82(m,6H),1.38-1.25(m,1H),1.11(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=699.6。

实例579



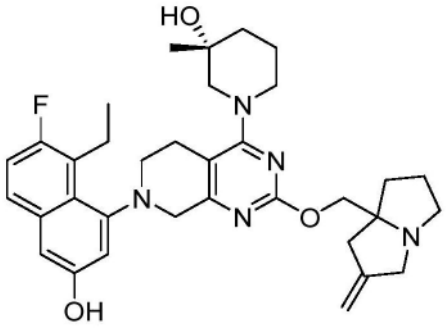
(1R,5R,6R)-3-(2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇



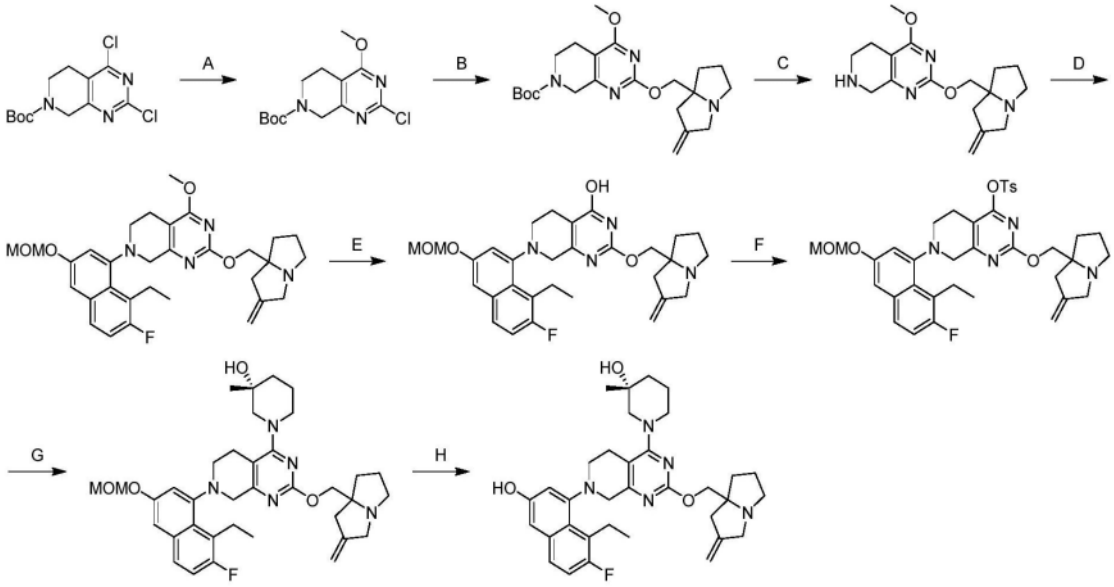
[1048] 根据实例582合成。标题化合物呈白色固体;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.50(ddd,J=1.2,6.0,8.8Hz,1H),7.18-7.10(m,1H),7.02-6.93(m,2H),5.00(br dd,J=2.0,4.8Hz,4H),4.65-4.44(m,1H),4.36-4.01(m,5H),3.84-3.69(m,3H),3.63(dd,J=3.6,17.6Hz,1H),3.47-3.37(m,3H),3.26-2.92(m,4H),2.82-2.65(m,3H),2.58-2.49(m,2H),2.30-2.13(m,3H),1.83-1.51(m,3H),1.38-1.24(m,1H),1.12(dt,J=4.8,7.2Hz,3H);LCMS

(ESI,M+1):m/z＝612.4。

实例580



(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1049] 步骤A.2-氯-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯:向2,4-二氯-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯(18.0g,1.0当量)在MeOH(100mL)中的溶液中添加NaOMe(21.3g,30%纯度,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(2×120mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝0/1至10/1]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(13.7g,75%产率)。

[1050] 步骤B.4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯:向(6-亚甲基-2,3,5,7-四氢-1H-吡咯嗪-8-基)甲醇(3.10g,1.0当量)和2-氯-4-甲氧基-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯(6.00g,1.0当量)在甲苯(25mL)中的溶液中添加$Pd(OAc)_2$(449mg,0.1当量)、BINAP(2.50g,0.2当量)和Cs_2CO_3(20.0g,3.0当量)。将反应脱气并用N_2吹扫3次。将反应在N_2气氛下在110℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型HPLC[Phenomenex luna C18(250×70mm,10um);流动相:水(FA)-ACN;梯度:10%-35% B,经25min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(226mg,76%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝417.2。

[1051] 步骤C.4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(2.2g,1.0当量)在MeOH(8mL)中的溶液中添加HCl•MeOH(8mL)。将反应在25℃下搅拌3小时。将反应浓缩、用DCM/MeOH=10/1(60mL)稀释、并用氢氧化钠溶液(1N,4×80mL)洗涤。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.35g,81%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=317.1。

[1052] 步骤D.7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.25g,1.0当量)和[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]三氟甲烷磺酸酯(1.51g,1.0当量)在甲苯(11.0mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(362mg,0.1当量)、Xantphos(457mg,0.2当量)和Cs_2CO_3(3.86g,3.0当量)。将反应脱气并用N_2吹扫3次。将反应在N_2气氛下在110℃下搅拌12小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×40mm×15um;流动相:水(FA)-ACN;梯度:35%-65% B,经15min;梯度:30%-60% B,经min]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(178mg,8.1%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=549.3。

[1053] 步骤E.7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(175mg,1.0当量)在DMAc(2.0mL)中的溶液中添加NaSEt(134mg,5.0当量)。将反应在60℃下搅拌1.5小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型HPLC[柱:YMC Triart C18 150×25mm×5um;流动相:水(FA)-ACN;梯度:20%-50% B,经10min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(76mg,38%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=535.3。

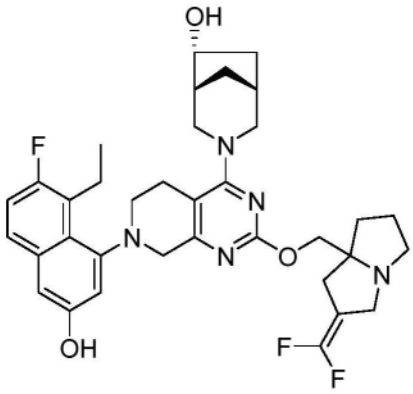
[1054] 步骤F.7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:在0℃下,向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(70.0mg,1.0当量)和TEA(39.7mg,3.0当量)在DCM(1.5mL)中的溶液中添加4-甲苯磺酰氯(37.4mg,1.5当量)和DMAP(3.20mg,0.2当量)。将反应在25℃下搅拌4小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至0/1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(45.0mg,55%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=689.4。

[1055] 步骤G.(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-

7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(30.0mg,1.0当量)和DIEA(28.1mg,5.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加(3R)-3-甲基哌啶-3-醇(6.60mg,1.0当量,HCl)和4Å分子筛(10.0mg)。将反应在80℃下搅拌1小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(20mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=632.3。

[1056] 步骤H.(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(20mg,1.0当量)在MeOH(0.5mL)中的溶液中添加HCl•MeOH(0.5mL)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩、溶解在MeOH(5mL)中、用固体$NaHCO_3$调节至pH=7并过滤。将滤液浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:水(FA)-ACN;梯度:18%-48%B,经10min]纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(4.42mg,24%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.54(s,1H),7.56-7.46(m,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.01-6.93(m,2H),5.08(br s,2H),4.34-4.20(m,2H),4.08(dd,J=4.0,17.6Hz,1H),3.92(br d,J=13.2Hz,1H),3.73-3.61(m,2H),3.55-3.35(m,6H),3.25-3.08(m,3H),2.91-2.68(m,3H),2.55(br d,J=16.0Hz,1H),2.31-1.50(m,9H),1.28-1.19(m,3H),1.12(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=588.3。

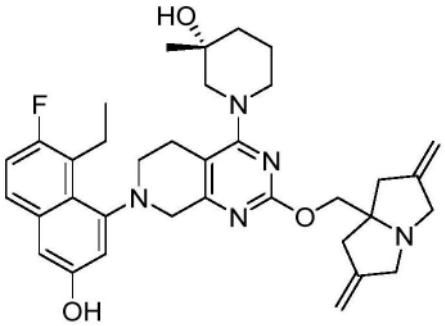
实例581



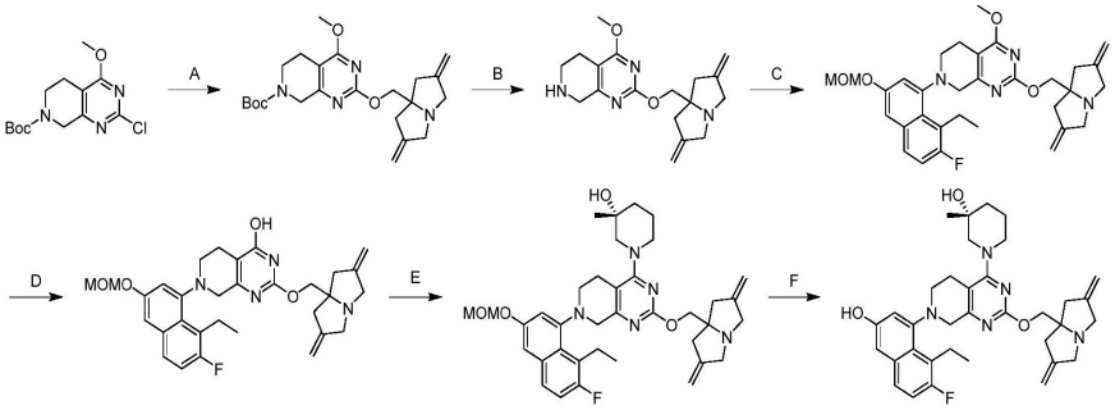
(1R,5R,6R)-3-(2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇

[1057] 根据实例575合成。获得呈白色固体的标题化合物;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.54-7.47(m,1H),7.17-7.10(m,1H),7.00-6.97(m,1H),6.97-6.94(m,1H),4.67-4.43(m,1H),4.39-3.96(m,5H),3.85-3.53(m,3H),3.40(br d,J=13.2Hz,4H),3.14-2.97(m,3H),2.80-2.62(m,3H),2.45(br d,J=15.2Hz,1H),2.30-2.14(m,3H),2.11-1.85(m,4H),1.82-1.53(m,3H),1.33-1.28(m,1H),1.12(dt,J=4.4,7.1Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=636.4。

实例582



(R)-1-(2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1058] 步骤A.2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯:向2-氯-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(4.00g,1.0当量)和(2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(2.65g,1.2当量)在DMF(20mL)和THF(20mL)中的溶液中添加DABCO(1.20g,0.8当量)和Cs_2CO_3(13.0g,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌10小时。将混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(2.40g,37%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=429.3。

[1059] 步骤B.2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(2.40g,1.0当量)在MeOH(10mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(10mL)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物用NaOH水溶液(1N,80mL)稀释并用DCM/MeOH=10/1(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、并浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(1.70g,91%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=329.1。

[1060] 步骤C.2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.70g,1.0当量)和8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基三氟甲烷磺酸酯(2.97g,1.5当量)在甲苯(20mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(474mg,0.1当量)、Xantphos(599mg,0.2当量)和Cs_2CO_3(5.06g,3当量)。将反应脱气并用N_2吹扫3次,并在N_2气氛下在90℃下搅拌12

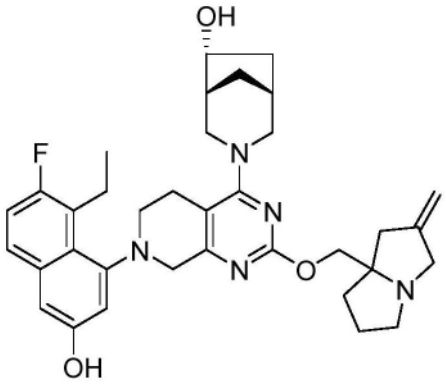
小时。将混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用反相HPLC[0.1% FA条件]纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(145mg,5%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=561.3。

[1061] 步骤D.2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:向2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(130mg,1.0当量)在DMAc(3mL)中的溶液中添加NaSEt(97.5mg,5.0当量)。将反应在60℃下搅拌1小时。将混合物用水(30mL)稀释并用DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型TLC[SiO_2,DCM/MeOH=10/1]纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(80.0mg,58%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=547.4。

[1062] 步骤E.(R)-1-(2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(35.0mg,1当量)在DMSO(0.4mL)中的溶液中添加TEA(32.4mg,5.0当量)和PyBOP(50.0mg,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌20分钟,并添加(R)-3-甲基哌啶-3-醇(14.6mg,1.5当量,HCl)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型TLC[SiO_2,DCM/MeOH=10/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(42.0mg,98%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=644.4。

[1063] 步骤F.(R)-1-(2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(40.0mg,1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(2mL)。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物浓缩、溶解在MeOH(2mL)中、用固体$NaHCO_3$调节至pH=7并过滤。将滤液浓缩并用制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;梯度:56%-86% B,经9分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(11.9mg,31%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(ddd,J=1.2,6.0,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.99(dd,J=2.4,4.0Hz,1H),6.97-6.94(m,1H),5.00(br d,J=4.4Hz,4H),4.22-4.13(m,2H),4.08(dd,J=4.0,18.0Hz,1H),3.94-3.55(m,5H),3.54-3.33(m,6H),3.30-3.28(m,1H),3.19-3.12(m,2H),2.84-2.63(m,3H),2.54(br d,J=16.0Hz,2H),2.16-1.80(m,1H),1.79-1.56(m,3H),1.28-1.18(m,3H),1.12(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=600.4。

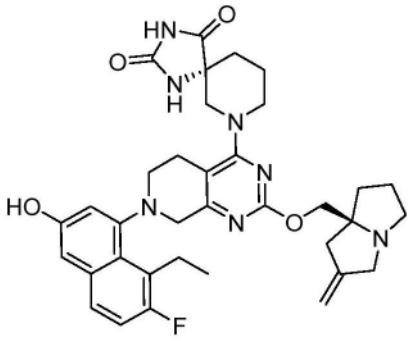
实例583



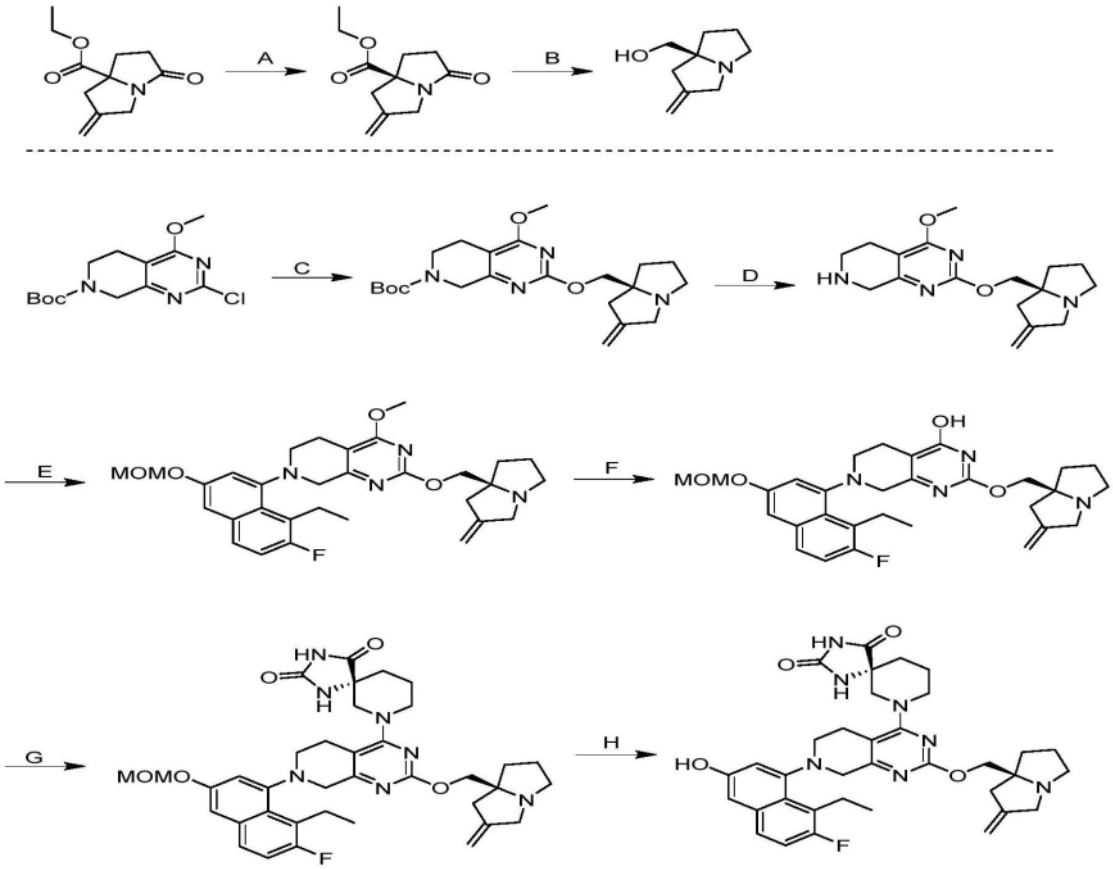
(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇

[1064] 根据实例580合成。获得呈灰白色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.55(s,1H),7.53-7.48(m,1H),7.16-7.11(m,1H),7.04-6.88(m,2H),5.06(br s,2H),4.65-4.50(m,1H),4.35-4.16(m,4H),4.07(br dd,J=4.8,18.0Hz,1H),3.95-3.76(m,2H),3.63(br d,J=18.0Hz,1H),3.51-3.35(m,5H),3.15-2.95(m,3H),2.89-2.68(m,3H),2.52(br d,J=15.6Hz,1H),2.29-2.15(m,4H),2.04-1.85(m,3H),1.79-1.69(m,2H),1.59-1.28(m,1H),1.14-1.09(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=600.5。

实例584



(R)-7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



[1065] 步骤A.(S)-2-亚甲基-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯:将20g的外消旋2-亚甲基-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯用SFC[柱:DAICEL CHIRALPAK AS,250×30mm,10μm;A:CO_2,B:i-PrOH(0.1% NH_3H_2O),B%:25%,3.3min]分离,以得到呈黄色油状物的标题化合物(9.27g,41%产率);SFC:>99%ee,柱:Chiralpak AS-3 50×4.6mm I.D.,3μm,流动相:在CO_2中5%-40% IPA(0.05% DEA),流速:3mL/min,检测器:220nm,t_R:1.483min。

[1066] 步骤B.(S)-(2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇:在0℃下,在N_2下,向(S)-2-亚甲基-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(6.77g,1.0当量)在THF(70mL)中的溶液中滴加DIBAL-H(1M,323mL,10当量)。将反应在0℃下搅拌2小时。在N_2下,在0℃下,将混合物用水(12.9mL)、15% NaOH(12.9mL)和水(32.4mL)淬灭。将混合物在室温下搅拌15分钟并过滤。将滤液经无水硫酸钠干燥、浓缩并用色谱法(Al_2O_3,石油醚/乙酸乙酯1/1至乙酸乙酯/甲醇20/1)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(2.83g,51%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d1)δ4.94-4.84(m,2H),3.62(br d,J=14.8Hz,1H),3.32-3.20(m,3H),3.11-3.03(m,1H),3.03-2.83(m,1H),2.70-2.60(m,1H),2.50-2.40(m,1H),2.36-2.28(m,1H),1.95-1.83(m,2H),1.82-1.73(m,2H)。

[1067] 步骤C.(S)-4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯:向2-氯-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(5g,1当量)和(S)-(2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(2.56g,1当量)在甲苯(75mL)中的混合物中添加$Pd(OAc)_2$(374mg,0.1当量)、BINAP(1.04g,0.1当量)和Cs_2CO_3(13.6g,2.5当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在110℃下搅拌2

小时。将混合物过滤,浓缩,并用硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯3/1至1/1)纯化、随后用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(4.5g,61%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=417.2。

[1068] 步骤D.(S)-4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向(S)-4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(5.85g,1当量)在MeCN(26mL)中的溶液中添加HCl•MeOH(4M,52.7mL,15当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。浓缩混合物。在冰水浴下滴加15% NaOH水溶液(30mL)。将混合物用乙酸乙酯(6×80mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(4.3g,94%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d1)δ4.91(s,2H),4.09-4.01(m,2H),3.96(s,3H),3.86(s,2H),3.73-3.65(m,1H),3.26(br d,J=14.0Hz,1H),3.18-3.12(m,1H),3.12-3.03(m,2H),2.76(br d,J=15.6Hz,1H),2.68-2.59(m,1H),2.51(t,J=5.6Hz,2H),2.36(br d,J=15.6Hz,1H),2.19-2.09(m,1H),1.96-1.83(m,2H),1.79-1.75(m,2H)。

[1069] 步骤E.(S)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向(S)-4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(0.2g,1当量)和8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基三氟甲烷磺酸酯(314mg,1.3当量)在二噁烷(5mL)中的混合物中添加1,3-双[2,6-双(1-丙基丁基)苯基]-4,5-二氯-2H-咪唑-1-鎓-2-叉;3-氯吡啶;二氯钯(61.5mg,0.1当量)和Cs_2CO_3(515mg,2.5当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在90℃下搅拌12小时。将混合物过滤、浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(0.1g,27%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d1)δ7.59-7.52(m,1H),7.23-7.15(m,2H),7.09-7.03(m,1H),5.30-5.25(m,2H),4.95-4.88(m,2H),4.09-4.06(m,2H),4.03(s,3H),3.80-3.73(m,1H),3.70(br d,J=14.0Hz,1H),3.55-3.52(m,3H),3.52-3.46(m,1H),3.38-3.29(m,2H),3.29-3.18(m,2H),3.18-3.11(m,1H),2.95-2.83(m,1H),2.82-2.74(m,1H),2.73-2.60(m,2H),2.41-2.33(m,1H),2.22-2.11(m,1H),1.96-1.84(m,2H),1.80-1.69(m,1H),1.67-1.61(m,1H),1.06(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=549.3。

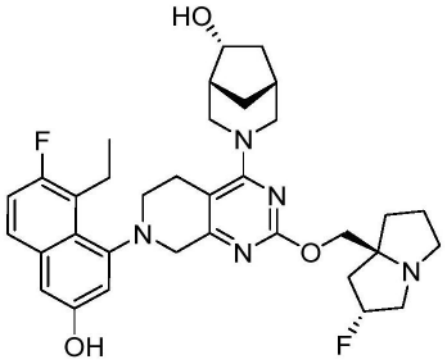
[1070] 步骤F.(S)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:向(S)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(300mg,1当量)在DMF(3mL)中的溶液中添加NaSEt(184mg,4当量)。将反应在60℃下搅拌1小时。将混合物用水(6mL)稀释并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩、并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(225mg,75%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=535.2。

[1071] 步骤G.(R)-7-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((S)-2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向(S)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇

(235mg,1当量)在DMSO(2.35mL)中的溶液中添加TEA(133mg,3当量)和PyBOP(343mg,1.5当量)。将混合物在25℃下搅拌20分钟,并然后添加(R)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(97mg,1.3当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物过滤并用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(290mg,86%产率)。

[1072] 步骤H.(R)-7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:在5℃下,向(R)-7-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((S)-2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(250mg,1当量)在MeOH(0.9mL)中的溶液中滴加HCl·MeOH(4M,1.82mL,20当量)。将反应在5℃下搅拌0.5小时。将混合物在室温下浓缩。在冰水浴下将残余物溶解在MeOH(3mL)中、用固体$NaHCO_3$中和、并过滤。将滤液通过反相快速色谱法[C18,0.05%NH_3·H_2O条件]纯化以得到93mg的粗产物。将30mg的粗产物通过制备型HPLC[Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3);B:ACN,B%:42%-72%,经9min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(7.51mg,9.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.58-7.48(m,1H),7.16(t,J=9.6Hz,1H),7.06-6.95(m,2H),5.01-4.94(m,2H),4.24-4.10(m,4H),4.08-3.90(m,1H),3.77-3.60(m,2H),3.57-3.34(m,5H),3.26-2.99(m,4H),2.87-2.64(m,3H),2.43(br d,J=15.6Hz,1H),2.20-2.07(m,2H),2.06-1.76(m,6H),1.17-1.08(m,3H);LCMS(ESI+1):m/z=642.2。

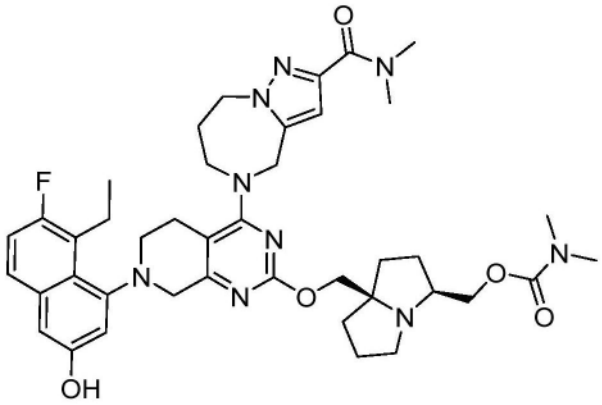
实例585B



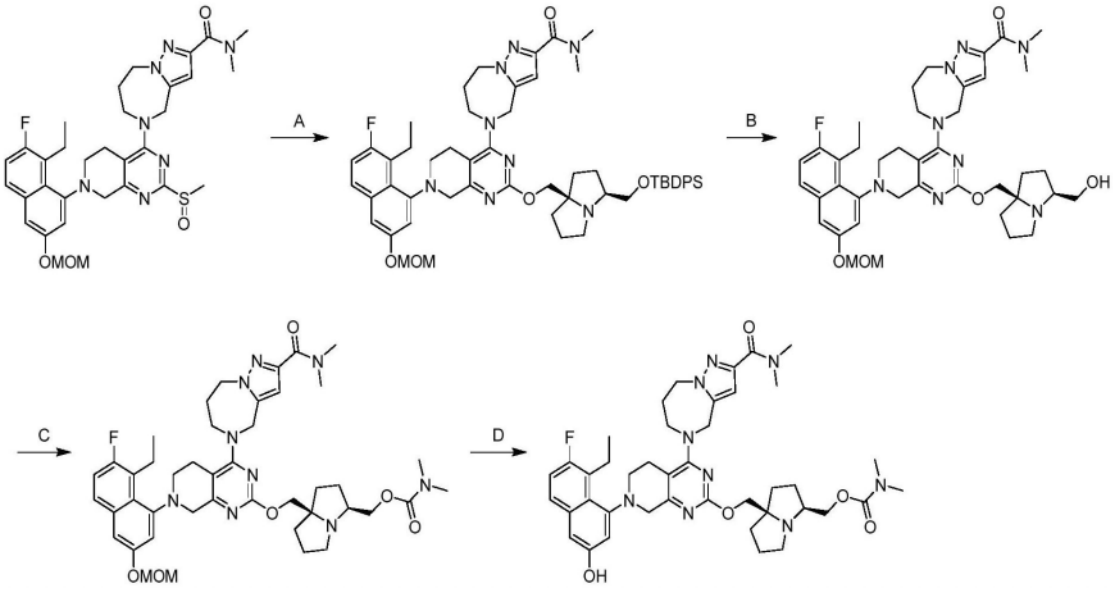
(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇

[1073] 根据实例248合成。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.56-7.45(m,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.03-6.91(m,2H),5.55-5.32(m,1H),4.69-4.51(m,1H),4.42-3.81(m,4H),4.07(br dd,J=3.6,17.6Hz,1H),3.69-3.52(m,4H),3.51-3.33(m,4H),3.29-3.10(m,3H),3.10-2.70(m,2H),2.57-2.36(m,2H),2.32-2.11(m,6H),2.08-1.98(m,1H),1.82-1.68(m,2H),1.62-1.22(m,1H),1.11(q,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=606.3。

实例586



((3S,7aR)-7a-(((4-(2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯



[1074] 步骤A.5-(2-(((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在0℃下,向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(800mg,1.0当量)和((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(515mg,1.0当量)在THF(20mL)中的溶液中分批添加t-BuONa(363mg,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物用冰水(w/w=1/1,10mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤、用硫酸钠干燥、过滤、浓缩并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.45g,36%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=981.5。

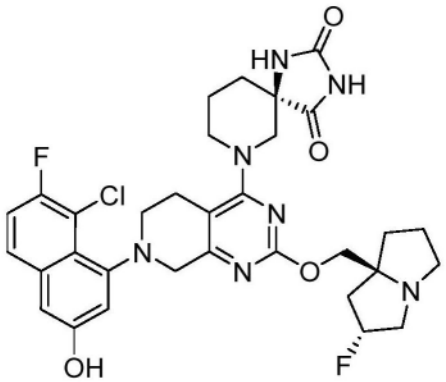
[1075] 步骤B.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((3S,7aR)-3-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向5-(2-(((3S,7aR)-3-

(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(400mg,1.0当量)在DMF(5mL)中的溶液中添加CsF(929mg,15.0当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用乙酸乙酯(3×20mL)淬灭。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤、浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:17%-47%,10min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,33%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=743.4。

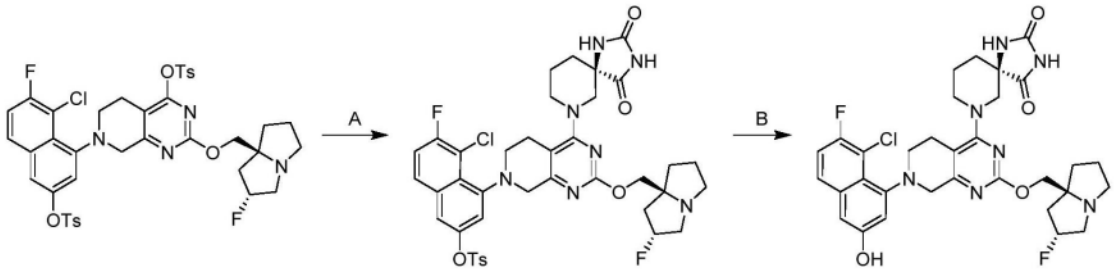
[1076] 步骤C.((3S,7aR)-7a-(((4-(2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:在0℃下,向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((3S,7aR)-3-(羟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(80.0mg,1.0当量)和N,N-二甲基氨基甲酰氯(34.7mg,3.0当量)在THF(1mL)中的溶液中分批添加NaH(21.5mg,60%纯度,5.0当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物用冰水(w/w=1/1,10mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(80.0mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=814.4。

[1077] 步骤D.((3S,7aR)-7a-(((4-(2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:将((3S,7aR)-7a-(((4-(2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯(80.0mg,1.0当量)在HCl·MeOH(1mL)中的混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:15%-45%,10min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(45.5mg,FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.55(br s,1H),7.53(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.16(t,J=9.2Hz,1H),6.99(s,2H),6.62(s,1H),5.06-4.95(m,1H),4.87-4.82(m,1H),4.70-4.49(m,3H),4.26-4.15(m,4H),4.15-3.99(m,3H),3.69(br d,J=17.6Hz,1H),3.55(br d,J=10.4Hz,1H),3.40(br d,J=7.2Hz,2H),3.31-3.14(m,4H),3.09(s,4H),2.96-2.84(m,6H),2.74(br d,J=14.0Hz,1H),2.38-2.20(m,2H),2.16-1.74(m,9H),1.13(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=770.3。

实例587



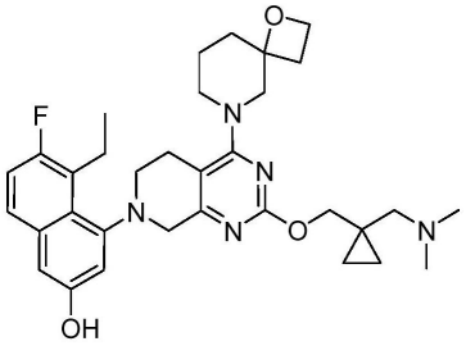
(R)-7-(7-(8-氯-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



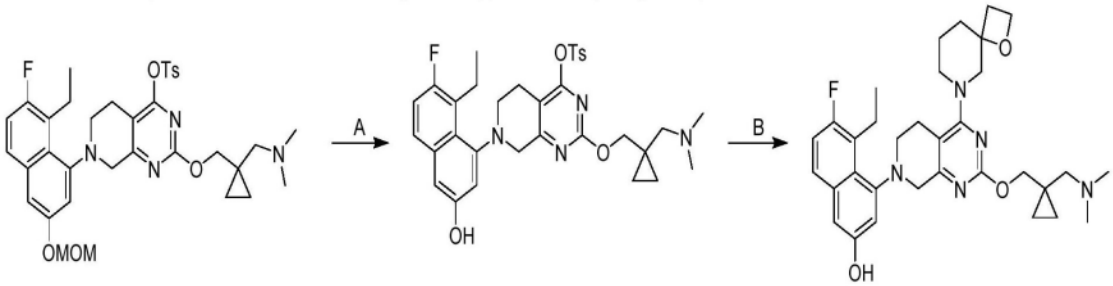
[1078] 步骤A.5-氯-4-(4-((R)-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-6-氟萘-2-基4-甲基苯磺酸酯:向5-氯-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(甲苯磺酰氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-基4-甲基苯磺酸酯(40.0mg,1.0当量)和(5R)-1,3,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(25.0mg,3.0当量)在DMF(1.0mL)中的溶液中添加DIEA(31.9mg,5.0当量)。将混合物在60℃下搅拌2小时。将混合物过滤并用制备型TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物;LCMS(ESI,M+1):m/z=808.4。

[1079] 步骤B.(R)-7-(7-(8-氯-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向5-氯-4-(4-((R)-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-6-氟萘-2-基4-甲基苯磺酸酯(10.0mg,1.0当量)在MeOH(1.0mL)中的溶液中添加NaOH(9.90mg,20当量)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释并用盐水(5×2mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩并用制备型HPLC[柱:3_Phenomenex Luna C18 75×30mm×3um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:18%-38%,8min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(FA盐)。1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.49(br s,1H),7.63(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.32-7.23(m,1H),7.04-6.86(m,2H),5.52-5.33(m,1H),4.39-4.23(m,3H),4.20-3.93(m,2H),3.82-3.48(m,5H),3.40(br dd,J=5.4,13.2Hz,2H),3.24-2.98(m,3H),2.81-2.59(m,1H),2.37-1.74(m,8H);LCMS(ESI,M+1):m/z=654.4。

实例588



4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

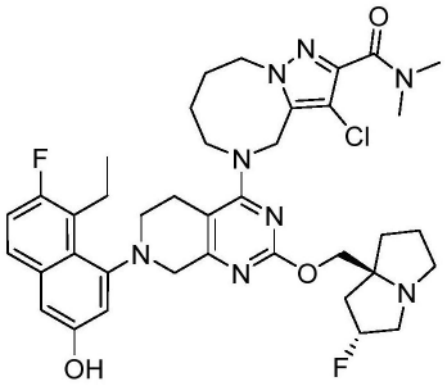


[1080] 步骤A.2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:向2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(50.0mg,1.0当量)在DCM(0.5mL)中的溶液中添加TFA(129mg,15当量)。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物用$NH_3 \cdot H_2O$(1mL)、H_2O(5mL)淬灭,并用DCM(3mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥、过滤、在减压下浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:25%-55%,10min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(12.0mg,26%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.69-8.38(m,1H),7.53(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.17(t,J=9.2Hz,1H),7.03-6.95(m,2H),4.72-4.51(m,4H),4.31-4.21(m,2H),4.21-3.93(m,2H),3.84-3.61(m,2H),3.60-3.43(m,3H),3.28-2.98(m,3H),2.87-2.65(m,3H),2.54(br d,J=9.6Hz,6H),2.49-2.13(m,3H),2.04-1.95(m,1H),1.89-1.57(m,2H),1.23-1.05(m,3H),0.77(br d,J=2.8Hz,2H),0.66-0.53(m,2H);^{19}F NMR(376MHz,甲醇-d_4)δ=-123.06(br d,J=14.3Hz,1F);LCMS(ESI,M+1):m/z=621.4。

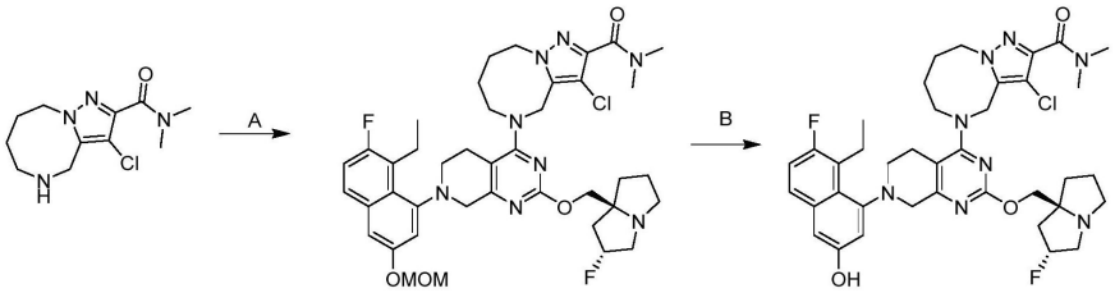
[1081] 步骤B.4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚:向2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(10.0mg,1.0当量)和1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷(8.32mg,3.0当量,0.5草酸盐)在DMF(0.5mL)中的混合物中添加DIEA(6.25mg,3.0当量)和4Å分子筛(10mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:16%-46%,10min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(6.00mg,FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.69-8.38(m,1H),7.53(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.17(t,J=9.2Hz,1H),7.03-6.95(m,2H),

4.72-4.51(m,4H),4.31-4.21(m,2H),4.21-3.93(m,2H),3.84-3.61(m,2H),3.60-3.43(m,3H),3.28-2.98(m,3H),2.87-2.65(m,3H),2.54(br d,J＝9.6Hz,6H),2.49-2.13(m,3H),2.04-1.95(m,1H),1.89-1.57(m,2H),1.23-1.05(m,3H),0.77(br d,J＝2.8Hz,2H),0.66-0.53(m,2H);^{19}F NMR(376MHz,甲醇-d_4)δ＝-123.06(br d,J＝14.3Hz,1F);LCMS(ESI,M+1):m/z＝576.4。

实例589



3-氯-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2-甲酰胺

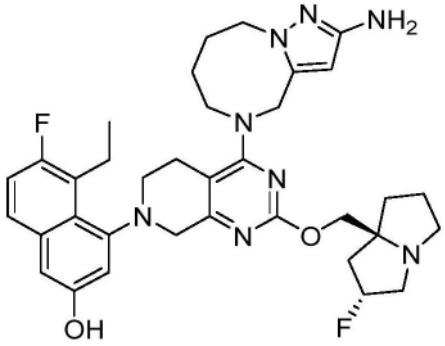


[1082] 步骤A.3-氯-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2-甲酰胺:在25℃下,向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(150mg,1.0当量)和3-氯-N,N-二甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2-甲酰胺(160mg,2.0当量,TFA盐)在DMF(1.5mL)中的溶液中添加DIEA(140mg,5.0当量)。将反应在80℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并通过反相柱色谱法(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:22%-55%,10min)纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(110mg,65%产率)。

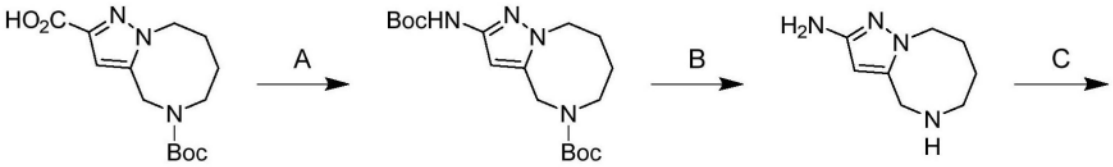
[1083] 步骤B.3-氯-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2-甲酰胺:向3-氯-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂

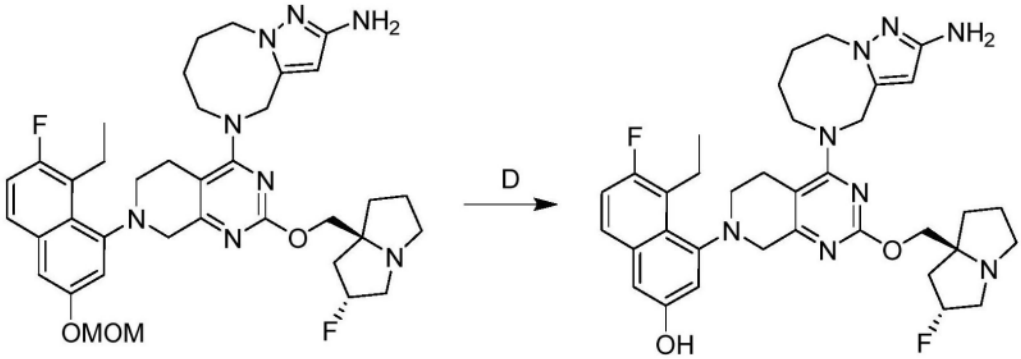
辛-2-甲酰胺(60.0mg,1.0当量)在MeOH(0.5mL)中的溶液中添加HCl•MeOH(4M,1mL,52.0当量)。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相柱色谱法(柱:Waters Xbridge 150*25mm*5um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:46%-76%,8min)纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(30.0mg,53%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=1.07-1.16(m,3H)1.82(br dd,J=12.4,11.2Hz,2H)1.87-2.05(m,6H)2.06-2.28(m,2H)2.68(br d,J=14.6Hz,1H)2.91-3.03(m,1H)3.08-3.14(m,7H)3.16-3.22(m,3H)3.23-3.28(m,1H)3.35-3.54(m,4H)3.60-3.77(m,2H)3.84-4.14(m,4H)4.34(br d,J=3.6Hz,2H)4.92(br s,1H)5.16-5.35(m,1H)6.91-7.02(m,2H)7.10(s,1H)7.51(dd,J=9.0,6.0Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=735.3。

实例590



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





[1084] 步骤A.2-((叔丁氧基羰基)氨基)-6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-5(4H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-2-甲酸(500mg,1.0当量)、4Å分子筛(300mg)和TEA(514mg,3.0当量)在甲苯(5.0mL)中的混合物中添加DPPA(699mg,1.5当量)和t-BuOH(3.76g,30当量)。将反应在N_2气氛下在110℃下搅拌5小时。将混合物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤、经Na_2SO_4干燥、浓缩、并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/

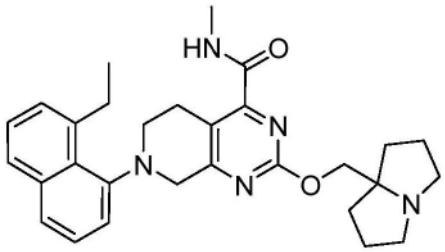
1至2/1)纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(460mg,73%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.37(s,1H),4.53(br d,J=16.8Hz,2H),4.22-4.05(m,2H),3.43-3.15(m,2H),1.89-1.75(m,2H),1.66-1.59(m,2H),1.57-1.42(m,18H);LCMS(ESI,M+1):m/z=367.1。

[1085] 步骤B.4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-2-胺:将2-((叔丁氧基羰基)氨基)-6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-5(4H)-甲酸叔丁酯(460mg,1.0当量)在HCl·MeOH(4.6mL)中的溶液在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩以得到呈灰白色固体的标题化合物(317mg,粗品,HCl盐)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.59(br s,2H),6.33(s,1H),4.40-4.33(m,4H),2.88(br s,2H),1.95-1.43(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=167.1。

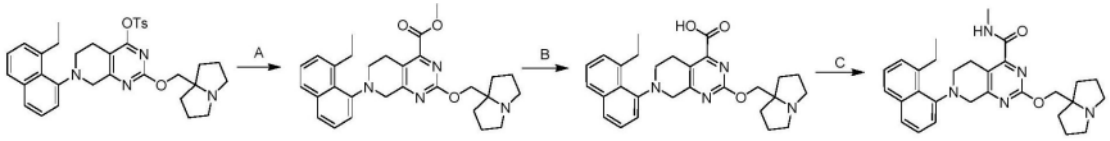
[1086] 步骤C.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-2-胺:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(200mg,1.0当量)和DIEA(186mg,5.0当量)在DMF(2mL)中的溶液中添加4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-2-胺(117mg,2.0当量,HCl盐)和4Å分子筛(30mg)。将反应在40℃下搅拌20小时。将混合物过滤、用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×5mL)洗涤、经Na_2SO_4干燥、浓缩并通过反相快速(0.1% FA条件)纯化,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(90mg,38%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=689.4。

[1087] 步骤D.4-(4-(2-氨基-6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-5(4H)-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚:在0℃下,向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-2-胺(90.0mg,1.0当量)在MeOH(0.3mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,0.6mL,18当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物在0℃下用冰冷的饱和$NaHCO_3$溶液(5.00mL)逐滴淬灭并用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥、浓缩并通过反相HPLC(柱:Welch Ultimate C18 150×25mm×5um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:15%-45%,10min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(37.2mg,40.1%产率,HCOOH盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.15(t,J=9.6Hz,1H),6.97(s,2H),5.52(s,1H),5.49-5.28(m,1H),4.82-4.76(m,2H),4.32-4.04(m,5H),3.91-3.80(m,1H),3.76-3.69(m,1H),3.68-3.60(m,1H),3.59-3.44(m,4H),3.43-3.36(m,2H),3.25-3.09(m,3H),2.77-2.63(m,1H),2.50-2.29(m,2H),2.25-2.07(m,3H),2.02-1.81(m,3H),1.78-1.61(m,2H),1.11(t,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=645.3。

实例591



7-(8-乙基萘-1-基)-N-甲基-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺

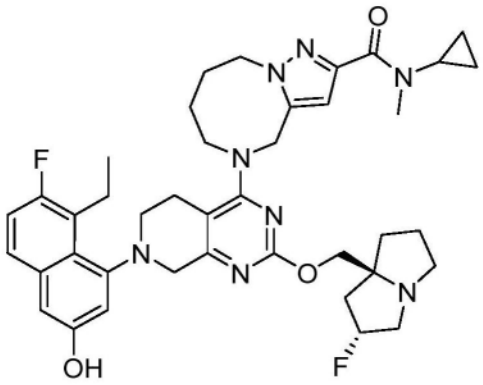


[1088] 步骤A.7-(8-乙基萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酸甲酯:向7-(8-乙基萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(300mg,1.0当量)、1,3-双(二苯基膦基)丙烷(41.3mg,0.2当量)和TEA(152mg,3.0当量)在MeOH(3mL)和DMF(3mL)中的混合物中添加$Pd(OAc)_2$(11.2mg,0.1当量)。将反应在CO(50Psi)下在80℃下搅拌24小时。将混合物浓缩并用水(30mL)稀释。然后将其用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(240mg,粗品)。

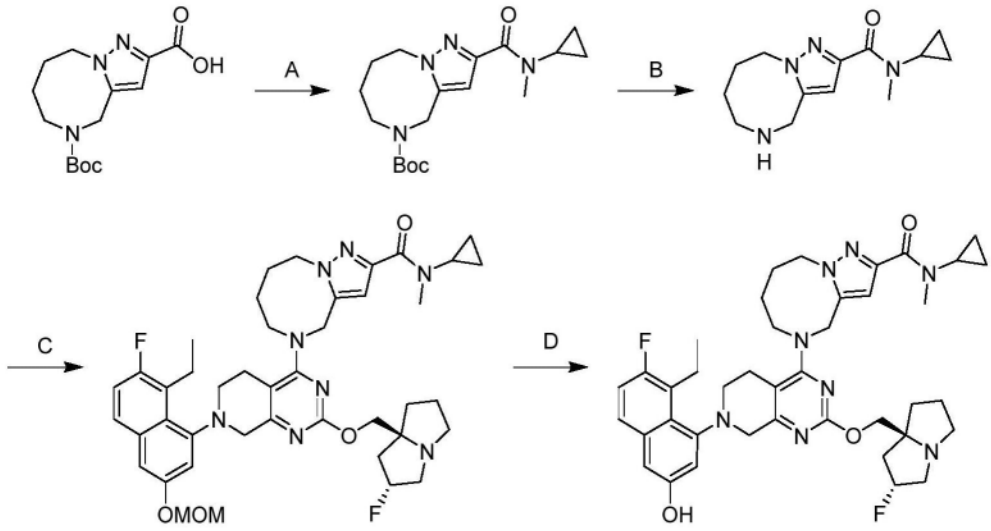
[1089] 步骤B.7-(8-乙基萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酸:向7-(8-乙基萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酸甲酯(200mg,1.0当量)在THF(1mL)和H_2O(0.2mL)中的混合物中添加$LiOH \cdot H_2O$(17.2mg,1.0当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物用水(1mL)稀释并用EtOAc(1mL×2)洗涤。将水性层浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10μm;流动相:[水(0.1% FA)-ACN];B%:26%-56%,10min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(40.0mg,16%产率)。

[1090] 步骤C.7-(8-乙基萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酰胺:向7-(8-乙基萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-甲酸(150mg,1.0当量)、4Å分子筛(200mg)和DIEA(205mg,5.0当量)在DMAc(1mL)中的混合物中添加甲胺(42.9mg,2.0当量,HCl盐)和HATU(241mg,2.0当量)。将反应在25℃下搅拌3小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:YMC Triart C18 150*25mm*5um;流动相:[水(HCl)-ACN];B%:35%-65%,10min];B%:28%-48%,8min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(19.3mg)。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.71(ddd,J=1.2,8.0,11.2Hz,2H),7.48-7.41(m,1H),7.41-7.32(m,2H),7.31-7.25(m,1H),4.69-4.56(m,3H),4.19(dd,J=1.2,17.8Hz,1H),3.92(d,J=17.8Hz,1H),3.72-3.63(m,2H),3.62-3.55(m,1H),3.51-3.36(m,3H),3.30-3.25(m,2H),3.05(dd,J=7.2,13.2Hz,1H),2.97(s,3H),2.39-2.28(m,2H),2.28-2.14(m,4H),2.14-2.06(m,2H),1.08(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=486.3。

实例592



N-环丙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-2-甲酰胺



[1091] 步骤A.2-(环丙基(甲基)氨基甲酰基)-6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-5(4H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-2-甲酸(400mg,1.0当量)和N-甲基环丙胺(218mg,1.5当量)在DCM(4mL)中的混合物中添加HATU(772mg,1.5当量)和TEA(548mg,4.0当量)。将反应在N_2下在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤、经Na_2SO_4干燥、过滤、在减压下浓缩并通过反相快速[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:水(0.1%甲酸)/乙腈)]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(470mg,99%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=349.5。

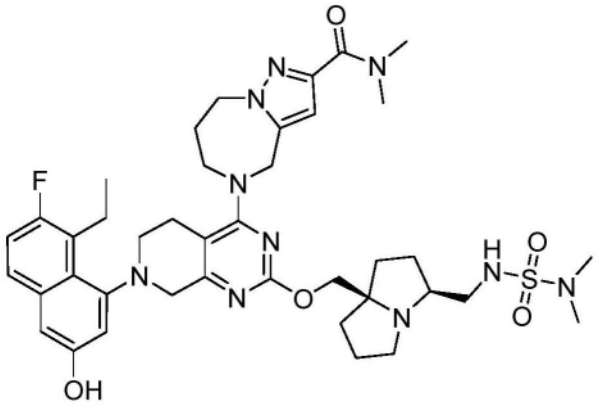
[1092] 步骤B.N-环丙基-N-甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-2-甲酰胺:将2-(环丙基(甲基)氨基甲酰基)-6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-5(4H)-甲酸叔丁酯(470mg,1.0当量)和HCl·MeOH(4M,5mL)的混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩以得到呈白色固体的标题化合物(300mg,89%产率)。

[1093] 步骤C.N-环丙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-2-甲酰胺:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧

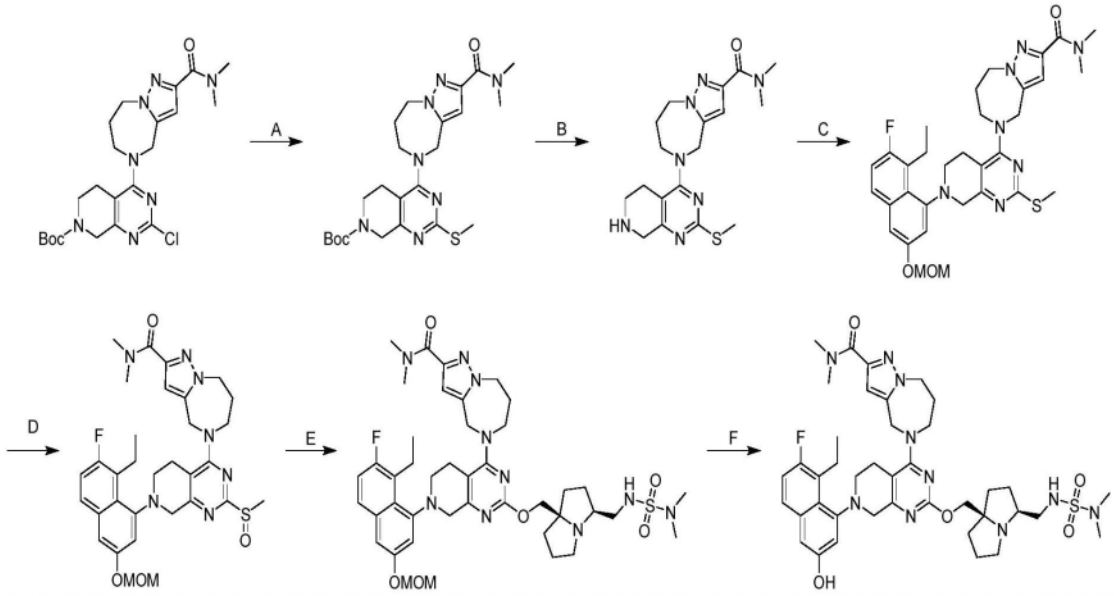
基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(100mg,1.0当量)和N-环丙基-N-甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-2-甲酰胺(53.6mg,1.5当量)在THF(1mL)中的混合物中添加DIEA(93.0mg,5当量)和4Å分子筛(50mg)。将反应在20℃下搅拌6小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:31%-61%,58min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(100mg,87%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=771.5。

[1094] 步骤D.N-环丙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-2-甲酰胺:将N-环丙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮芳辛-2-甲酰胺(100mg,1.0当量)和HCl·MeOH(4M,1mL)的混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:27%-57%,58min)纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(4.4mg)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.52(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),7.01-6.93(m,2H),6.54(s,1H),5.41-5.19(m,1H),5.07-4.93(m,2H),4.54-4.45(m,2H),4.24-3.96(m,4H),3.91-3.82(m,1H),3.79-3.68(m,2H),3.54-3.46(m,1H),3.45-3.35(m,3H),3.19(br d,J=8.4Hz,3H),3.14-3.00(m,5H),2.70(br d,J=12.4Hz,1H),2.38-2.24(m,1H),2.23-2.17(m,1H),2.12-2.06(m,1H),2.04-1.94(m,4H),1.89-1.79(m,2H),1.77-1.64(m,1H),1.16-1.09(m,3H),0.73-0.61(m,2H),0.60-0.38(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=727.4。

实例593



5-(2-(((3S,7aR)-3-(((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



[1095] 步骤A.4-(2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-2-(甲硫基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯:向2-氯-4-(2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(1.70g,1.0当量)在DMF(15mL)中的溶液中添加NaSMe(751mg,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物倒入冰水(w/w=1/1,30mL)中并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(1.70g,98%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=6.52(s,1H),5.75(s,1H),4.94-4.65(m,2H),4.50-4.37(m,2H),4.29(br s,2H),3.89(br s,2H),3.46(br s,2H),3.24(s,3H),2.93(s,3H),2.68(br t,J=4.3Hz,2H),2.42-2.39(m,3H),2.06(br s,2H),1.44(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=488.3。

[1096] 步骤B.N,N-二甲基-5-(2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向4-(2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-2-(甲硫基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(1.70g,1.0当量)在DCM(20mL)中的溶液中添加TFA(17.5g,43.9当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物倒入饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)中并然后用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤并在真空下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(1.20g,89%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=388.0。

[1097] 步骤C.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向N,N-二甲基-5-(2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(1.20g,1.0当量)和[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]三氟甲烷磺酸酯(1.66g,1.4当量)在甲苯(10mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(284mg,0.1当量)、Cs_2CO_3(3.03g,3.0当量)和二环己基-[2-(2,6-二异丙氧基苯基)苯基]磷烷(289mg,0.2当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在90℃下搅拌5小时。将混合物倒入冰水(w/w=1/1,20mL)中并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(35mL)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤、在真空下浓缩并通过快速硅胶色谱法(

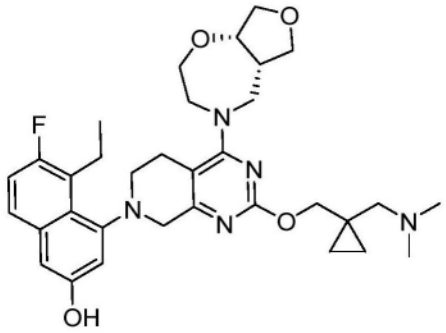
ISCO®;20gSepaFlash®二氧化硅快速柱,0%-100%乙酸乙酯/石油醚梯度和60%-70%乙酸乙酯(10% MeOH)/石油醚梯度(100mL/min)的洗脱液),以得到呈白色固体的标题化合物(630mg,33%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=620.3。

[1098] 步骤D.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在0℃下,向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(630mg,1.0当量)在DCM(7mL)中的溶液中添加m-CPBA(206mg,85%纯度,1.0当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:42%-72%,10min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(250mg,39%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=636.3。

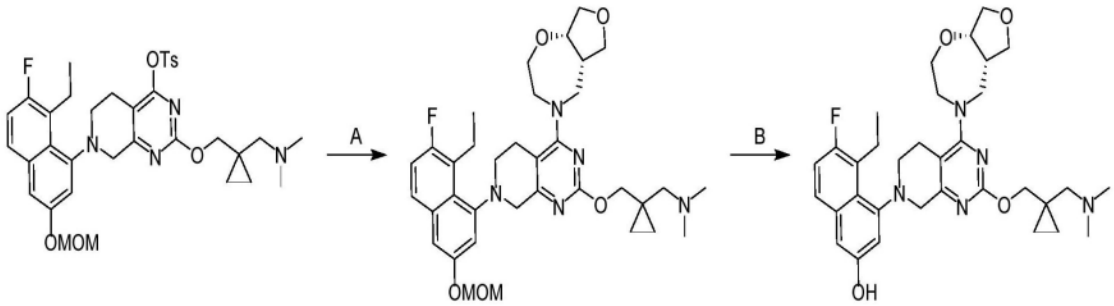
[1099] 步骤E.5-(2-(((3S,7aR)-3-(((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在0℃下,向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(60.0mg,1.0当量)和(3S,8R)-3-[(二甲基氨磺酰基氨基)甲基]-8-(羟基甲基)-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪(30.5mg,1.0当量,FA盐)在THF(1mL)中的混合物中添加t-BuONa(27.2mg,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150*25mm*5um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:61%-91%,8min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(30.0mg,37%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=849.5。

[1100] 步骤F.5-(2-(((3S,7aR)-3-(((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:将5-(2-(((3S,7aR)-3-(((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(10.0mg,1.0当量)在HCl·MeOH(4M,0.5mL)中的混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:18%-48%,10min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(8.50mg)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.53(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.21-7.11(m,1H),6.99(s,2H),6.66-6.59(m,1H),5.07-4.94(m,2H),4.65-4.53(m,2H),4.32-4.15(m,3H),4.14-4.01(m,2H),3.78-3.66(m,1H),3.62-3.49(m,1H),3.46-3.38(m,2H),3.38-3.35(m,3H),3.30-3.13(m,6H),3.10(s,3H),2.86-2.74(m,7H),1.80(br s,6H),1.20-1.04(m,3H);^{19}F NMR(376MHz,甲醇-d_4)δ=-76.91(br s,1F),-122.89(br s,1F);LCMS(ESI,M+1):m/z=805.6。

实例594



4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-((5aS,8aS)-六氢呋喃并[3,4-f][1,4]氧氮杂卓-4(5H)-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

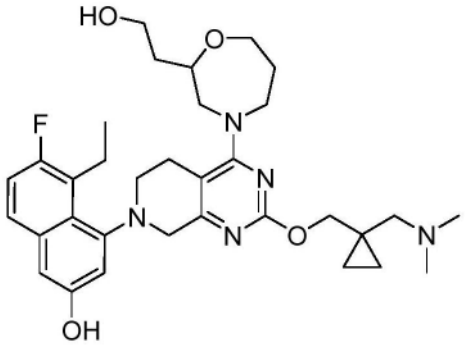


[1101] 步骤A:1-(1-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-((5aS,8aS)-六氢呋喃并[3,4-f][1,4]氧氮杂卓-4(5H)-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺:向2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲苯磺酸酯(10.0mg,1.0当量)和(5aS,8aS)-八氢呋喃并[3,4-f][1,4]氧氮杂卓(4.31mg,2.0当量)在DMF(2mL)中的溶液中添加DIEA(5.83mg,3.0当量)和4Å分子筛(1.94mg,2.58当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物用水(2mL)稀释并用EtOAc(3×2mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤、干燥、过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(9.0mg,94%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=636.4。

[1102] 步骤B:4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-((5aS,8aS)-六氢呋喃并[3,4-f][1,4]氧氮杂卓-4(5H)-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚:向1-(1-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-((5aS,8aS)-六氢呋喃并[3,4-f][1,4]氧氮杂卓-4(5H)-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺(300mg,1.0当量)在DMF或甲醇中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,10当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物用固体$NaHCO_3$调节至pH=8、过滤、浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(FA)-ACN]B%:14%-44%,12min)纯化,以得到呈橙色固体的标题化合物(62.2mg,FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.58-7.50(m,1H),7.16(m,1H)7.04-6.93(m,2H),4.50-4.43(m,2H),4.29-4.21(m,2H),4.18-4.14(m,2H),4.14-4.09(m,1H),4.06-4.01(m,1H),4.00-3.96(m,1H),3.92-3.86(m,1H),3.81-3.74(m,1H),3.72-3.66(m,1H),3.62-3.47(m,3H),3.46-3.37(m,3H),3.29-3.14(m,2H),3.08-2.85(m,3H),2.76-2.64(m,6H),2.58-2.54(m,1H),1.13-1.09(m,3H),0.82(br s,2H),0.71(br s,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=592.3。

实例595至606根据实例594合成。

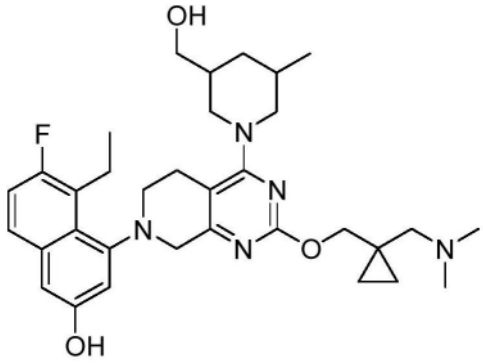
实例595



4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-(2-(2-羟乙基)-1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[1103] 获得呈棕色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.68(br dd,J=2.0,4.5Hz,1H),7.59(br d,J=3.6Hz,1H),7.29-7.17(m,1H),6.98(br d,J=7.2Hz,2H),4.43(br d,J=4.4Hz,1H),4.35-4.20(m,1H),4.15-3.77(m,7H),3.72-3.44(m,5H),3.17-2.92(m,3H),2.75-2.54(m,2H),2.27-1.99(m,10H),1.88-1.76(m,1H),1.58(br d,J=5.6Hz,2H),1.04(br d,J=6.8Hz,3H),0.55(br s,2H),0.34(br s,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=594.4。

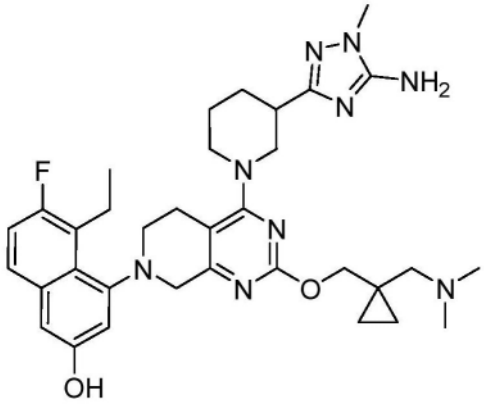
实例596



4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-(3-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[1104] 获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=0.70-0.77(m,2H),0.82-0.87(m,2H),0.94-1.03(m,3H),1.08-1.15(m,3H),1.38-1.57(m,1H),1.60-1.81(m,1H),1.82-1.96(m,1H),1.97-2.16(m,1H),2.38-2.71(m,2H),2.78(s,6H),3.00-3.11(m,2H),3.12-3.27(m,2H),3.34-3.55(m,5H),3.55-3.70(m,2H),3.71-3.86(m,1H),4.00-4.12(m,1H),4.13-4.48(m,3H),6.94-7.02(m,2H),7.15(t,J=9.6Hz,1H),7.52(dd,J=8.8,6.0Hz,1H),8.53(s,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=578.4。

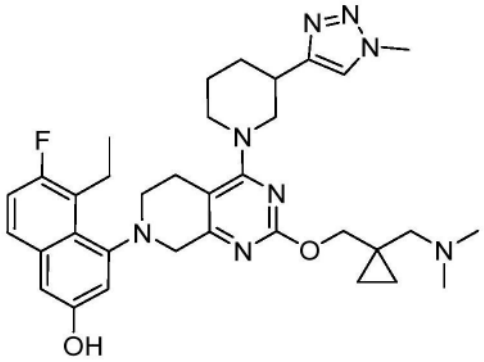
实例597



4-(4-(3-(5-氨基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[1105] 获得呈棕色固体的标题化合物;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.68(br d,J=1.6Hz,1H),7.59(dd,J=6.0,9.0Hz,1H),7.24(t,J=9.6Hz,1H),6.98(s,2H),6.05(br d,J=3.2Hz,1H),4.18(br d,J=12.6Hz,1H),4.08-3.92(m,4H),3.62(br dd,J=10.8,17.2Hz,1H),3.44(d,J=3.2Hz,3H),3.30(s,3H),3.15-2.90(m,4H),2.87-2.58(m,3H),2.17(br t,J=3.4Hz,2H),2.13(s,6H),1.77(br s,3H),1.05(dt,J=2.8,7.2Hz,3H),0.55(br s,2H),0.34(s,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=630.4。

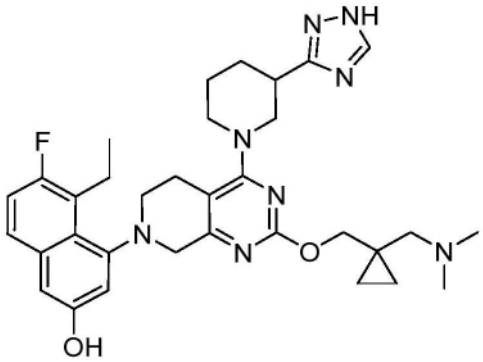
实例598



4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-(3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[1106] 获得呈白色固体的标题化合物。^{1}HNMR(400 MHz,甲醇-d_4)δ=7.68(d,J=10.4 Hz,1H),7.39(dd,J=5.6,8.8 Hz,1H),7.02(t,J=9.2 Hz,1H),6.91-6.86(m,1H),6.85(s,1H),4.21(br d,J=12.4 Hz,1H),4.15-4.04(m,2H),3.97(d,J=2.0 Hz,4H),3.53(br t,J=17.2 Hz,1H),3.41-3.22(m,3H),3.18-3.10(m,1H),3.08-2.79(m,4H),2.60-2.45(m,1H),2.36-2.23(m,2H),2.15(d,J=2.0 Hz,6H),2.11-2.03(m,1H),1.95-1.40(m,4H),1.20-1.10(m,2H),1.06-0.90(m,3H),0.65-0.47(m,2H),0.36(s,2H);^{19}F NMR(376 MHz,甲醇-d_4)δ=-123.02(br s,1F);LCMS(ESI,M+1):m/z=615.5。

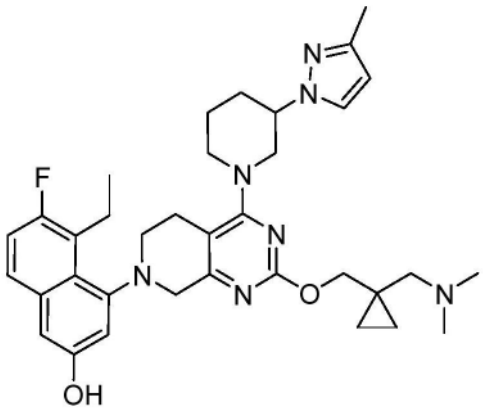
实例599



4-(4-(3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[1107] 获得呈黄色固体的标题化合物;^{1}H NMR(400 MHz,甲醇-d_4)δ=8.21(s,1H),7.50(dd,J=6.0,8.8 Hz,1H),7.14(t,J=9.2 Hz,1H),7.02-6.91(m,2H),4.46-4.31(m,1H),4.28-4.02(m,4H),3.65(br t,J=17.6 Hz,1H),3.53-3.35(m,3H),3.28-2.95(m,5H),2.65(br d,J=11.6 Hz,1H),2.42(s,2H),2.28(s,6H),2.22(br s,1H),1.97-1.89(m,2H),1.81-1.45(m,1H),1.10(brt,J=7.2 Hz,3H),0.66(br s,2H),0.47(s,2H);CMS(ESI,M+1):m/z=601.3。

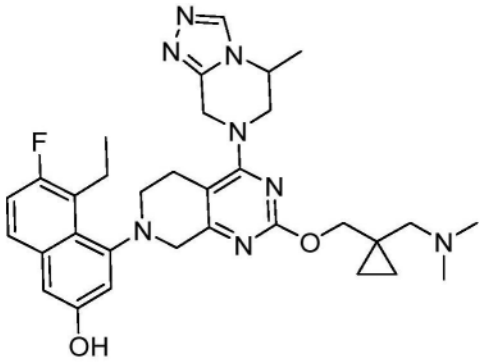
实例600



4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-(3-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[1108] 获得呈白色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400 MHz,甲醇-d_4)δ=8.56(br s,1H),7.63(d,J=2.0 Hz,1H),7.53(dd,J=6.0,9.2 Hz,1H),7.16(t,J=9.2 Hz,1H),7.06-6.96(m,2H),6.11(s,1H),4.76-4.49(m,1H),4.46-4.29(m,2H),4.26-4.21(m,1H),4.20-4.04(m,2H),3.68(br dd,J=10.4,17.2 Hz,1H),3.58-3.35(m,4H),3.31-3.25(m,1H),3.19(br d,J=9.2 Hz,2H),3.07-2.66(m,4H),2.65-2.48(m,6H),2.35-2.23(m,4H),2.22-2.09(m,1H),2.06-1.62(m,2H),1.12(q,J=7.2 Hz,3H),0.78(br d,J=8.4 Hz,2H),0.64(brd,J=7.2 Hz,2H);^{19}F NMR(376 MHz,甲醇-d_4)δ=-123.05(br d,1F);LCMS(ESI,M+1):m/z=614.5。

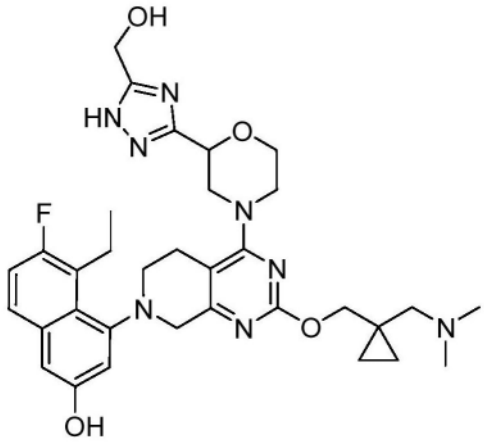
实例601



4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-(5-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[1109] 获得呈黄色固体的标题化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.65(d,J=17.6Hz,1H),7.51(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.15(t,J=9.6Hz,1H),7.06-6.88(m,2H),5.16-4.99(m,1H),4.91(br d,J=16.8Hz,1H),4.78-4.66(m,1H),4.49-4.29(m,1H),4.24-4.15(m,2H),4.15-3.92(m,2H),3.84-3.70(m,1H),3.68-3.45(m,2H),3.41-3.37(m,1H),3.28-3.07(m,2H),2.77(br dd,J=8.8,14.8Hz,1H),2.44-2.35(m,2H),2.28(s,6H),1.60(dd,J=6.8,10.0Hz,3H),1.12(t,J=7.2Hz,3H),0.69-0.58(m,2H),0.52-0.40(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=587.8。

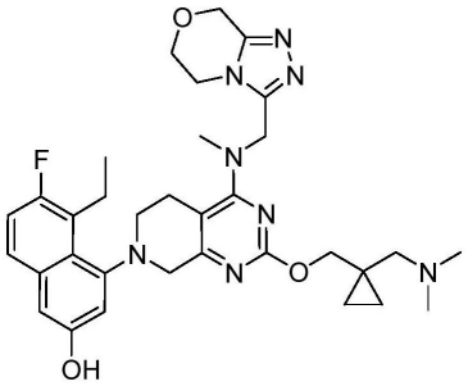
实例602



4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-(2-(5-(羟基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吗啉代)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[1110] 获得呈棕色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=8.53(s,1H),7.52(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),6.99(br d,J=8.4Hz,2H),4.99-4.94(m,1H),4.71(s,3H),4.55-4.19(m,4H),4.12(br d,J=13.2Hz,2H),4.07-3.78(m,2H),3.70(br dd,J=10.8,17.6Hz,1H),3.56-3.50(m,1H),3.48-3.38(m,2H),3.26-3.09(m,2H),3.00(br s,2H),2.74(br s,7H),1.10(dt,J=3.2,7.2Hz,3H),0.84(br d,J=2.8Hz,2H),0.71(br s,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=633.5。

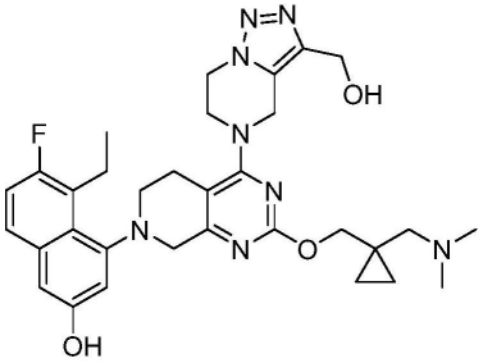
实例603



4-(4-(((5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-3-基)甲基)(甲基)氨基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[1111] 获得呈棕色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400 MHz,甲醇-d4)δ=7.52(dd,J=6.0,9.2 Hz,1H),7.15(t,J=9.2 Hz,1H),7.01-6.93(m,2H),5.07(d,J=16.0 Hz,1H),4.94(s,2H),4.83-4.77(m,2H),4.16(br s,7H),3.68(br d,J=17.6 Hz,1H),3.55-3.48(m,1H),3.45-3.36(m,2H),3.34(s,3H),3.28-3.07(m,2H),2.97(br d,J=1.6 Hz,1H),2.89(br d,J=14.8 Hz,1H),2.72(br s,6H),1.11(t,J=7.2 Hz,3H),0.78(br s,2H),0.69(br s,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=617.6。

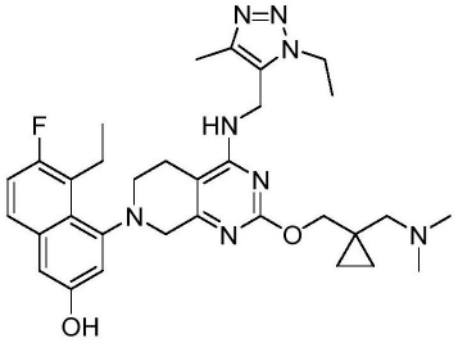
实例604



4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-(3-(羟基甲基)-6,7-二氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[1112] 获得呈粉色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400 MHz,甲醇-d_4)δ=7.52(dd,J=6.0,8.8 Hz,1H),7.15(t,J=9.2 Hz,1H),7.02-6.94(m,2H),5.05-4.90(m,2H),4.65(ddd,J=4.4,8.4,12.8 Hz,2H),4.59-4.44(m,2H),4.38-4.29(m,1H),4.28-4.21(m,2H),4.13(br d,J=18.0 Hz,1H),3.94-3.82(m,1H),3.73(br d,J=18.0 Hz,1H),3.60-3.50(m,1H),3.46-3.34(m,2H),3.27-3.13(m,3H),3.04-2.86(m,2H),2.83-2.76(m,1H),2.72(br s,5H),1.19-1.02(m,3H),0.83(s,2H),0.72(s,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=603.5。

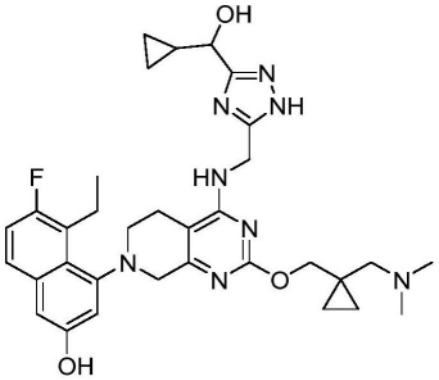
实例605



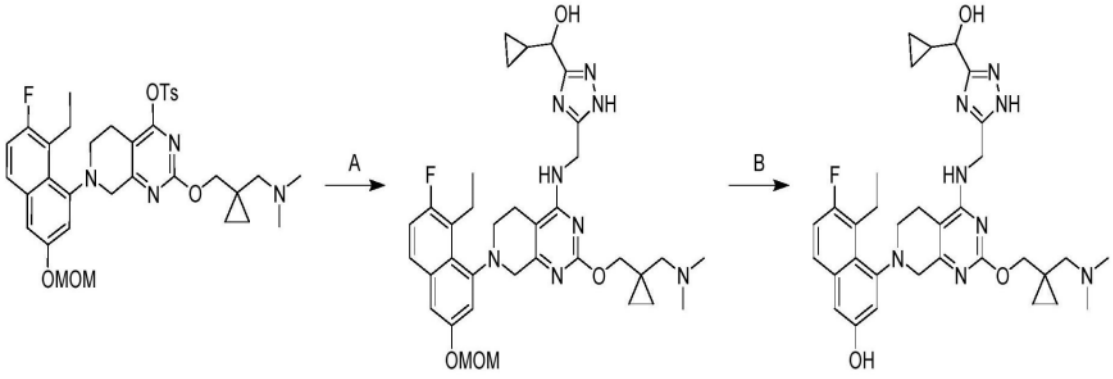
4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-(((1-乙基-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)氨基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[1113] 获得呈棕色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.55(br s,1H),7.51(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.6Hz,1H),7.05-6.92(m,2H),4.92-4.89(m,2H),4.81-4.79(m,3H),4.46(q,J=6.8Hz,2H),4.19-4.10(m,2H),3.95-3.85(m,1H),3.69(br d,J=17.2Hz,1H),3.59-3.46(m,1H),2.90-2.70(m,3H),2.69-2.42(m,7H),2.33(s,3H),1.46(t,J=7.2Hz,3H),1.03(t,J=7.3Hz,3H),0.74(br s,2H),0.63(br d,J=4.8Hz,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=589.5。

实例606



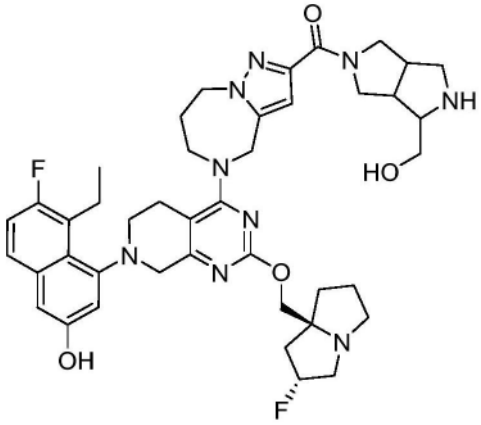
4-(4-(((3-(环丙基(羟基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)氨基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚



[1114] 获得呈棕色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=6.0,9.0Hz,1H),7.18-7.08(m,1H),7.02(d,J=2.4Hz,1H),6.97(d,J=2.4Hz,1H),4.84-4.69(m,5H),4.26-4.13(m,2H),4.12-4.04(m,1H),3.90(br d,J=16.8Hz,1H),3.67(br d,

J＝16.4Hz,1H),3.61-3.52(m,1H),2.96-2.79(m,3H),2.77-2.56(m,7H),1.33(br d,J＝2.8Hz,1H),1.05(t,J＝7.2Hz,3H),0.81-0.73(m,2H),0.68-0.59(m,3H),0.58-0.48(m,2H),0.41(br dd,J＝4.8,9.2Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝617.6。

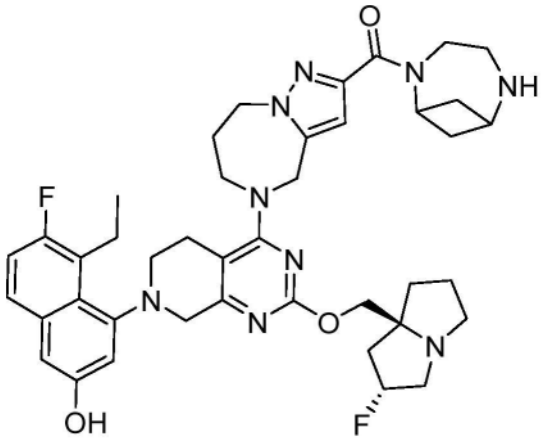
实例607



(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(4-(羟基甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮

[1115] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈FA盐的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝8.51(s,1H),7.53(dd,J＝5.6,8.8Hz,1H),7.16(t,J＝9.2Hz,1H),6.99(s,2H),6.75(br s,1H),5.57-5.18(m,1H),5.12-4.97(m,1H),4.67-4.48(m,2H),4.35-4.12(m,5H),4.07(br d,J＝17.6Hz,2H),3.94-3.67(m,5H),3.65-3.37(m,8H),3.30-3.09(m,5H),3.06-2.85(m,1H),2.82-2.68(m,1H),2.52-2.20(m,4H),2.18-1.88(m,4H),1.13(br t,J＝6.8Hz,3H);^{19}F NMR(377MHz,甲醇-d_4)δ＝-122.91(br s,1F),-173.59(br s,1F);LCMS(ESI,M+1):m/z＝784.2。

实例608

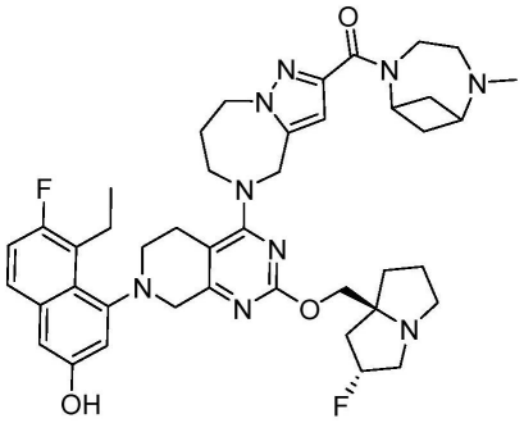


(2,5-二氮杂双环[4.1.1]辛烷-2-基)(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

[1116] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈FA盐的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝8.74-8.22(m,2H),7.61-7.47(m,1H),7.24-7.08(m,1H),

6.99(s,2H),6.53(br d,J＝3.6Hz,1H),5.61-5.29(m,1H),5.25-5.01(m,2H),4.56(br s,3H),4.39-4.18(m,4H),4.18-3.85(m,4H),3.70(br d,J＝17.6Hz,1H),3.64-3.45(m,6H),3.44-3.35(m,2H),3.26-3.14(m,3H),3.07-2.83(m,2H),2.82-2.68(m,1H),2.54-2.22(m,6H),2.19(br s,3H),2.04-1.93(m,1H),1.20-0.94(m,3H);^{19}F NMR(376MHz,甲醇-d_4)δ＝-122.91(br s,1F),-173.77(br d,J＝42.9Hz,1F);LCMS(ESI,M+1):m/z＝754.2。

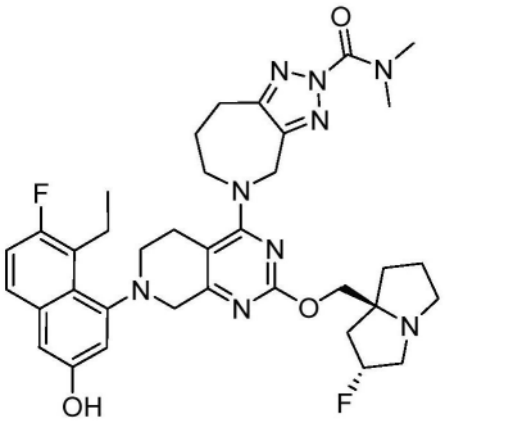
实例609



(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)(5-甲基-2,5-二氮杂双环[4.1.1]辛烷-2-基)甲酮

[1117] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈白色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝8.49(br s,1H),7.51(dd,J＝5.6,9.2Hz,1H),7.14(t,J＝9.2Hz,1H),6.97(s,2H),6.66-6.54(m,1H),5.53-5.32(m,1H),5.02-4.92(m,3H),4.60-4.36(m,3H),4.35-4.24(m,2H),4.23-4.13(m,2H),4.11-4.00(m,2H),3.68(br d,J＝17.6Hz,1H),3.64-3.48(m,5H),3.37(br dd,J＝5.2,7.2Hz,2H),3.27-3.14(m,4H),3.08(br d,J＝1.6Hz,1H),2.68(br d,J＝2.0Hz,3H),2.54-2.46(m,3H),2.44-2.20(m,6H),2.20-2.10(m,2H),2.10-1.97(m,2H),1.09(br t,J＝6.4Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝767.4。

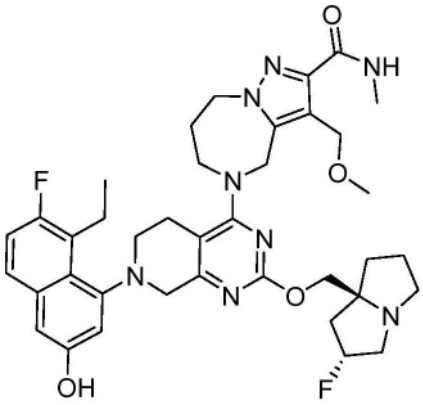
实例610



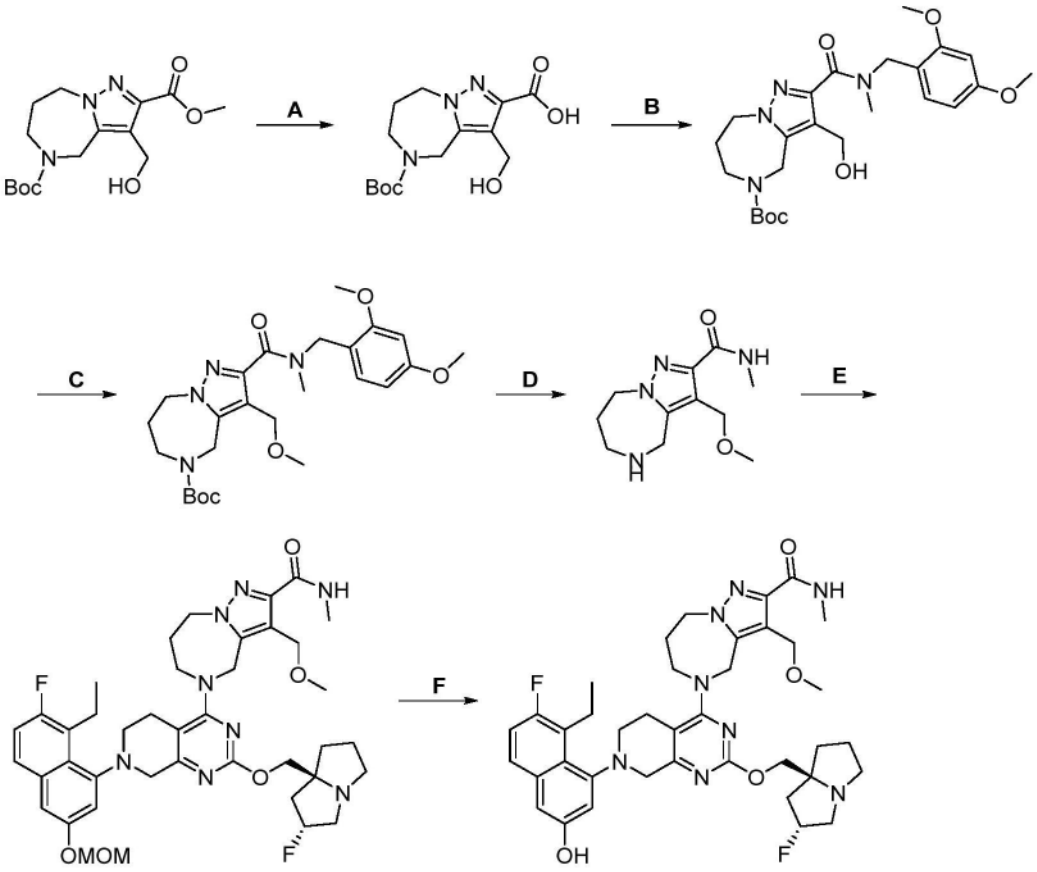
5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,3]三唑并[4,5-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺

[1118] 根据实例248合成。获得呈黄色固体的标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.50(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.02-6.93(m,2H),5.36-5.16(m,1H),5.07(dd,J=6.4,16.0Hz,1H),4.84-4.78(m,1H),4.68-4.53(m,1H),4.32-4.20(m,1H),4.12-3.96(m,4H),3.70-3.62(m,1H),3.56-3.47(m,1H),3.39-3.33(m,2H),3.27-3.21(m,2H),3.21-3.17(m,6H),3.17-3.12(m,2H),3.04-2.94(m,3H),2.72(br d,J=13.6Hz,1H),2.32-2.02(m,4H),2.01-1.80(m,4H),1.14-1.04(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=688.3。

实例611



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-(甲氧基甲基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



[1119] 步骤A.5-(叔丁氧基羰基)-3-(羟基甲基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸:向3-(羟甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5

(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(500mg,1.0当量)在THF(2mL)和H_2O(2mL)中的溶液中添加NaOH(1.23g,20当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物用水(10mL)稀释并在真空下浓缩以除去THF(2mL)。将混合物用HCl(2mL,2M)调节至pH=4,并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩并用反相快速[C18,水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(450mg,90%产率);LCMS(ESI,M73):m/z=237.9

[1120] 步骤B.2-((2,4-二甲氧基苄基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(羟基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-3-(羟基甲基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(100mg,1.0当量)和1-(2,4-二甲氧基苯基)-N-甲基甲胺(175mg,3.0当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加DIEA(415mg,10当量)和HATU(366mg,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤并用反相快速[C18,水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(120mg,78%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=475.3

[1121] 步骤C.2-((2,4-二甲氧基苄基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下,向2-((2,4-二甲氧基苄基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(羟基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(120mg,1.0当量)在THF(0.5mL)中的混合物中添加NaH(101mg,10当量)。将反应在0℃下搅拌0.5h。向混合物中添加MeI(718mg,20当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物用NH_4Cl(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(120mg,粗品),将其不经进一步纯化即用于下一步骤;LCMS(ESI,M+1):m/z=489.4。

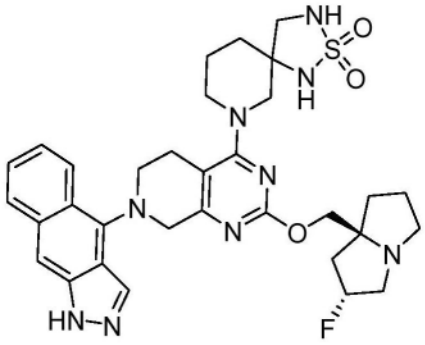
[1122] 步骤D.3-(甲氧基甲基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:将2-((2,4-二甲氧基苄基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(甲氧基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在TFA(1.54g,66当量)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩以得到呈粉色固体的标题化合物(150mg,粗品)。

[1123] 步骤E.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-(甲氧基甲基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(200mg,1.0当量)和3-(甲氧基甲基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(122mg,1.2当量,TFA)在DMF(1mL)中的混合物中添加DIEA(742mg,20当量)和4Å分子筛(10mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并用反相快速[C18,水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(120mg,54%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=761.5。

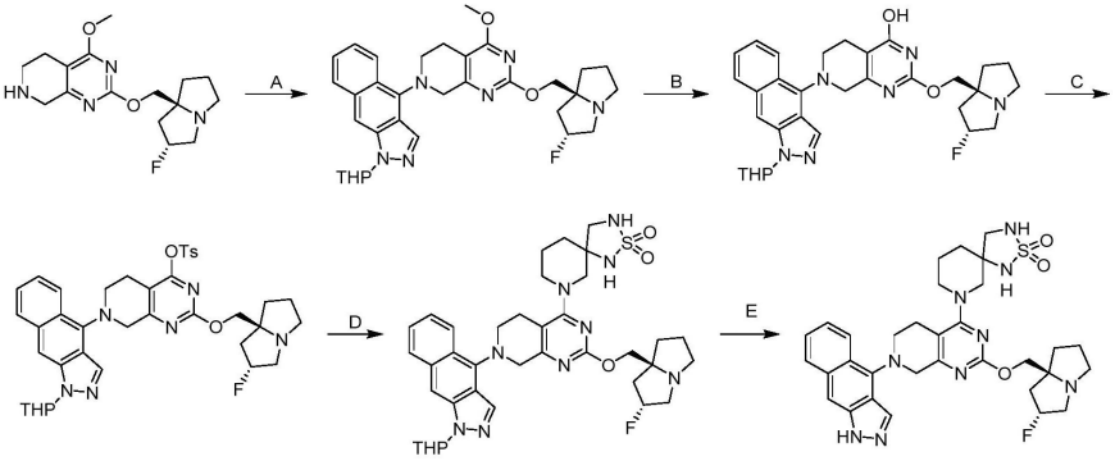
[1124] 步骤F.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-(甲氧基甲基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:将5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-(甲氧基甲基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a]

[1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(100mg,1.0当量)在HCl•MeOH(1mL,30当量)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(3mL)稀释并在真空下浓缩以除去MeOH(1mL)。将混合物用$NaHCO_3$(3mL)调节至pH=7并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex C18150*25mm*10um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:36%-66%,8min)纯化,以得到呈橙色固体的标题化合物(58.7mg,61%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.95(s,2H),5.38-5.16(m,1H),5.00-4.91(m,1H),4.79-4.68(m,3H),4.60-4.38(m,3H),4.14-3.92(m,5H),3.68(br d,J=17.6Hz,1H),3.50-3.36(m,3H),3.28(s,3H),3.17(br s,2H),3.16-3.11(m,2H),2.97(dt,J=5.6,9.2Hz,1H),2.86(s,3H),2.71-2.60(m,1H),2.33-2.10(m,4H),2.09-1.99(m,1H),1.97-1.78(m,3H),1.11(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=717.7。

实例612



7-(7-(1H-苯并[f]吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物



[1125] 步骤A.4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑:向2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.40g,1.0当量)、4-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑(1.44g,1.0当量)和二环己基-[2-(2,6-二异丙氧基苯基)苯基]磷烷(405mg,0.2当量)在甲苯(15mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(4.24g,3.0当量)和$Pd_2(dba)_3$(398mg,0.1当量)。将反应脱气并用氮气

吹扫3次。将混合物在100℃下搅拌5小时。将混合物用H_2O(20mL)稀释并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用反相快速[水(FA 0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.4g,54%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=573.6。

[1126] 步骤B.2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:向EtSH(2.69g,15.5当量)在DMAC(16mL)中的溶液中添加NaH(335mg,60%纯度,3.0当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑(1.60g,1.0当量)在DMAC(4mL)中的溶液添加至上述混合物中。将反应在60℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(30ml)稀释。将混合物用2N HCl调节至pH=5,并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.40g,87%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=559.3。

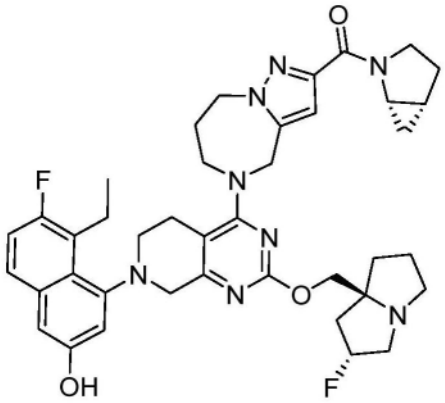
[1127] 步骤C.2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:向2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(1.40g,1.0当量)、DIEA(972mg,3.0当量)和DMAP(30.6mg,0.1当量)在DCM(15mL)中的混合物中添加4-甲苯磺酰氯(549mg,1.15当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用反相快速[水(FA 0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.22g,61%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=713.3。

[1128] 步骤D.7-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(200mg,1.0当量)和2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(80.5mg,1.5当量)在DMF(0.5mL)中的混合物中添加4Å分子筛(5mg)和DIEA(363mg,10.0当量)。将反应在60℃下搅拌4小时。将混合物过滤并用反相快速[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(200mg,93%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=732.2。

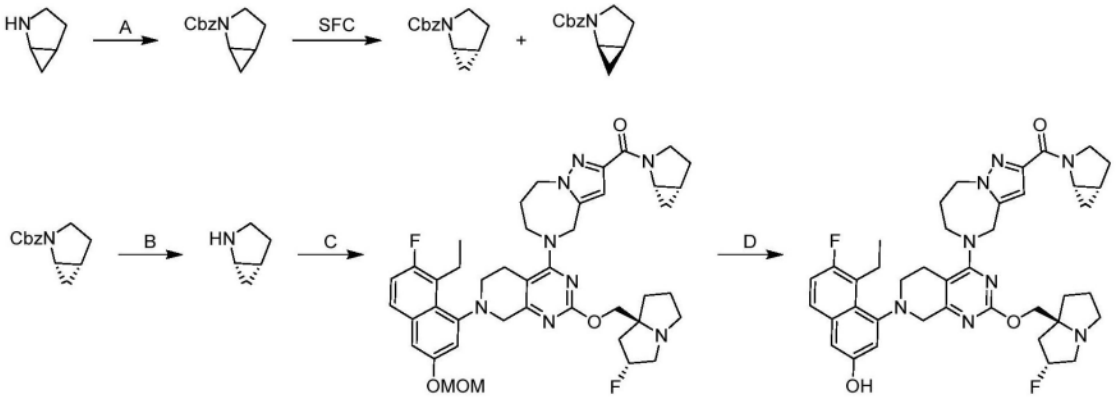
[1129] 步骤E.7-(7-(1H-苯并[f]吲唑-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:将7-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(130mg,1.0当量)在TFA(2.31g,114当量)中的混合物在20℃下搅拌0.5小时。浓缩混合物。将残余物用水(2mL)稀释。将混合物用$NaHCO_3$(3mL)调节pH=7并用DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型HPLC(柱:Waters xbridge 150*25mm 10um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:35%-65%,10min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(4.68mg,4%产率);^1H

NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=13.10(s,1H),8.44(s,1H),8.31(br d,J=8.8Hz,1H),7.97(br d,J=8.4Hz,1H),7.78(s,1H),7.42(br t,J=7.2Hz,1H),7.35-7.28(m,1H),7.18-7.11(m,2H),5.35-5.17(m,1H),4.37(br s,2H),4.00-3.95(m,1H),3.91-3.86(m,1H),3.68(br s,2H),3.12-2.96(m,6H),2.87-2.75(m,2H),2.09(br s,1H),2.06-1.92(m,3H),1.87-1.68(m,8H),1.68-1.47(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=648.1

实例613



((1S,5R)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-基)(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



[1130] 步骤A.2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸苄酯:向2-氮杂双环[3.1.0]己烷(3.00g,1.0当量)在DCM(30.0mL)中的溶液中添加DIEA(14.0g,3.0当量)。将混合物在0℃下搅拌10分钟。添加CbzCl(7.39g,1.2当量)并将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯20/1至5/1)纯化,随后用SFC分离[柱:REGIS(S,S)WHELK-O1(250mm×50mm,10μm);A:CO_2;B,IPA(0.1% NH_3H_2O);B%:35%,经2.8min)]纯化,以得到两种异构体。

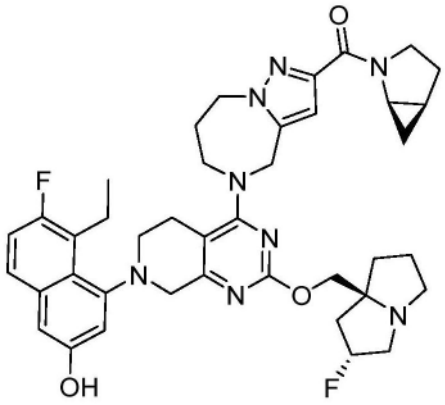
呈黄色油状物的(1S,5R)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸苄酯(2.3g,29%产率);SFC:>99%ee,柱:(S,S)Whelk-O1 50×4.6mm I.D.,3μm,流动相在CO_2中5%-40% MeOH(0.05% DEA),流速:3mL/min,检测器:220nm,t_R:1.355min;^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.44-7.28(m,5H),5.31-5.06(m,2H),3.74(br s,1H),3.60-3.40(m,1H),3.04(br s,1H),2.23-2.06(m,1H),1.99-1.89(m,1H),1.62-1.50(m,1H),0.72(br s,1H),0.60-0.52(m,1H);LCMS(ESI,M-44):m/z=174.3。

呈黄色油状物的(1R,5S)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸苄酯(3.4g,45%产率);SFC:>99%ee,柱:(S,S)Whelk-O1 50×4.6mm I.D.,3μm,流动相在CO_2中5%-40% MeOH(0.05% DEA),流速:3mL/min,检测器:220nm,t_R:1.526min;^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.47-7.28(m,5H),5.31-5.07(m,2H),3.75(br s,1H),3.62-3.40(m,1H),3.05(br s,1H),2.12(br s,1H),2.02-1.90(m,1H),1.64-1.49(m,1H),0.73(br s,1H),0.63-0.49(m,1H)。

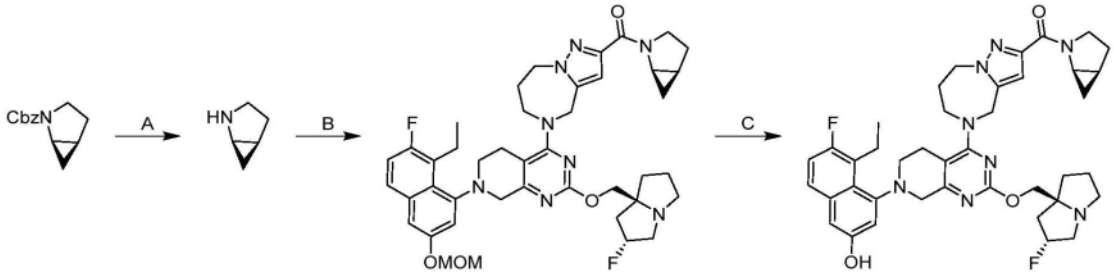
[1131] 步骤B.(1S,5R)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷:在N_2气氛下,向(1S,5R)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸苄酯(100mg,1.0当量)在EtOH(10.0mL)和HCl·二噁烷(0.50mL)中的溶液中添加Pd/C(10mg,10%纯度,1.0当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi)下在20℃下搅拌2小时。将混合物过滤并将滤液在真空下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(65mg,HCl盐);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=3.54(br s,1H),3.34(br s,1H),2.93(br s,1H),2.59(br s,1H),2.25(br s,1H),2.18-1.96(m,1H),1.78(br d,J=2.8Hz,1H),0.96(br s,1H),0.87(br d,J=6.4Hz,1H)。

[1132] 步骤C和D根据实例233(步骤B和C),除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈浅黄色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.71-9.65(m,1H),7.59(dd,J=6.0,9.0Hz,1H),7.24(t,J=9.6Hz,1H),6.99(s,2H),6.63-6.55(m,1H),5.34-5.11(m,1H),5.07-4.94(m,1H),4.82-4.68(m,1H),4.60-4.44(m,2H),4.43-4.26(m,1H),4.22-4.07(m,1H),3.96-3.72(m,5H),3.60(br d,J=17.2Hz,1H),3.50-3.38(m,1H),3.30-3.00(m,7H),2.99-2.92(m,1H),2.84-2.74(m,1H),2.70-2.59(m,1H),2.28-2.12(m,1H),2.11-1.84(m,6H),1.84-1.51(m,4H),1.13-1.00(m,3H),0.79-0.65(m,1H),0.58(br d,J=5.2Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=725.4。

实例614



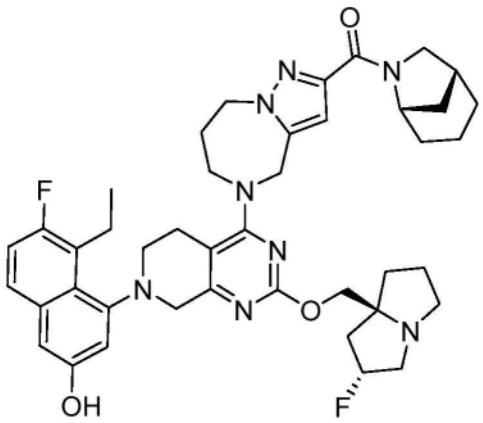
((1R,5S)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-基)(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



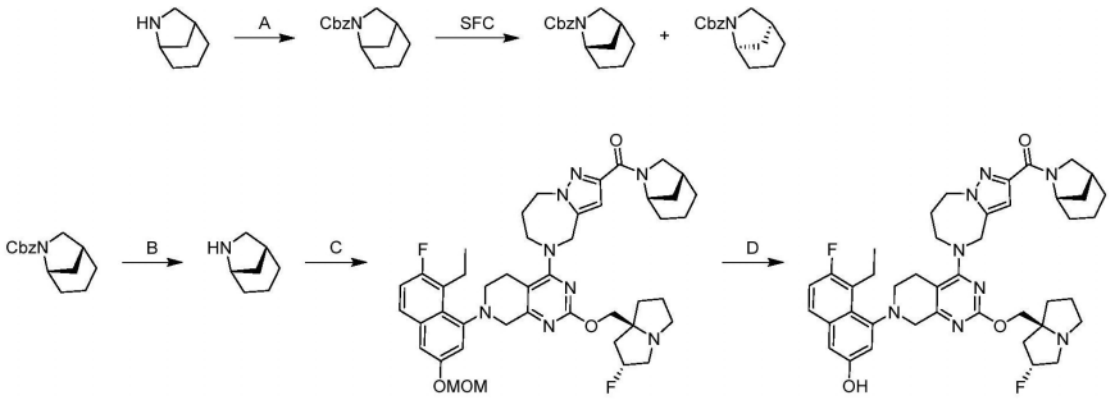
[1133] 步骤A.(1R,5S)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷:在N_2气氛下,向(1R,5S)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸苄酯(100mg,1.0当量)在EtOH(10.0mL)和HCl·二噁烷(0.50mL)中的溶液中添加Pd/C(10mg,10%纯度)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi)下在20℃下搅拌2小时。将混合物过滤并将滤液在真空下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(65.0mg,粗品,HCl盐);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=3.54(br s,1H),3.34(br s,1H),2.93(br s,1H),2.59(br s,1H),2.25(br s,1H),2.18-1.96(m,1H),1.78(br d,J=2.8Hz,1H),0.96(br s,1H),0.87(br d,J=6.4Hz,1H)。

[1134] 步骤B和C根据实例233(步骤B和C),除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈黄色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.71-9.65(m,1H),7.59(dd,J=6.0,9.0Hz,1H),7.24(t,J=9.6Hz,1H),6.99(s,2H),6.63-6.55(m,1H),5.34-5.11(m,1H),5.07-4.94(m,1H),4.82-4.68(m,1H),4.60-4.44(m,2H),4.43-4.26(m,1H),4.22-4.07(m,1H),3.96-3.72(m,5H),3.60(br d,J=17.6Hz,1H),3.50-3.38(m,1H),3.30-3.00(m,7H),2.99-2.92(m,1H),2.84-2.74(m,1H),2.70-2.59(m,1H),2.28-2.12(m,1H),2.11-1.84(m,6H),1.84-1.51(m,4H),1.13-1.00(m,3H),0.79-0.65(m,1H),0.58(br d,J=5.2Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=725.4。

实例615



((1R,5S)-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-基)(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



[1135] 步骤A.6-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-甲酸苄酯:向6-氮杂双环[3.2.1]辛烷(2.00g,1.0当量)在DCM(20.0mL)中的溶液中添加DIEA(6.97g,3.0当量)。将反应在0℃下搅拌10分钟。然后添加CbzCl(3.68g,1.2当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物用EA(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯100/1至30/1)纯化,随后用SFC分离[柱:REGIS(S,S)WHELK-O1,250mm×25mm,10μm;A:CO_2,B:IPA(0.1% NH_3H_2O);B%:25%,经3.3min]纯化,以得到两种异构体。

[1136] 呈黄色油状物的(1R,5S)-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-甲酸苄酯(0.84g,44%产率);SFC>99%ee,柱:(S,S)Whelk-O1 100×4.6mm I.D.,3.5μm;流动相:在CO_2中5%至40%IPA(0.05% DEA),流速:3mL/min,检测器:220nm,t_R:2.789min;^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.41-7.28(m,5H),5.21-5.08(m,2H),4.22-4.08(m,1H),3.46(m,1H),3.39-3.30(m,1H),2.39(m,1H),2.01-1.78(m,2H),1.66-1.48(m,5H),1.44-1.30(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=246.2。

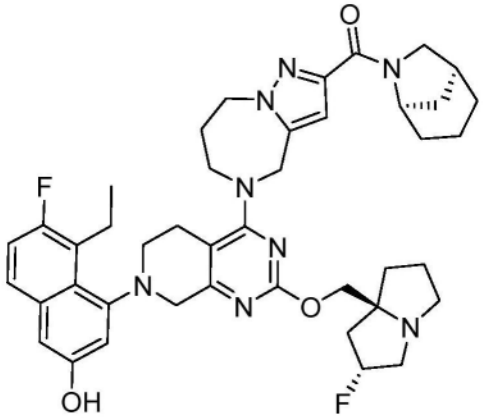
[1137] 呈黄色油状物的(1S,5R)-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-甲酸苄酯(0.84g,44%产率);SFC>99%ee,柱:(S,S)Whelk-O1 100×4.6mm I.D.,3.5μm;流动相:在CO_2中5%至40%IPA(0.05% DEA),流速:3mL/min,检测器:220nm,t_R:2.965min;^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.42-7.28(m,5H),5.25-5.07(m,2H),4.16-4.09(m,1H),3.51-3.40(m,1H),3.39-3.30(m,1H),2.39(br s,1H),2.02-1.80(m,2H),1.67-1.47(m,5H),1.44-1.31(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=246.2。

[1138] 步骤B.(1R,5S)-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷:在N_2气氛下,向(1R,5S)-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-甲酸苄酯(1.90g,1.0当量)在MeOH(20.0mL)中的溶液中添加Pd/C(200mg,10%纯度)和HCl·二噁烷(4M,4.00mL)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi)下在25℃下搅拌5小时。将混合物过滤并将滤液在真空下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(1.14g,HCl盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=3.96(t,J=4.8Hz,1H),3.34-3.34(m,1H),3.30(br d,J=2.0Hz,1H),2.61(br s,1H),2.00-1.83(m,3H),1.78-1.61(m,5H)。

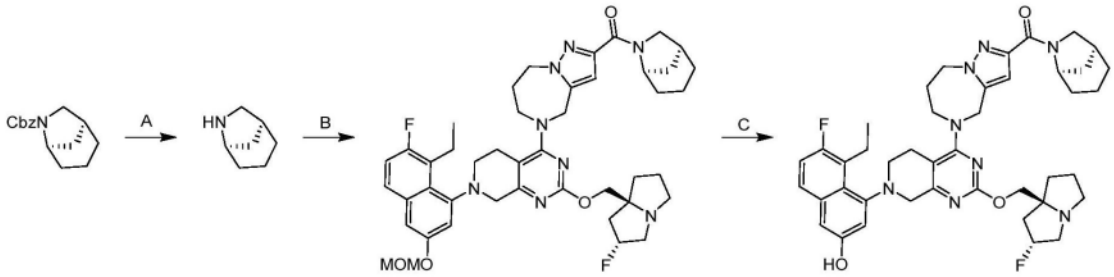
[1139] 步骤C和D根据实例233(步骤B和C),除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈白色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.69(s,1H),7.59(dd,J=6.0,8.9Hz,1H),7.24(t,J=9.4Hz,1H),6.99(s,2H),6.63-6.53(m,1H),5.35-5.11(m,1H),5.10-4.92(m,1H),4.89-4.78(m,1H),4.76-4.69(m,1H),4.62-4.30(m,2H),4.28-4.07(m,1H),3.97-3.69(m,5H),3.59(br d,J=16.8Hz,1H),3.52-3.35(m,2H),3.31-3.14(m,3H),3.13-2.90(m,4H),2.83-2.73(m,1H),2.71-2.58(m,1H),2.44-2.31(m,1H),2.27-2.12(m,1H),2.10-

2.01(m,1H),2.00-1.86(m,4H),1.86-1.65(m,4H),1.64-1.29(m,6H),1.13-0.99(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝753.4。

实例616



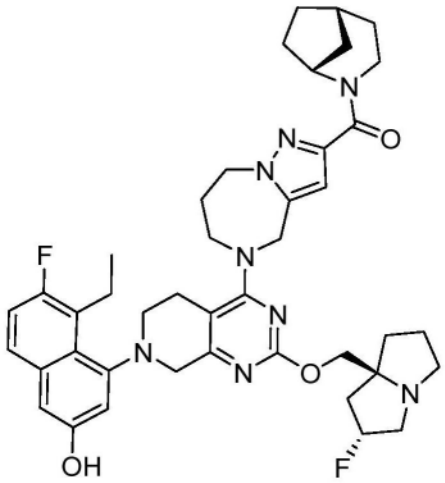
((1S,5R)-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-基)(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



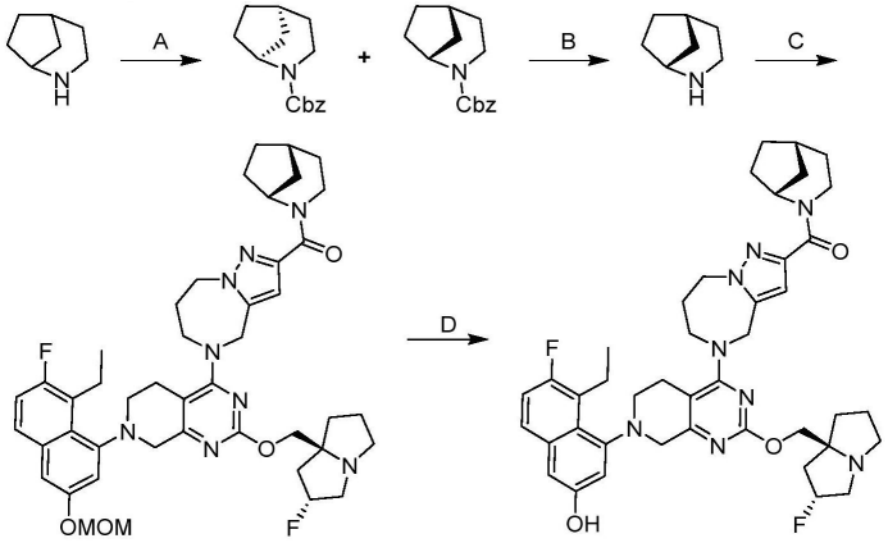
[1140] 步骤A.(1S,5R)-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷:在N_2气氛下,向(1S,5R)-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-甲酸苄酯(2.10g,1.0当量)在MeOH(20.0mL)中的溶液中添加Pd/C(210mg,10%纯度)和HCl·二噁烷(4M,4.00mL)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi)下在25℃下搅拌5小时。将混合物过滤并将滤液在真空下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(1.20g,粗品,HCl盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝3.93(t,J＝4.8Hz,1H),3.31(s,1H),3.29-3.28(m,1H),2.57(br s,1H),1.96-1.78(m,3H),1.74-1.58(m,5H)。

[1141] 步骤B和C根据实例233(步骤B和C),除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈白色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ＝9.76-9.65(m,1H),7.59(dd,J＝6.0,9.0Hz,1H),7.24(t,J＝9.4Hz,1H),6.99(s,2H),6.64-6.53(m,1H),5.35-5.13(m,1H),5.08-4.93(m,1H),4.90-4.77(m,1H),4.77-4.69(m,1H),4.59-4.32(m,2H),4.26-4.06(m,1H),3.95-3.70(m,5H),3.59(br d,J＝17.2Hz,1H),3.51-3.35(m,2H),3.31-3.14(m,3H),3.13-2.91(m,4H),2.86-2.73(m,1H),2.71-2.60(m,1H),2.44-2.31(m,1H),2.26-2.12(m,1H),2.09-1.86(m,5H),1.86-1.64(m,4H),1.63-1.29(m,6H),1.13-0.98(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝753.4。

实例617



((1R,5R)-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-基)(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



[1142] 步骤A.(1R,5R)-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-甲酸苄酯和(1S,5S)-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-甲酸苄酯:在0℃下,向2-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(500mg,1.0当量,HCl)和TEA(1.71g,5.0当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加CbzCl(1.16g,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌8小时。将混合物用水(5mL)稀释并用二氯甲烷(3×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至10/1]和SFC[DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm);A:[0.1% NH_3H_2O MEOH];B%:15%-15%,经2min]纯化,以得到两个峰。

峰1呈黄色液体的(1R,5R)-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-甲酸苄酯(250mg,41%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=246.1;SFC:100%de,柱:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.,3μm流动相:相A CO_2,和相B MeOH(0.05% DEA);梯度洗脱:在CO_2中5%至40% MeOH(0.05% DEA)流速:3mL/min;检测器:PDA柱温:35℃;背压:100巴,t_R:0.893min。

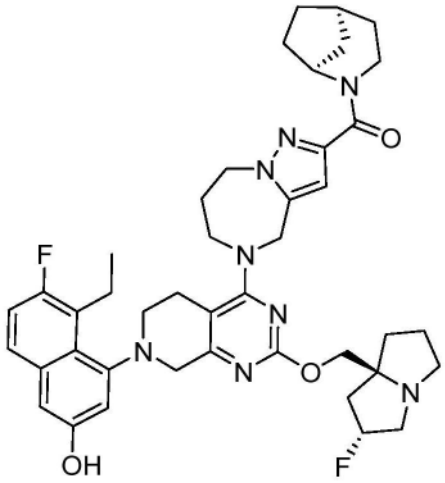
峰2呈黄色液体的(1S,5S)-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-甲酸苄酯(250mg,40%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=246.1;SFC:98.9%de,柱:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.,3μm流动相:相A CO_2,和相B MeOH(0.05% DEA);梯度洗脱:在CO_2中5%至40% MeOH(0.05%

DEA)流速:3mL/min;检测器:PDA柱温:35℃;背压:100巴,t_R:0.946min。

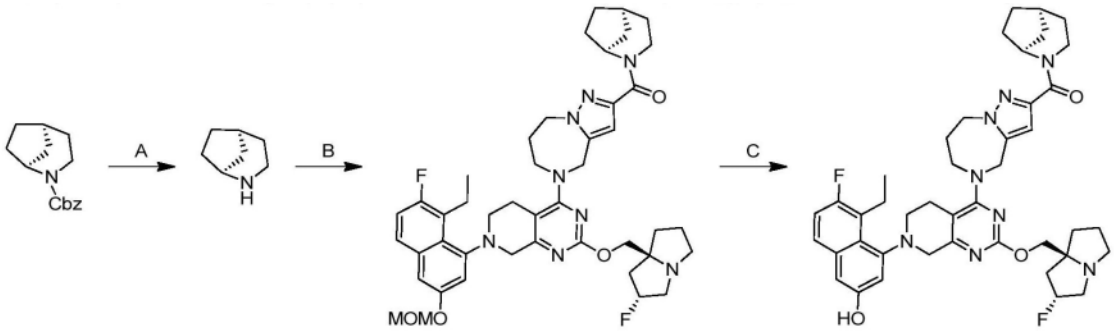
[1143] 步骤B.(1R,5R)-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐:向(1R,5R)-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-甲酸苄酯(250mg,1.0当量)和HCl•MeOH(4M,509μL,2.0当量)在MeOH(5mL)中的溶液中添加Pd/C(50.0mg,10%纯度,1.0当量)。将反应脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15psi)下在20℃下搅拌12小时。将混合物过滤并将滤液浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(150mg,粗品,HCl)。

[1144] 步骤C和D根据实例233(步骤B和C),除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈黄色固体的标题化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.6Hz,1H),6.97(s,2H),6.60-6.49(m,1H),5.47-5.25(m,1H),5.08-4.92(m,3H),4.57-4.48(m,2H),4.37-4.12(m,4H),4.11-3.93(m,2H),3.67(br d,J=17.6Hz,1H),3.57-3.35(m,6H),3.28-2.95(m,4H),2.80-2.63(m,1H),2.48-2.14(m,5H),2.13-1.65(m,9H),1.64-1.34(m,3H),1.10(q,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=753.6。

实例618



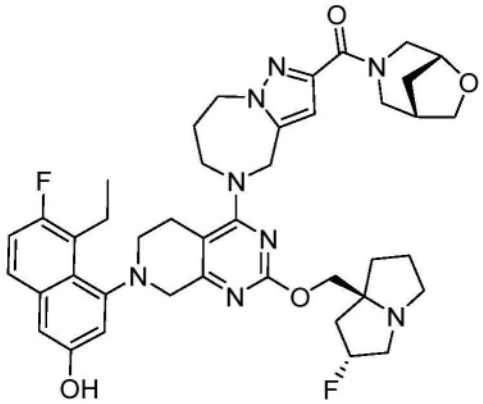
((1S,5S)-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-基)(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



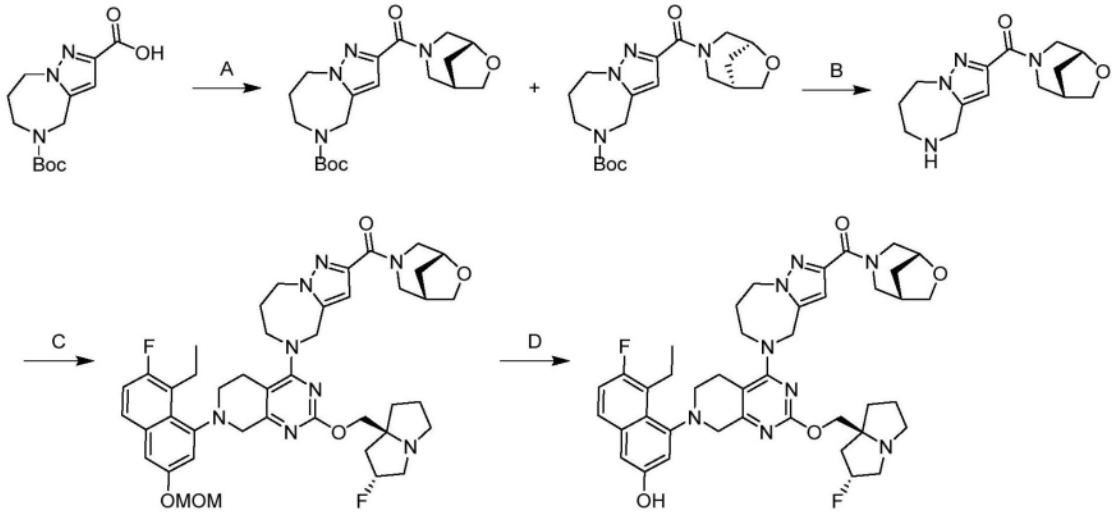
[1145] 步骤A.(1S,5S)-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐:向(1S,5S)-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-甲酸苄酯(250mg,1.0当量)和HCl•MeOH(4M,509μL,2.0当量)在MeOH(5mL)中的溶液中添加Pd/C(50.0mg,10%纯度,1.0当量)。将反应脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15psi)下在20℃下搅拌12小时。将混合物过滤并将滤液浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(150mg,粗品,HCl)。

[1146] 步骤B和C根据实例233(步骤B和C),除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈粉色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.05-6.81(m,2H),6.62-6.49(m,1H),5.52-5.28(m,1H),5.11-4.91(m,3H),4.59-4.46(m,2H),4.37-4.12(m,4H),4.05(br dd,J=9.6,17.6Hz,2H),3.73-3.43(m,5H),3.42-3.34(m,2H),3.29-2.95(m,4H),2.81-2.66(m,1H),2.52-2.16(m,5H),2.16-1.63(m,9H),1.62-1.34(m,3H),1.09(td,J=7.2,11.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=753.4。

实例619



((1S,5R)-6-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



[1147] 步骤A.2-((1S,5R)-6-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下,向5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(3.00g,1.0当量)和6-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(1.91g,1.2当量,HCl)在DMF(50mL)中的溶液中添加DIEA(6.89g,5.0当量)和HATU(8.11g,2.0当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(200mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥、浓缩并用反相HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化并随后通过SFC[柱:DAICEL CHIRALPAK AD,250×30mm,10μm;A:CO_2,B:MeOH(0.1% NH_3H_2O),B%:50%B,经4.0min]纯化,以得到两种异构体。

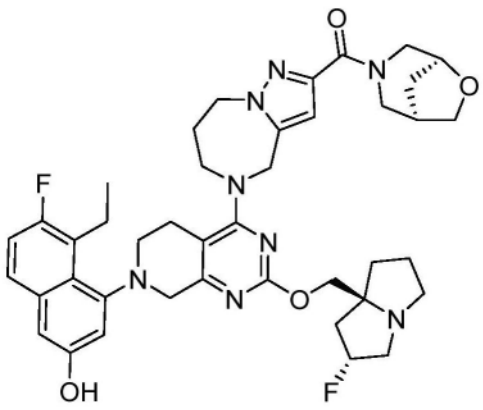
呈黄色固体的2-((1S,5R)-6-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(1.67g,42%产率);SFC:>99%ee,柱:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.,3μm,流动相在CO_2中5%-40% MeOH(0.05% DEA),流速:3mL/min,检测器:220nm,t_R:1.363min;LCMS(ESI,M+1):m/z=377.4。

呈黄色固体的2-((1R,5S)-6-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(1.60g,40%产率);SFC:>99%ee,柱:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.,3μm,流动相在CO_2中5%-40% MeOH(0.05% DEA),流速:3mL/min,检测器:220nm,t_R:1.625min;LCMS(ESI,M+1):m/z=377.4。

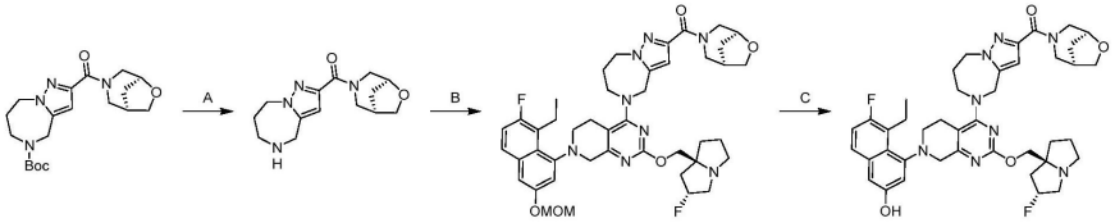
[1148] 步骤B.((1S,5R)-6-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮:在0℃下,向2-((1S,5R)-6-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(1.67g,1.0当量)在MeOH(10mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,20mL,18当量)。将反应在25℃下搅拌3小时。将混合物在真空下浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(1.39g,粗品,HCl)。

[1149] 步骤C和D根据实例233(步骤B和C),除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈黄色固体的标题化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.50(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.13(t,J=9.6Hz,1H),6.96(s,2H),6.62-6.54(m,1H),5.35-5.16(m,1H),5.10-4.92(m,1H),4.82-4.71(m,1H),4.65-4.44(m,3H),4.42-4.12(m,3H),4.11-3.83(m,5H),3.82-3.73(m,1H),3.66(br d,J=17.6Hz,1H),3.51(br d,J=9.6Hz,1H),3.46-3.34(m,2H),3.29-3.09(m,6H),3.08-2.84(m,2H),2.70(br d,J=13.6Hz,1H),2.62-2.45(m,1H),2.37-2.10(m,3H),2.10-2.00(m,2H),1.99-1.77(m,5H),1.17-1.03(m,3H);SFC:>99%ee,柱:Chiralpak IC-3 50×4.6mm I.D.,3μm,流动相在CO_2中100% ACN(0.05% DEA),流速:1.0mL/min,检测器:220nm,t_R:6.315min;LCMS(ESI,M+1):m/z=755.6。

实例620



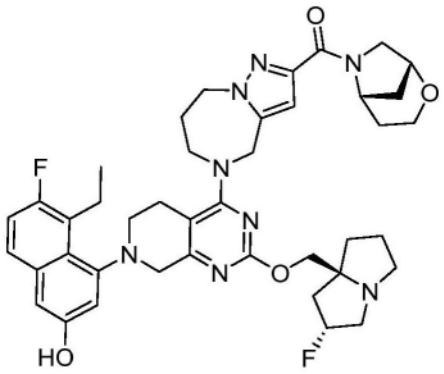
((1R,5S)-6-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



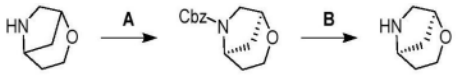
[1150] 步骤A.((1R,5S)-6-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮:在0℃下,向2-((1R,5S)-6-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(1.60g,1.0当量)在MeOH(10mL)中的溶液中添加HCl•MeOH(4M,20mL,19当量)。将反应在25℃下搅拌3小时。将混合物在真空下浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(1.33g,粗品,HCl)。

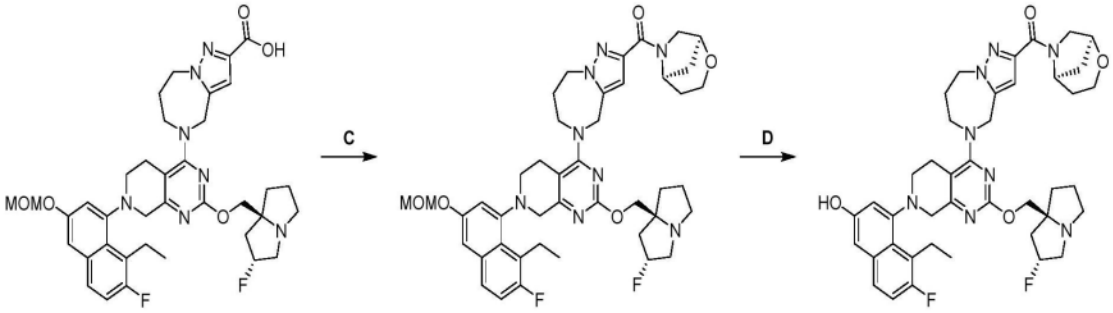
[1151] 步骤B和C根据实例233(步骤B和C),除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈黄色固体的标题化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.50(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.96(s,2H),6.62-6.53(m,1H),5.36-5.15(m,1H),5.10-4.94(m,1H),4.83-4.74(m,1H),4.64-4.46(m,3H),4.42-4.13(m,3H),4.12-3.83(m,5H),3.82-3.75(m,1H),3.66(dd,J=3.2,17.6Hz,1H),3.57-3.47(m,1H),3.46-3.34(m,2H),3.30-3.11(m,6H),3.09-2.84(m,2H),2.71(br d,J=14.4Hz,1H),2.62-2.47(m,1H),2.36-2.11(m,3H),2.11-2.02(m,2H),2.00-1.78(m,5H),1.18-1.02(m,3H);SFC:>99%ee,柱:Chiralpak IC-3 50×4.6mm I.D.,3μm,流动相:在CO_2中100% ACN(0.05% DEA),流速:1.0mL/min,检测器:220nm,t_{R1}:2.418min,t_{R2}:2.673min;LCMS(ESI,M+1,M/2+1):m/z=755.4。378.3。

实例621



((1R,5S)-2-氧杂-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-基)(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮





[1152] 步骤A.(1S,5R)-2-氧杂-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-甲酸苄酯:在-40℃下,向2-氧杂-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷(500mg,1.0当量,HCl)和TEA(1.35g,4.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中添加氯甲酸苄酯(855mg,1.5当量)。将反应在-40℃下搅拌0.5小时并且在0℃下搅拌6小时。将混合物用水(10mL)稀释并用DCM(4×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1]和SFC[柱:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm×30mm,10μm);A:(0.1% NH_3H_2O IPA);B%:35%-35%,经3.0min]纯化,以得到两个峰。

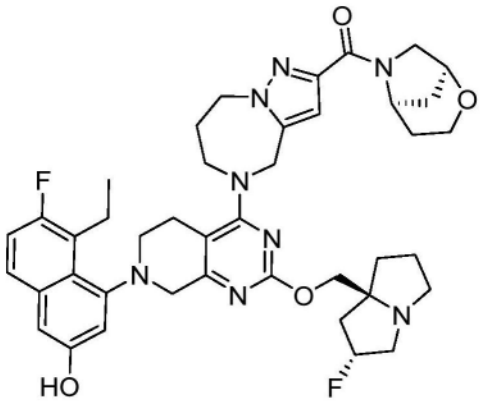
峰1:呈黄色液体的(1S,5R)-2-氧杂-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-甲酸苄酯(200mg,33%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=248.1;SFC[柱:Cellulose-250×4.6mm I.D,3μm:流动相:相A CO_2,和相B MeOH(0.05% DEA);梯度洗脱:在CO_2中5%至40% MeOH(0.05% DEA)流速:3mL/min;检测器:PDA柱温:35C;背压:100巴]。t_R:1.051min。

峰2:呈黄色液体的(1R,5S)-2-氧杂-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-甲酸苄酯(154mg,24%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=248.1;SFC[柱:Cellulose-250×4.6mm I.D,3μm,流动相:相A CO_2,和相B MeOH(0.05% DEA);梯度洗脱:在CO_2中5%至40% MeOH(0.05% DEA)流速:3mL/min;检测器:PDA柱温:35C;背压:100巴]。t_R:1.255min。

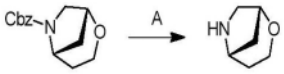
步骤B.(1S,5R)-2-氧杂-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷:在N_2气氛下,向(1S,5R)-2-氧杂-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-甲酸苄酯(200mg,1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中添加Pd/C(50.0mg,10%纯度)和HCl·MeOH(4M,1.0mL,5.0当量)。将反应脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi或atm)下在25℃下搅拌12小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(100mg,粗品,HCl)。

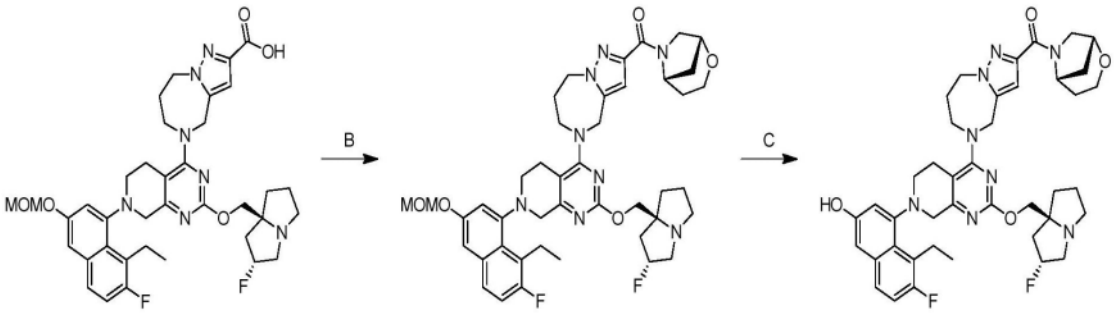
[1153] 步骤C和D根据实例233(步骤B和C),除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈浅黄色固体的标题化合物(FA盐)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.53-7.49(m,1H),7.17-7.12(m,1H),6.98-6.97(m,2H),6.77-6.74(m,1H),5.51-5.30(m,1H),5.29-4.95(m,2H),4.66-4.44(m,4H),4.32-4.23(m,2H),4.22-4.14(m,1H),4.03-4.02(m,2H),3.90-3.43(m,9H),3.39-3.36(m,2H),3.28-3.12(m,3H),2.74(br d,J=14.4Hz,1H),2.51-2.37(m,1H),2.36-2.19(m,3H),2.18-2.00(m,4H),1.98-1.78(m,4H),1.15-1.05(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=755.3。

实例622



((1S,5R)-2-氧杂-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-基)(*5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

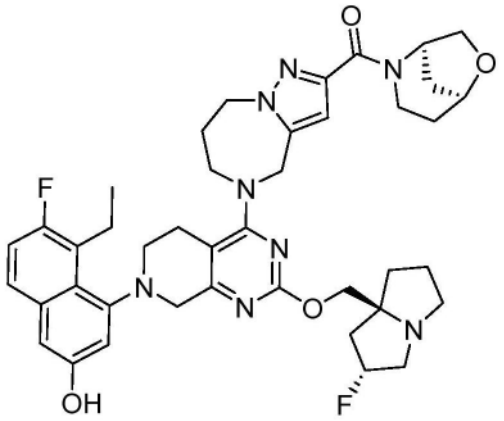




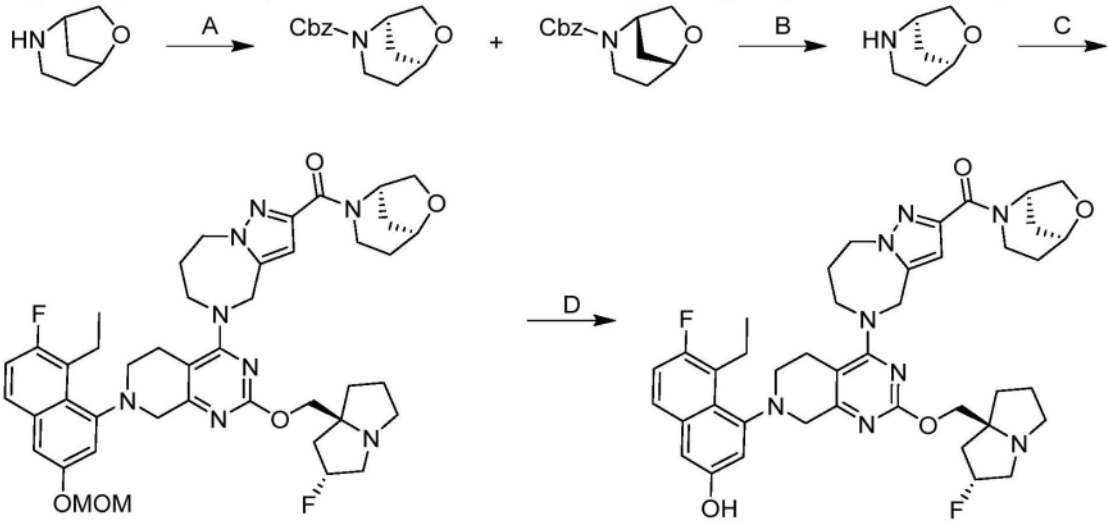
[1154] 步骤A.(1R,5S)-2-氧杂-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷:在N_2气氛下,向(1R,5S)-2-氧杂-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-甲酸苄酯(150mg,1.0当量)在MeOH(2.0mL)中的溶液中添加Pd/C(50.0mg,10%纯度)和HCl•MeOH(4M,758μL,5.0当量)。将反应在H_2(15Psi或atm)下在25℃下搅拌12小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,粗品,HCl)。

[1155] 步骤B和C根据实例233(步骤B和C),除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈橙色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.53-7.49(m,1H),7.16-7.12(m,1H),6.98-6.97(m,2H),6.79-6.74(m,1H),5.61-5.39(m,1H),5.34-4.97(m,2H),4.62-4.42(m,4H),4.42-4.25(m,2H),4.24-4.15(m,1H),4.11-3.99(m,2H),3.89-3.60(m,9H),3.32-3.29(m,3H),3.28-3.12(m,2H),2.75(br d,J=14.4Hz,1H),2.65-2.42(m,2H),2.39-2.32(m,1H),2.29-2.00(m,5H),2.00-1.76(m,4H),1.15-1.05(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=755.3。

实例623



((1R,5S)-6-氧杂-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-基)(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮



[1156] 步骤A.(1R,5S)-6-氧杂-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-甲酸苄酯和(1S,5R)-6-氧杂-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-甲酸苄酯:在-40℃下,向6-氧杂-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(4.00g,1.0当量,HCl)在二氯甲烷(40mL)中的溶液中添加TEA(13.5g,5.0当量)和CbzCl(4.56g,1.0当量)。将反应在-40℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(20mL)稀释并用二氯甲烷(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至10/1]和SFC[DAICEL CHIRALCEL OX(250mm×30mm,10μm);A:0.1%$NH_3 \cdot H_2O$,B:IPA;B%:15%-15%,经2.9min]纯化,以得到两个峰。

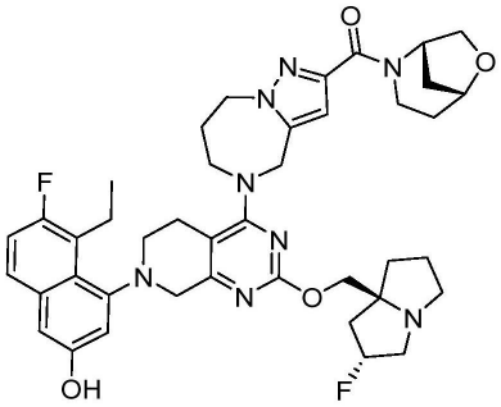
峰1呈无色液体的(1R,5S)-6-氧杂-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-甲酸苄酯(2.00g,37%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=248.1;SFC:99.3%de,柱:Chiralcel OX-3 50×4.6mm I.D.,3μm流动相:相A CO_2,和相B IPA(0.05%DEA);梯度洗脱:在CO_2中5%至40% IPA(0.05% DEA)流速:3mL/min;检测器:PDA;柱温:35℃;背压:100巴,t_R:1.058min。

峰2呈无色液体的(1S,5R)-6-氧杂-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-甲酸苄酯(2.20g,41%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=248.1;SFC:98.0%de,柱:Chiralcel OX-3 50×4.6mm I.D.,3μm流动相:相A CO_2,和相B IPA(0.05%DEA);梯度洗脱:在CO_2中5%至40% IPA(0.05% DEA)流速:3mL/min;检测器:PDA;柱温:35℃;背压:100巴,t_R:1.143min。

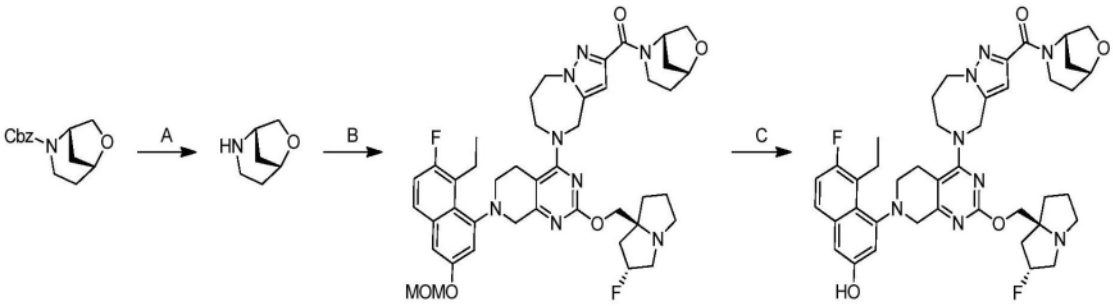
[1157] 步骤B.(1R,5S)-6-氧杂-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐:向(1R,5S)-6-氧杂-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-甲酸苄酯(2.00g,1.0当量)和HCl•MeOH(4M,4.04mL,2.0当量)在MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(500mg,10%纯度,1.0当量)。将反应脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15psi)下在20℃下搅拌12小时。将混合物过滤并将滤液浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.00g,粗品,HCl)。

[1158] 步骤C和D根据实例233(步骤B和C),除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈灰白色固体的标题化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=6.0 9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.02-6.91(m,2H),6.60(dd,J=5.2,11.6Hz,1H),5.53-5.29(m,1H),5.28-5.15(m,1H),5.09-4.91(m,2H),4.70-4.47(m,4H),4.47-4.12(m,2H),4.12-3.82(m,6H),3.67(br dd,J=5.6,18.0Hz,1H),3.64-3.41(m,2H),3.40-3.35(m,1H),3.26-3.12(m,5H),2.98(dt,J=5.6,9.2Hz,1H),2.72(br d,J=14.8Hz,1H),2.41-2.17(m,2H),2.16-2.03(m,3H),2.02-1.83(m,5H),1.82-1.52(m,2H),1.10(td,J=7.2,10.0Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=755.5。

实例624



((1S,5R)-6-氧杂-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-基)(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲酮

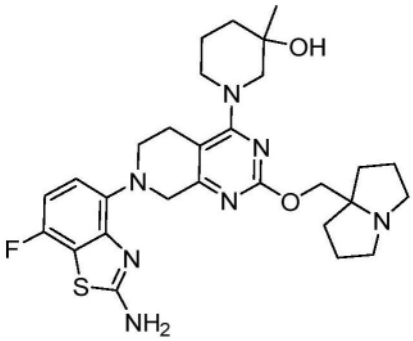


[1159] 步骤A.(1S,5R)-6-氧杂-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐:向(1S,5R)-6-氧杂-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-甲酸苄酯(2.40g,1.0当量)和HCl•MeOH(4M,4.85mL,2.0当量)在MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(500mg,10%纯度,1.0当量)。将反应脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15psi)下在20℃下搅拌12小时。将混合物过滤并将滤液浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.20g,粗品,HCl)。

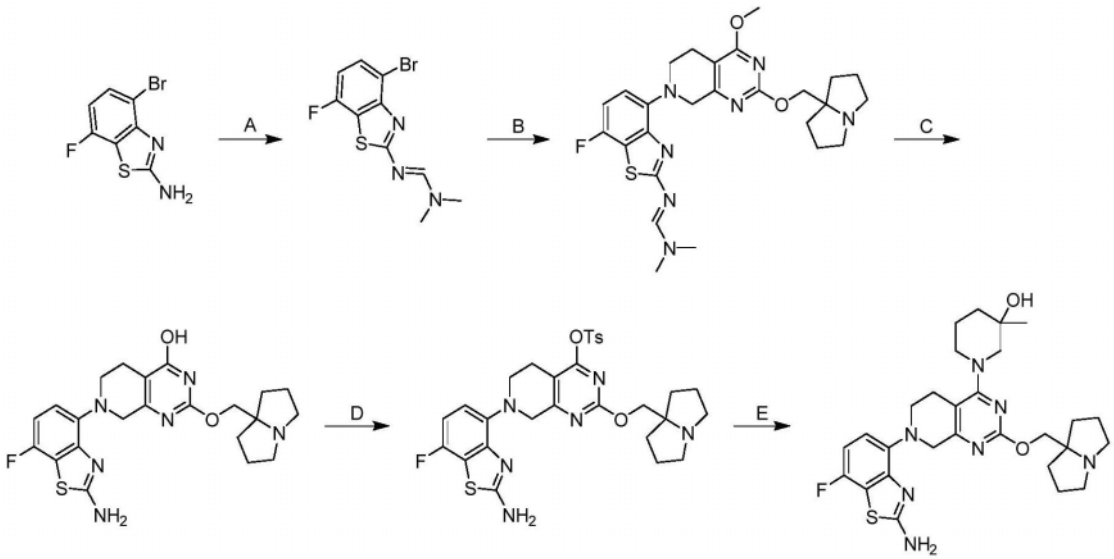
[1160] 步骤B和C根据实例233(步骤B和C),除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈黄

色固体的标题化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.6Hz,1H),7.01-6.89(m,2H),6.65-6.55(m,1H),5.51-5.29(m,1H),5.27-5.15(m,1H),5.11-4.91(m,2H),4.69-4.48(m,4H),4.46-4.12(m,2H),4.11-3.85(m,6H),3.71-3.64(m,1H),3.63-3.41(m,2H),3.38(td,J=3.6,7.2Hz,1H),3.26-3.12(m,5H),2.98(dt,J=5.2,9.2Hz,1H),2.71(br d,J=14.4Hz,1H),2.38-2.17(m,2H),2.16-2.03(m,3H),2.03-1.83(m,5H),1.83-1.59(m,2H),1.10(q,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=755.5。

实例625



1-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1161] 步骤A.(E)-N'-(4-溴-7-氟苯并[d]噻唑-2-基)-N,N-二甲基甲脒:将4-溴-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(5.00g,1.0当量)在DMF-DMA(10mL)中的溶液在100℃下搅拌12小时。将反应混合物用石油醚(100mL)研磨,以得到呈棕色固体的标题化合物(4.70g,76%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=302.1。

[1162] 步骤B.(E)-N'-(7-氟-4-(2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)苯并[d]噻唑-2-基)-N,N-二甲基甲脒:向2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.50g,1.0当量)和(E)-N'-(4-溴-7-氟苯并[d]噻唑-2-基)-N,N-二甲基甲脒(2.23g,1.5当量)在二噁烷(15mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(4.82g,3.0当量)和CPhos Pd G3(397mg,0.1当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在90℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(50mL)淬灭并用EtOAc(3

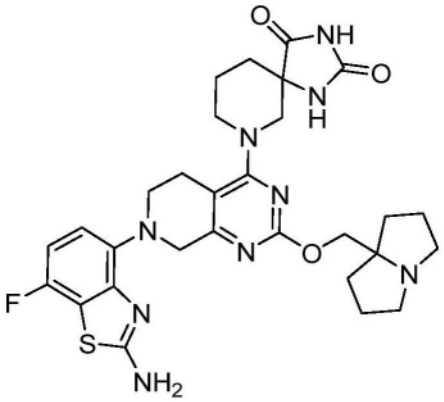
×100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩、并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.40g,54%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=526.1。

[1163] 步骤C.7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:在0℃下,向EtSH(1.07g,9.0当量)在DMAc(10mL)中的溶液中添加NaH(456mg,60%纯度,6.0当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。向混合物中添加(E)-N'-(7-氟-4-(2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)苯并[d]噻唑-2-基)-N,N-二甲基甲脒(1.00g,1.0当量)在DMAc(2mL)中的溶液。将反应在80℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(50mL)淬灭并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(140mg,14%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=457.1。

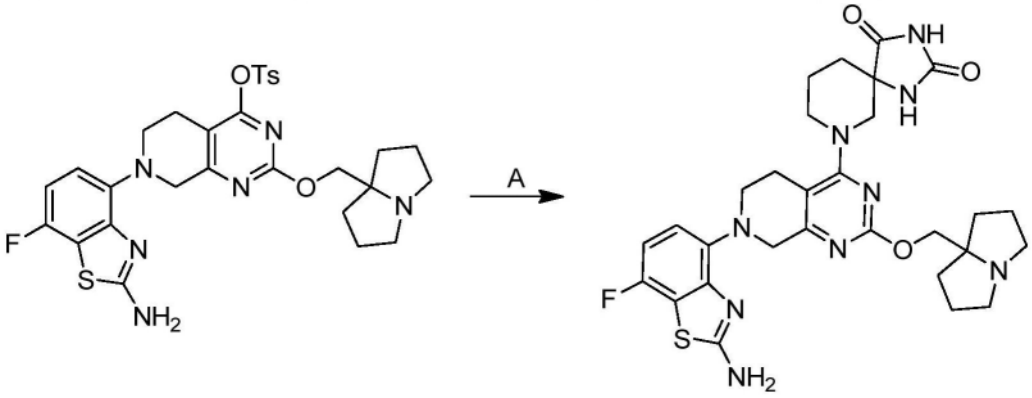
[1164] 步骤D.7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:向7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(50mg,1.0当量)和4-甲苯-1-磺酰氯(31.3mg,1.5当量)在DCM(1.0mL)中的混合物中添加DIEA(42.5mg,3.0当量)和DMAP(1.32mg,0.1当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(5mL)淬灭并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(55.0mg,76%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=611.1。

[1165] 步骤E.1-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(200mg,1.0当量)和3-甲基哌啶-3-醇(113mg,3.0当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加DIEA(127mg,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并用制备型HPLC[Waters Xbridge C18 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:39%-69%,经8min]纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(26.1mg,14%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=6.88(br dd,J=3.6,5.1Hz,1H),6.85-6.75(m,1H),4.23(br d,J=8.1Hz,2H),4.13(s,2H),3.80-3.70(m,1H),3.64(br d,J=13.3Hz,1H),3.49(br d,J=6.0Hz,1H),3.42(br d,J=5.1Hz,1H),3.36-3.34(m,1H),3.31(br s,1H),3.14-3.03(m,2H),2.99-2.80(m,2H),2.77-2.66(m,2H),2.09-1.81(m,7H),1.79-1.64(m,5H),1.24(s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=554.2。

实例626

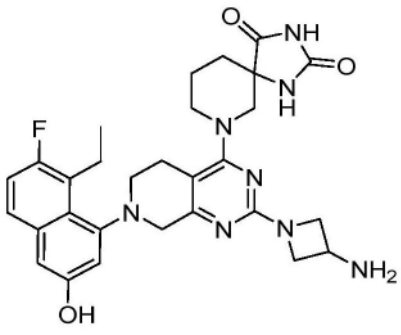


7-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

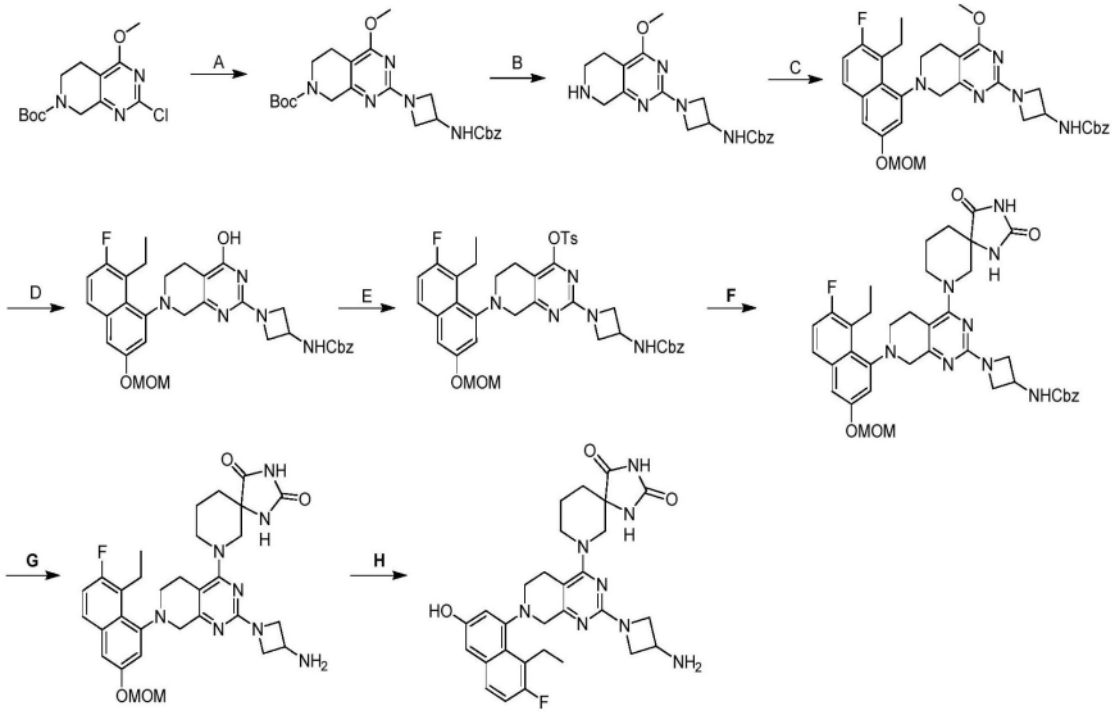


[1166] 步骤A.7-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(55.0mg,1.0当量)和1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(30.5mg,2.0当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加DIEA(34.9mg,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并用制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:11%-41%,经10min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(18.1mg,FA盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.49-8.45(m,1H),6.91-6.84(m,1H),6.83-6.76(m,1H),4.52-4.40(m,2H),4.34-4.13(m,3H),4.09-3.99(m,1H),3.71-3.62(m,2H),3.51-3.37(m,3H),3.28-3.18(m,3H),3.01-2.84(m,2H),2.34-2.05(m,9H),1.96-1.82(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=608.1。

实例627



7-(2-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



[1167] 步骤A.2-(3-(((苄基氧基)羰基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯:向2-氯-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(2.91g,1.0当量)、氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸苄酯(3.00g,1.5当量)、(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(845mg,0.20当量)和碳酸铯(6.64g,3.0当量)在甲苯(30mL)中的混合物中添加乙酸钯(152mg,0.10当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在100℃下搅拌2小时。将混合物用二氯甲烷(40mL)和甲醇(10mL)稀释、过滤并浓缩。将残余物用柱色谱法(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)和反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.50g,45%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=470.2。

[1168] 步骤B.(1-(4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯:将2-(3-(((苄基氧基)羰基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(1.40g,1.0当量)在HCl·MeOH(4M,10mL,13当量)中的混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物在真空下浓缩。将残余物用水(10mL)稀释。将混合物用NaOH溶液调节pH至11。将混合物用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩以得到呈白色固体的标题化合物(0.91g,79%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=370.1。

[1169] 步骤C.(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯:向(1-(4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯(0.91g,1.0当量)、8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基三氟甲烷磺酸酯(1.88g,2.0当量)、Xantphos(285mg,0.20当量)和碳酸铯(2.41g,3.0当量)在甲苯中的混合物中添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(226mg,0.10当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在100℃下搅拌16小时。将混合物

用二氯甲烷(20mL)和甲醇(10mL)稀释。将混合物过滤并用柱色谱法(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(0.5g,32%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=602.3。

[1170] 步骤D.(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-羟基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯:向乙硫醇(310mg,6.0当量)在二甲基乙酰胺(2mL)中的溶液中添加NaH(100mg,3.0当量,60%纯度)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯(0.5g,1.0当量)在二甲基乙酰胺(3mL)中的溶液添加至混合物中。将反应在60℃下搅拌0.5小时。向混合物中倒入水(10mL)并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤、用无水硫酸钠干燥、浓缩以得到呈黑色油状物的标题化合物(0.500g,32%产率),并且经进一步纯化用于下一步骤。LCMS(ESI,M+1):m/z=588.6。

[1171] 步骤E.2-(3-(((苄基氧基)羰基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:向(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-羟基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯(200mg,1.0当量)和4-甲苯磺酰氯(71.4mg,1.1当量)在二氯甲烷(2.0mL)中的溶液中添加二异丙基乙胺(132mg,3.0当量)和DMAP(4.16mg,0.10当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并用柱色谱法(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1)纯化,以得到呈橙色固体的标题化合物(170mg,64%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=742.7。

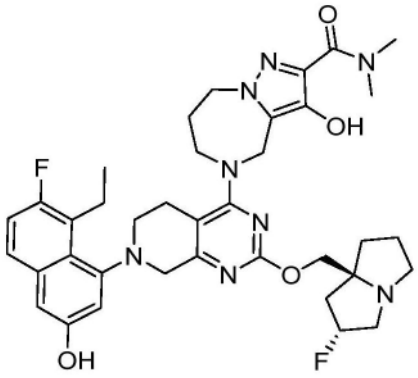
[1172] 步骤F.(1-(4-(2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯:向2-(3-(((苄基氧基)羰基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(830mg,1.0当量)和1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(378mg,2.0当量)在DMF(3.0mL)中的混合物中添加DIEA(868mg,6.0当量)和4Å分子筛(10.0mg,1.0当量)。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈白色油状物的标题化合物(260mg,30%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=739.5。

[1173] 步骤G.7-(2-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向(1-(4-(2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸苄酯(250mg,1.0当量)在MeOH(1.5mL)和H_2O(1.5mL)中的混合物中添加LiOH·H_2O(710mg,50当量)。将反应在90℃下搅拌2小时。将混合物用水(15mL)稀释并用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈棕色固体的标题化合物(140mg,53%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=605.4。

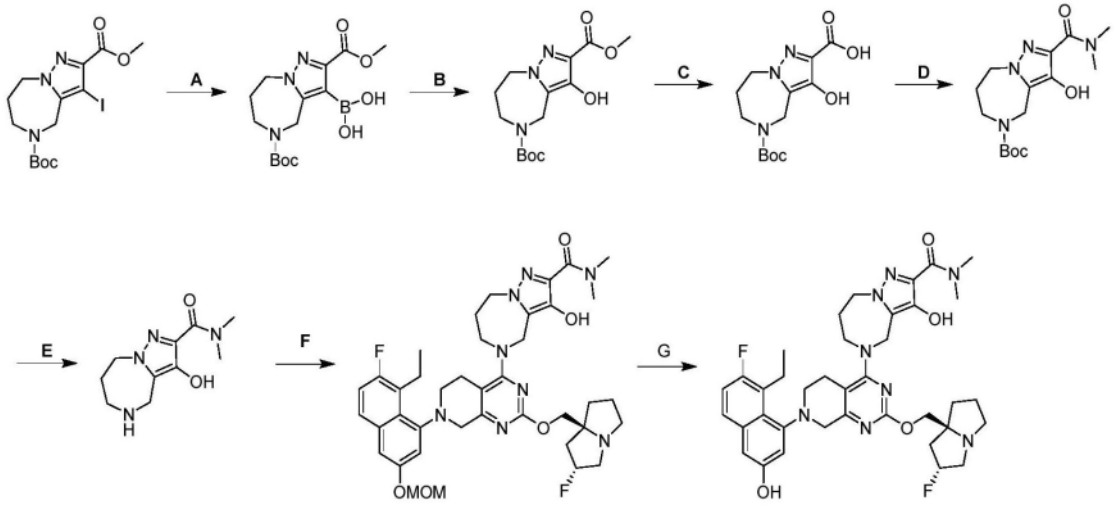
[1174] 步骤H.7-(2-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向7-(2-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并

[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(100mg,1.0当量)在HCl•MeOH(4M,4.0mL,97当量)中的混合物中。将反应在25℃下搅拌0.5小时。浓缩混合物。将残余物用水(1mL)稀释。将混合物用饱和$NaHCO_3$(5mL)调节至pH=7,并用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型HPLC(柱:Welch Ultimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:8%-38%,10min)纯化,以得到呈橙色固体的标题化合物(15.5mg,16%产率,HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.59-7.44(m,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.05-6.84(m,2H),4.44-4.25(m,2H),4.18-3.95(m,4H),3.94-3.76(m,2H),3.61(s,1H),3.48(br dd,J=1.6,3.2Hz,2H),3.41-3.34(m,1H),3.30-2.84(m,4H),2.79(s,1H),1.96(br s,2H),1.88(br s,2H),1.17-1.03(m,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=561.6。

实例628



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-羟基-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



[1175] 步骤A.(5-(叔丁氧基羰基)-2-(甲氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-基)硼酸:向3-碘-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(1.40g,1.0当量)和4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(4.25g,10当量)在MeCN(14mL)中的混合物中添加顺式-二氯-1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁钯(II)(486mg,0.2当量)和TEA(1.01g,3.0当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在80℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相快速[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈棕色油状物的标题化合物(0.66g,53%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=339.9。

[1176] 步骤B.3-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯:向(5-(叔丁氧基羰基)-2-(甲氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-基)硼酸(600mg,1.0当量)在H_2O(2mL)和THF(6mL)中的混合物中添加H_2O_2(1.73g,30%纯度,8.6当量)和NH_4CO_3(280mg,2.0当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用Na_2SO_3(2mL)淬灭并用DCM(5mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈棕色固体的标题化合物(440mg,77%产率);

[1177] 步骤C.5-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸:向3-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2,5(6H)-二甲酸5-叔丁基2-甲基酯(250mg,1.0当量)在MeOH(3mL)中的混合物中添加LiOH·H_2O(1.68g,50当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用水(5mL)稀释并在真空下浓缩以除去MeOH。将残余物用水(5mL)稀释。通过滴加HCl(2M)将残余物的pH调节至4,并将其用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈棕色固体的标题化合物(290mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=298.1。

[1178] 步骤D.2-(二甲基氨基甲酰基)-3-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(50.0mg,1.0当量)和二甲胺(2M,2.0当量)在DMF(0.5mL)中的混合物中添加HATU(192mg,3.0当量)和DIEA(217mg,10当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物过滤并通过反相快速[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(27mg,48%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=325.0。

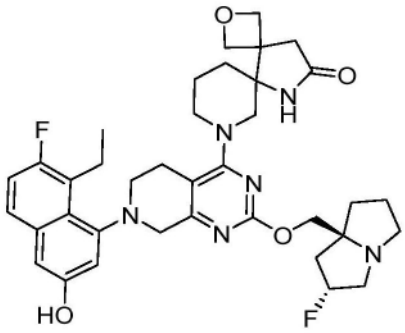
[1179] 步骤E.3-羟基-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向2-(二甲基氨基甲酰基)-3-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(75.0mg,1.0当量)在ACN(1.0mL)中的混合物中添加HCl·二噁烷(4M,1.0mL,17当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(90.0mg,HCl)。

[1180] 步骤F.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-羟基-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(120mg,1.0当量)和3-羟基-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(77.5mg,1.7当量,HCl)在DMF(0.5mL)中的混合物中添加DIEA(335mg,15当量)和4Å分子筛(10.0mg,1.0当量)。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(77mg,58%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=747.6。

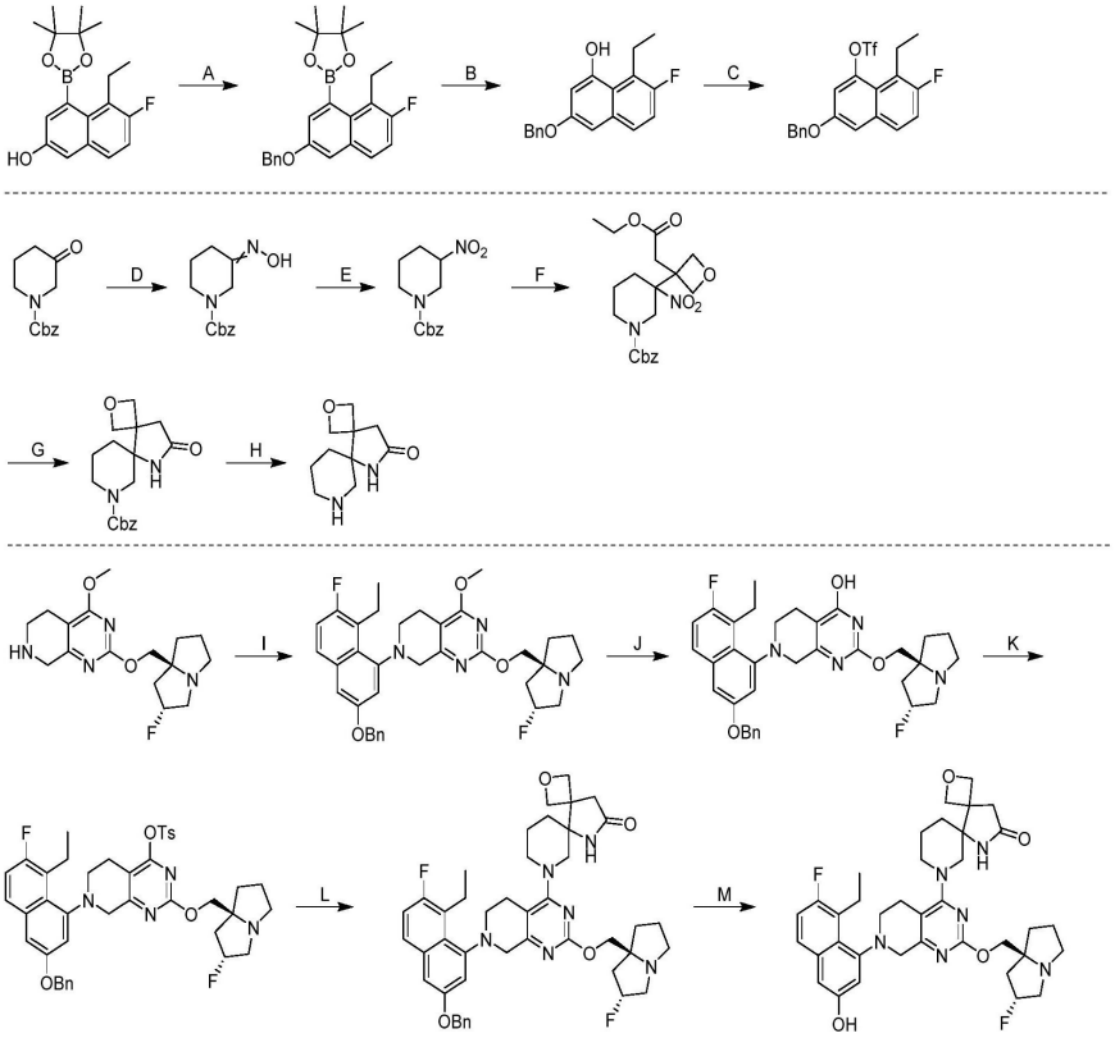
[1181] 步骤G.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-羟基-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:将5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-羟基-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(70.0mg,1.0当量)在HCl·MeOH(4M,1.0mL,43当量)中的混合物在25℃下搅

拌0.5小时。浓缩混合物。将残余物用水(1.0mL)稀释。将混合物用饱和$NaHCO_3$(2mL)调节至pH＝7,并用乙酸乙酯(2×2mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:12%-42%,10min)纯化,以得到呈橙色固体的标题化合物(34.1mg,49%产率,0.23HCOOH)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝7.50(dd,J＝5.6,9.0Hz,1H),7.14(t,J＝9.6Hz,1H),7.03-6.91(m,2H),5.43-5.15(m,1H),4.96(br d,J＝2.4Hz,1H),4.73(br s,1H),4.46(br t,J＝5.2Hz,2H),4.23-4.09(m,3H),4.05(br d,J＝17.6Hz,1H),4.01-3.91(m,1H),3.64(br d,J＝17.6Hz,1H),3.55-3.34(m,7H),3.27-3.12(m,4H),3.11-2.93(m,4H),2.74(br d,J＝15.2Hz,1H),2.41-2.13(m,3H),2.12-1.82(m,5H),1.09(dt,J＝1.6,7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝703.6。

实例629



7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-氧杂-7,11-二氮杂二螺[3.0.5^5.3^4]十三烷-12-酮



[1182] 步骤A.2-(3-(苄基氧基)-8-乙基-7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷:向5-乙基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-2-酚(30.0g,1.0当量)和BnBr(17.9g,1.1当量)在MeCN(300mL)中的混合物中添加K_2CO_3(39.3g,3.0当量)。将反应在90℃下搅拌2小时。将混合物在真空下浓缩以除去MeCN。将残余物用水(200mL)稀释并用EtOAc(2×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩。将残余物用MeCN(100mL)洗涤、真空干燥,以得到呈橙色固体的标题化合物(38.0g,86%产率);

[1183] 步骤B.3-(苄基氧基)-8-乙基-7-氟萘-1-酚:在0℃下,在1小时内向2-(3-(苄基氧基)-8-乙基-7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(38.0g,1.0当量)和$NaHCO_3$(39.3g,5.0当量)在THF(600mL)和H_20(300mL)中的混合物中滴加H_20_2(156g,30%纯度,15当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物用饱和Na_2SO_3(300mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×400mL)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(29.0g,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=297.0。

[1184] 步骤C.3-(苄基氧基)-8-乙基-7-氟萘-1-基三氟甲烷磺酸酯:向3-(苄基氧基)-8-乙基-7-氟萘-1-酚(29.0g,1.0当量)和DIEA(37.9g,3.0当量)在DCM(300mL)中的溶液中添加三氟乙酰基三氟甲烷磺酸酯(41.4g,1.5当量)。将混合物在-40℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(200mL)稀释并用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤、经无水

硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=40/1至1/1]和反相快速(0.1%FA条件)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(37.0g,87%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.44(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.39-7.03(m,8H),5.02(s,2H),3.13(dq,J=2.8,7.6Hz,2H),1.13(t,J=7.6Hz,3H)。

[1185] 步骤D.3-(肟基)哌啶-1-甲酸苄酯:向3-氧代哌啶-1-甲酸苄酯(10.0g,1.0当量)和KOAc(12.6g,3.0当量)在MeOH(100mL)和H_2O(35mL)中的溶液中添加NH_2OH·HCl(8.94g,3.0当量)。将反应在60℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以除去MeOH。将残余物用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用反相快速(C18,0.1%甲酸条件)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(10.4g,98%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.44-8.02(m,1H),7.43-7.28(m,5H),5.18-5.08(m,2H),4.44(s,1H),4.11(s,1H),3.61-3.51(m,2H),2.68-2.35(m,2H),1.86-1.71(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=249.3。

[1186] 步骤E.3-硝基哌啶-1-甲酸苄酯:在0℃下,向尿素过氧化氢(9.77g,2.87当量)在ACN(45mL)中的溶液中滴加TFAA(19.1g,12.6mL,2.50当量)在ACN(20mL)中的溶液。将反应在0℃下搅拌1小时。在80℃下,将所得溶液滴加至3-(肟基)哌啶-1-甲酸苄酯(9.0g,1.0当量)和$NaHCO_3$(15.2g,7.05mL,5.0当量)在ACN(45mL)中的混合物中。将反应在80℃下搅拌1小时。将混合物用饱和Na_2SO_3水溶液(100mL)淬灭并用DCM(2×100mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用反相快速(C18,0.1%甲酸条件)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(5.30g,53%产率)。

[1187] 步骤F.3-(3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)氧杂环丁烷-3-基)-3-硝基哌啶-1-甲酸苄酯:向3-硝基哌啶-1-甲酸苄酯(500mg,1.0当量)在二噁烷(10mL)中的溶液中添加2-(氧杂环丁烷-3-亚基)乙酸乙酯(538mg,2.0当量)和CsF(1.72g,6.0当量)。将反应在90℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用反相快速(C18,0.1%甲酸条件)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.40g,43%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=407.3。

[1188] 步骤G.12-氧代-2-氧杂-7,11-二氮杂二螺[3.0.5^5.3^4]十三烷-7-甲酸苄酯:向3-(3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)氧杂环丁烷-3-基)-3-硝基哌啶-1-甲酸苄酯(500mg,1.0当量)在AcOH(7mL)中的溶液中添加Fe(344mg,5.0当量)。将反应在65℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(5mL)稀释并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用反相快速(C18,0.1%甲酸条件)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(200mg,49%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.42-7.30(m,5H),6.41(br s,1H),5.24-5.03(m,2H),4.90(d,J=6.8Hz,2H),4.40(dd,J=4.0,6.4Hz,2H),4.25-4.14(m,1H),4.07-3.88(m,1H),3.13(d,J=13.2Hz,1H),2.96-2.81(m,3H),1.89-1.75(m,3H),1.67-1.58(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=331.1。

[1189] 步骤H.2-氧杂-7,11-二氮杂二螺[3.0.5^5.3^4]十三烷-12-酮:在N_2气氛下,向12-氧代-2-氧杂-7,11-二氮杂二螺[3.0.5^5.3^4]十三烷-7-甲酸苄酯(100mg,1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中添加Pd/C(20mg,10%纯度)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15Psi)下在20℃下搅拌3小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(70mg,粗品)。

[1190] 步骤I.7-(3-(苄基氧基)-8-乙基-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡

咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(17.5g,1.0当量)、Cs_2CO_3(53.1g,3.0当量)和3-(苄基氧基)-8-乙基-7-氟萘-1-基三氟甲烷磺酸酯(30.2g,1.3当量)在甲苯(300mL)中的混合物中添加Xantphos(6.28g,0.20当量)和$Pd_2(dba)_3$(4.97g,0.1当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在110℃下搅拌12小时。将混合物用水(300mL)稀释并用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用反相HPLC[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(5.60g,16%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=601.3。

[1191] 步骤J.7-(3-(苄基氧基)-8-乙基-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:向EtSH(2.12g,3.7当量)在DMAC(55mL)中的混合物中添加NaH(915mg,60%纯度,2.5当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将7-(3-(苄基氧基)-8-乙基-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(5.5g,1.0当量)在DMAc(20mL)中的溶液添加至上述混合物中。将反应在60℃下搅拌1小时。将混合物用水(55mL)稀释。将混合物用2M HCl水溶液调节至pH=6,并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×50mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩,以得到呈棕色油状物的标题化合物(7.00g,粗品)。

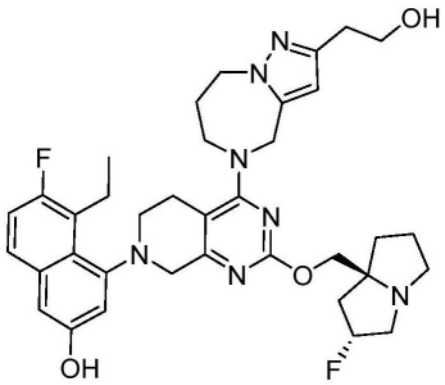
[1192] 步骤K.7-(3-(苄基氧基)-8-乙基-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:向7-(3-(苄基氧基)-8-乙基-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(7g,1.0当量)和DIEA(4.63g,3.0当量)在DCM(70mL)中的混合物中添加DMAP(145.8mg,0.1当量)和4-甲苯-1-磺酰氯(3.41g,1.5当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并通过反相HPLC[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(4.80g,52%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=741.2

[1193] 步骤L.7-(7-(3-苄基氧基-8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-氧杂-7,11-二氮杂二螺[3.0.5^5.3^4]十三烷-12-酮:向7-(3-(苄基氧基)-8-乙基-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(100mg,1.0当量)、4Å分子筛(5mg)和DIEA(87.2mg,5.0当量)在DMF(2mL)中的溶液中添加2-氧杂-7,11-二氮杂二螺[3.0.5^5.3^4]十三烷-12-酮(53.0mg,2.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并通过反相HPLC[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(100mg,97%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=765.7。

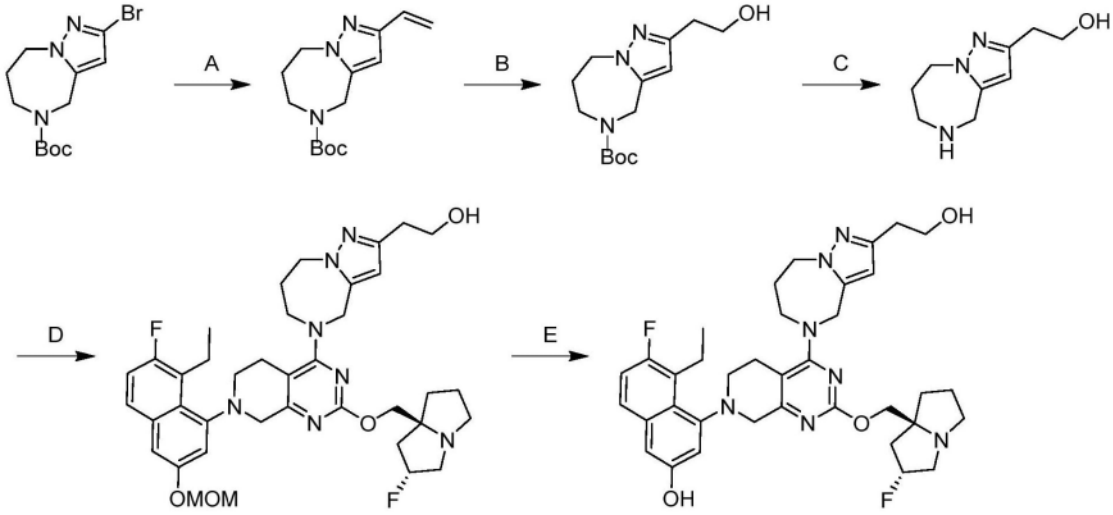
[1194] 步骤M.7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-氧杂-7,11-二氮杂二螺[3.0.5^5.3^4]十三烷-12-酮:在N_2下,向7-[7-(3-苄基氧基-8-乙基-7-氟-1-萘基)-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-2-氧杂-7,11-二氮杂二螺[3.0.5^5.3^4]十三烷-12-酮(100mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的溶液中添加Pd/C(20mg,10%纯度)。将反应脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi)下在20℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna

C18 150×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:16%-46%,10min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(24.1mg,26%产率,0.6HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.04-6.91(m,2H),5.49-5.26(m,1H),5.08-4.97(m,2H),4.50(d,J=6.8Hz,1H),4.42-4.38(m,1H),4.33-4.24(m,1H),4.24-4.16(m,2H),4.16-4.05(m,2H),3.71-3.60(m,1H),3.52-3.40(m,4H),3.38-3.35(m,1H),3.29(br s,1H),3.20-3.11(m,3H),3.11-3.02(m,1H),3.02-2.89(m,2H),2.82-2.68(m,1H),2.49-2.26(m,2H),2.23-1.96(m,6H),1.95-1.77(m,3H),1.15-1.06(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=675.1。

实例630



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



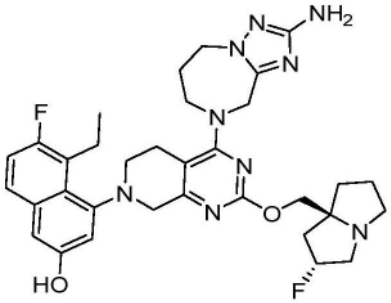
[1195] 步骤A.2-乙烯基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-溴-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(1.00g,1.0当量)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(977mg,2.0当量)、cataCXium A Pd G3(462mg,0.2当量)在二噁烷(20mL)和H_2O(4mL)中的混合物中添加$NaHCO_3$(799mg,3.0当量)。将混合物在真空下脱气并用N_2吹扫数次。将反应在80℃下搅拌3小时。将混合物用水(12mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥、浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(260mg,28%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=264.3。

[1196] 步骤B.2-(2-羟基乙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下,向2-乙烯基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(260mg,1.0当量)在THF(20mL)中的溶液中滴加NaOH(在水中3M,1.32mL,4.0当量)。将混合物在0℃下搅拌2小时。在0℃下,滴加BH_3-Me_2S(10M,296μL,3.0当量)和H_2O_2(1.38g,30%纯度,12当量)。将反应在25℃下搅拌14小时。将混合物在0℃下用饱和Na_2SO_3溶液(50mL)淬灭,用水(50mL)和乙酸乙酯(80mL)稀释。将有机层经硫酸钠干燥、浓缩并通过反相HPLC(C18,0.1%甲酸条件)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(76.0mg,27%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=282.2。

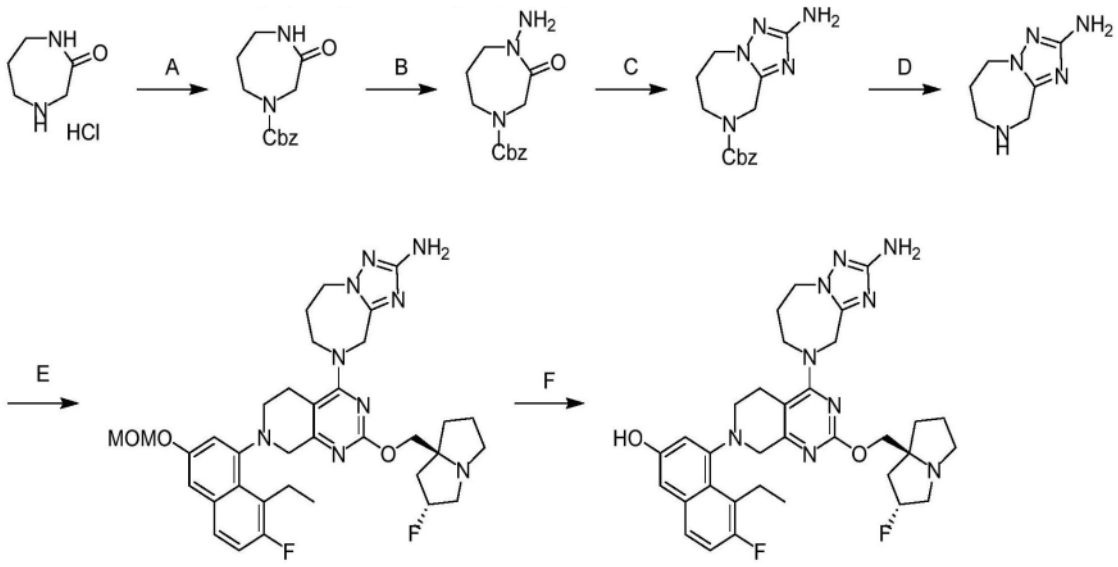
[1197] 步骤C.2-(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)乙醇:在25℃下,向2-(2-羟基乙基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(76.0mg,1.0当量)在MeCN(2mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,3.17mL,47当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(170mg,粗品,HCl盐)。

[1198] 最后两个步骤根据实例248。获得呈棕色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.52(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),6.97(s,2H),6.12(s,1H),5.48-5.27(m,1H),5.02-4.95(m,1H),4.81-4.73(m,1H),4.47-4.36(m,2H),4.31-4.15(m,3H),4.07(br d,J=17.6Hz,1H),4.00-3.90(m,1H),3.80-3.73(m,2H),3.69(br d,J=17.4Hz,1H),3.58-3.46(m,3H),3.45-3.38(m,2H),3.25-3.13(m,3H),2.82-2.68(m,3H),2.49-1.93(m,9H),1.16-1.06(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=660.3。

实例631



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



[1199] 步骤A.3-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:向1,4-二氮杂环庚烷-2-酮(4.50g,1.0当量,HCl)和氯甲酸苄酯(7.65g,1.5当量)在DCM(45mL)中的混合物中添加DIEA(38.6g,10当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物用水(80mL)稀释并用乙酸乙酯(30×3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用反相HPLC[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(6.30g,84%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=249.0。

[1200] 步骤B.4-氨基-3-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:向3-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(700mg,1.0当量)和氨基硫酸氢盐(638mg,2.0当量)在DMF(7mL)中的混合物中添加t-BuOK(1.0M,7.1mL,2.5当量)。将反应在20℃下搅拌3小时。将混合物浓缩并通过反相快速[水(FA,0.1%)/乙腈]和制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:8%-38%,10min)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(380mg,8.0%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=263.9。

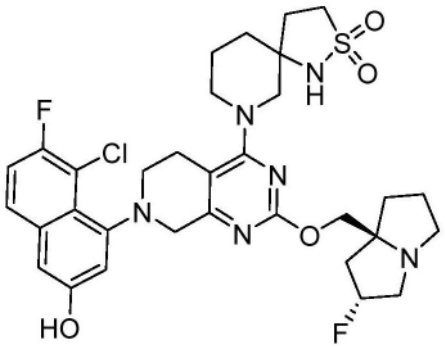
[1201] 步骤C.2-氨基-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-8(9H)-甲酸苄酯:向4-氨基-3-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(320mg,1.0当量)和氨腈(307mg,6.0当量)在EtOH(3.5mL)中的混合物中TsOH·H_2O(347mg,1.5当量)。将反应在80℃下搅拌12小时。将TEA(246mg,2.0当量)添加至上述混合物中。将反应在80℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并通过反相HPLC[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(150mg,42%产率);

[1202] 步骤D.6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺:向2-氨基-5,6,7,9-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-8-甲酸苄酯(120mg,1.0当量)在MeOH(3.6mL)和NH_3/MeOH(0.9mL,25%纯度)中的混合物中添加Pd/C(120mg,10%纯度)。将反应脱气并用H_2吹扫3次。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(63.0mg,94%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=154.2

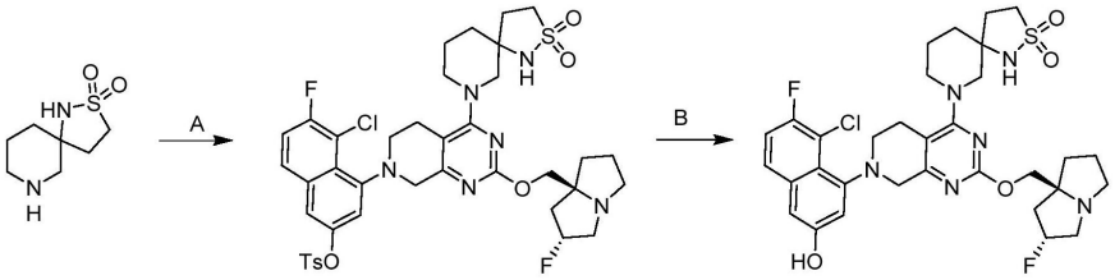
[1203] 最后两个步骤根据实例248。获得呈橙色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.51(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.6Hz,1H),6.98(br d,J=3.6Hz,2H),5.48-5.27(m,1H),4.67(br d,J=16.4Hz,2H),4.37-4.16(m,2H),4.15-3.91(m,5H),3.74-3.63(m,1H),3.56-3.36(m,6H),3.27-3.08(m,3H),2.77-2.66(m,1H),2.50-

2.15(m,5H),2.12-1.91(m,3H),1.11(br t,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝632.5。

实例632



7-(7-(8-氯-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物

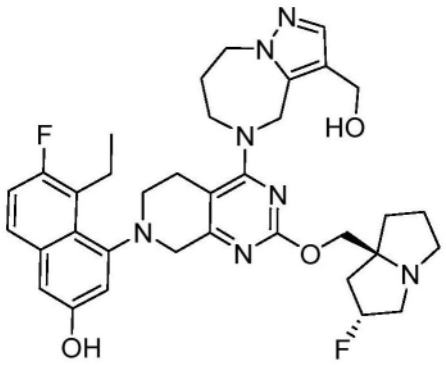


[1204] 步骤A.5-氯-4-(4-(2,2-二氧代-2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)-6-氟萘-2-基4-甲基苯磺酸酯:向5-氯-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲苯磺酰氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)萘-2-基4-甲基苯磺酸酯(80.0mg,1.0当量)和2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(22.5mg,1.2当量)在DMF(0.50mL)中的溶液中添加DIEA(63.7mg,5.0当量)和4Å分子筛(30mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤、浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;A:[水(FA)];B:ACN;B%:26%-56%,经10分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(50.0mg,60%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝829.2。

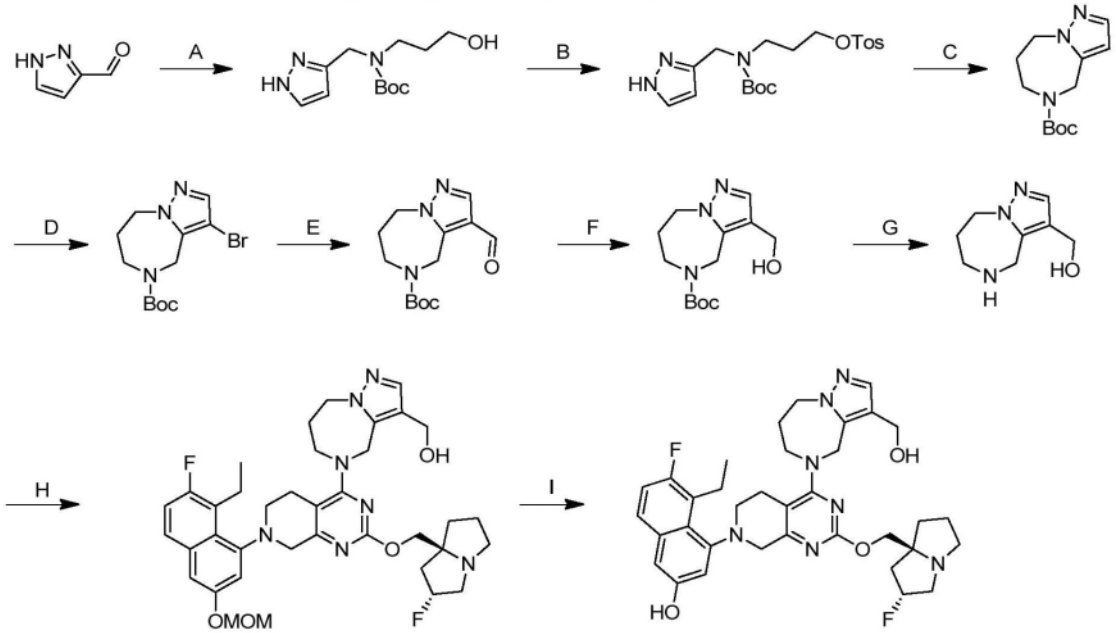
[1205] 步骤B.7-(7-(8-氯-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向5-氯-4-(4-(2,2-二氧代-2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-6-氟萘-2-基4-甲基苯磺酸酯(40.0mg,1.0当量)在THF(1.00mL)和H_2O(1.00mL)中的溶液中添加NaOH(11.6mg,6.0当量)。将反应在60℃下搅拌36小时。将混合物用2M HCl(1.00mL)中和、浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:18%-48%,经10min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(10.1mg,FA盐)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝8.53(s,1H),7.67-7.54(m,1H),7.32-7.22(m,1H),6.99-6.89(m,2H),5.46-5.22(m,1H),4.33-4.27(m,1H),4.24(br s,1H),4.23-4.15(m,1H),4.03-3.80(m,1H),3.76-3.34(m,7H),3.27-3.17(m,2H),3.16-3.03(m,2H),

2.71-2.58(m,1H),2.50-2.35(m,1H),2.34-2.12(m,4H),2.11-1.65(m,8H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝675.3

实例633



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



[1206] 步骤A.((1H-吡唑-3-基)甲基)(3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯:向1H-吡唑-3-甲醛(30.0g,1.0当量)和3-氨基丙烷-1-醇(35.2g,1.5当量)在EtOH(300mL)中的混合物中添加$NaBH_4$(26.0g,2.2当量)。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物在0℃下用H_2O(300mL)淬灭。将$(Boc)_2O$(112g,2.0当量)添加至上述混合物中。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物浓缩以除去EtOH。将残余物用H_2O(300mL)稀释并用乙酸乙酯(3×300mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩、用柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝10/1至0/1)和反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(40.2g,30%产率);LCMS(ESI,M-99):m/z＝156.4。

[1207] 步骤B.3-(((1H-吡唑-3-基)甲基)(叔丁氧基羰基)氨基)丙基4-甲基苯磺酸酯:向((1H-吡唑-3-基)甲基)(3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯(11.0g,1.0当量)、DIEA(16.7g,3.0当量)和DMAP(263mg,0.05当量)在DCM(100mL)中的溶液中添加4-甲基苯-1-磺酰氯(16.4g,

2.0当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并用反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(5.00g,28%产率);LCMS(ESI,M-99):m/z=310.3。

[1208] 步骤C.7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向3-(((1H-吡唑-3-基)甲基)(叔丁氧基羰基)氨基)丙基4-甲基苯磺酸酯(8.00g,1.0当量)在DMAC(80mL)中的溶液中添加NaH(2.34g,60%纯度,3.0当量)。将反应在0℃-20℃下搅拌2小时。将混合物在0℃下用H_2O(100mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(7.10g,73%产率)。

[1209] 步骤D.3-溴-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(7.00g,1.0当量)在ACN(70mL)中的溶液中添加NBS(7.88g,1.5当量)。将反应在80℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(6.20g,65%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=316.0。

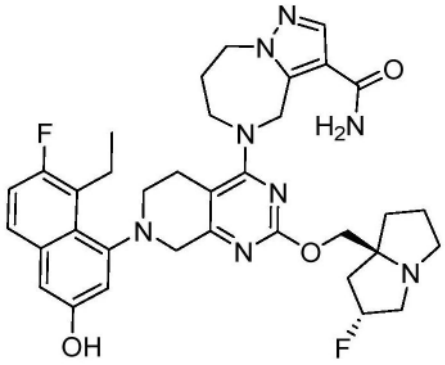
[1210] 步骤E.3-甲酰基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在-60℃下,向3-溴-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(500mg,1.0当量)在THF(10mL)中的溶液中添加n-BuLi(1M,4.74mL,3.0当量)。将反应在-60℃下搅拌0.5小时。将DMF(578mg,5.0当量)添加至上述混合物中。将反应在-60℃下搅拌0.5小时。将混合物在0℃下用H_2O(10mL)淬灭并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(210mg,47%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=266.3。

[1211] 步骤F.3-(羟基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向3-甲酰基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在EtOH(1mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(20.0mg,1.5当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物在0℃下用饱和NH_4Cl溶液(3.0mL)淬灭并用EtOAc(3×2mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(110mg,98%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=268.1

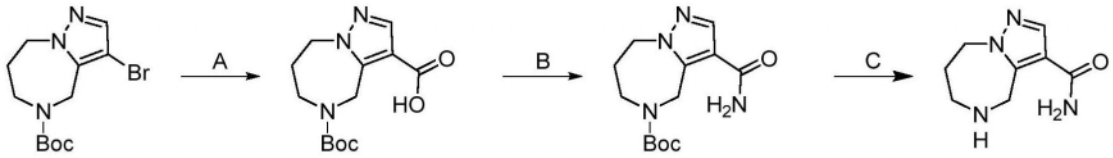
[1212] 步骤G.(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-基)甲醇:将3-(羟基甲基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(80.0mg,1.0当量)在HCl·MeOH(4M,0.8mL,11当量)中的混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(55.0mg,粗品)。

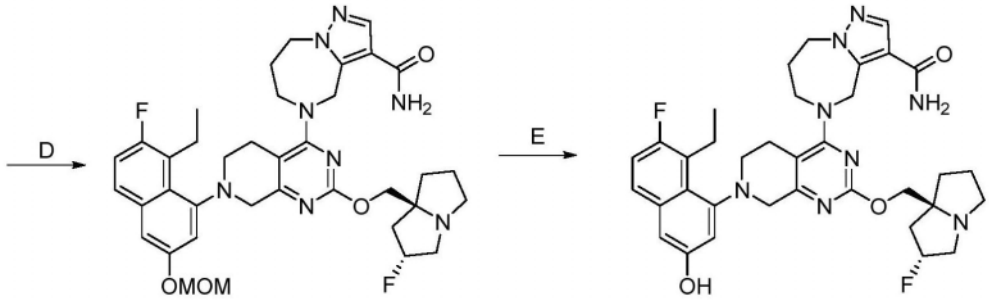
[1213] 最后两个步骤根据实例248。获得呈白色固体的标题化合物(FA盐)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.36(s,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.96(s,2H),5.41-5.21(m,1H),5.05-4.98(m,1H),4.79-4.76(m,1H),4.62-4.58(m,2H),4.50-4.36(m,2H),4.20-3.95(m,6H),3.65(br d,J=18.0Hz,1H),3.53-3.46(m,1H),3.44-3.36(m,3H),3.24-3.12(m,2H),3.07(dt,J=5.6,9.6Hz,1H),2.70(br d,J=14.4Hz,1H),2.34-2.19(m,3H),2.17-1.95(m,5H),1.95-1.82(m,1H),1.11(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=646.6。

实例634



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-甲酰胺





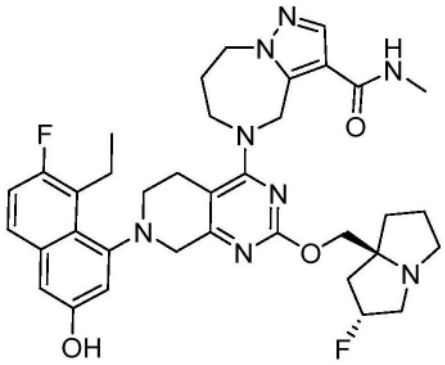
[1214] 步骤A.5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-甲酸:在-70℃下,向3-溴-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(300mg,1.0当量)在THF(5mL)中的溶液中添加n-BuLi(570uL,1.5当量)。将反应在-70℃下搅拌5分钟。将干冰(417mg,10当量)添加至上述混合物中。将反应在-70℃下搅拌5分钟。将混合物用水(10mL)淬灭。将混合物用HCl(2mL,2M)调节至pH=4,并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(230mg,43%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=282.0。

[1215] 步骤B.3-氨基甲酰基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-甲酸(180mg,1.0当量)和NH_4Cl(137mg,4.0当量)在DMF(2mL)中的混合物中添加HATU(730mg,3.0当量)和DIEA(827mg,10当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤并用反相快速[C18,水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(130mg,72%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=281.4。

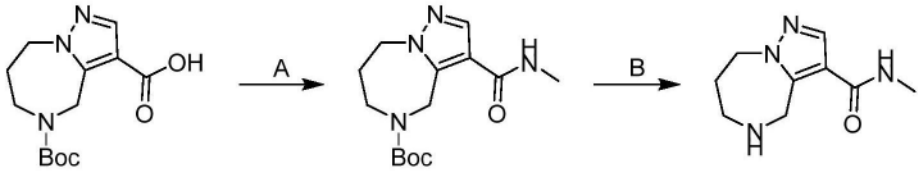
[1216] 步骤C.5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-甲酰胺:向3-氨基甲酰基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(120mg,1.0当量)在MeCN(0.5mL)中的混合物中添加HCl·二噁烷(1.50mL,14当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(150mg,粗品,HCl)。

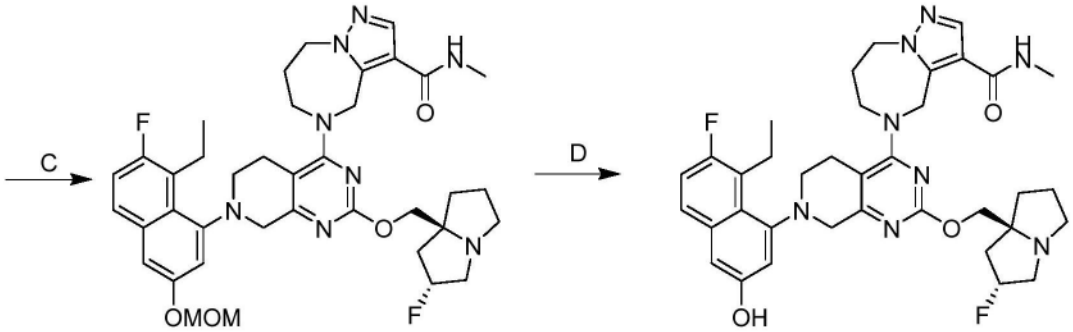
[1217] 最后两个步骤根据实例248。获得呈黄色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.83(d,J=3.6Hz,1H),7.50(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),7.03-6.88(m,2H),5.36-5.28(m,1H),5.19-5.06(m,2H),4.49(br dd,J=8.0,14.4Hz,1H),4.40-4.28(m,1H),4.11-3.84(m,5H),3.63(br d,J=17.2Hz,1H),3.51-3.35(m,4H),3.25-3.08(m,4H),3.01-2.92(m,1H),2.64(br d,J=14.8Hz,1H),2.45-2.32(m,1H),2.30-2.01(m,4H),1.99-1.79(m,3H),1.11(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=659.5。

实例635



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-甲酰胺





[1218] 步骤A.3-(甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-甲酸(190mg,1.0当量)和甲胺盐酸盐(68.4mg,1.5当量,HCl)在DMF(2.0mL)中的混合物中添加HATU(771mg,3.0当量)和DIEA(873mg,10当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤并通过反相HPLC[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(150mg,74%产率);LCMS(ESI,M-55):m/z=239.2。

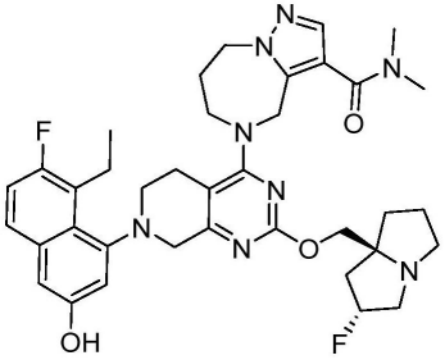
[1219] 步骤B.N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-甲酰胺:向3-(甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(140mg,1.0当量)在ACN(1.5mL)中的混合物中添加HCl·二噁烷(4M,1.40mL,12当量)。将反

应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩以得到呈绿色固体的标题化合物(140mg,粗品)。

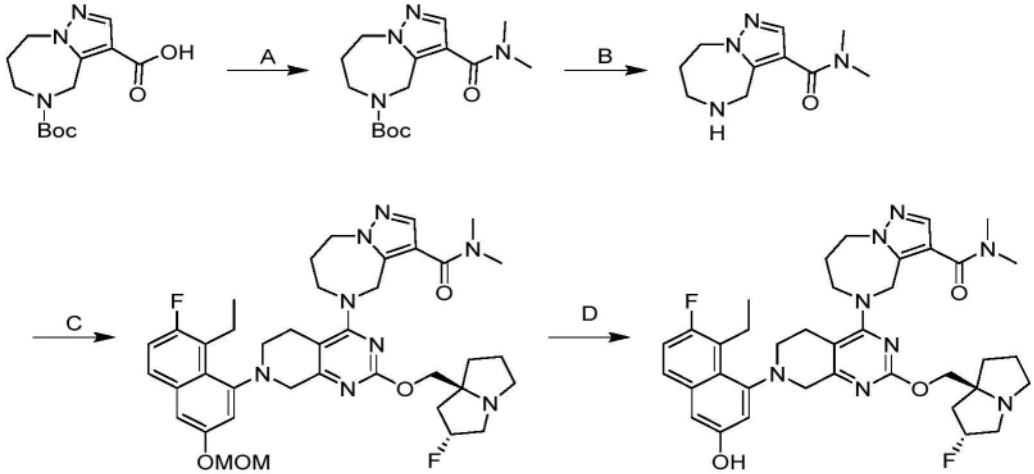
[1220] 步骤C.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-甲酰胺:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(200mg,1.0当量)和N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-甲酰胺(133mg,HCl)在DMF(2.0mL)中的混合物中添加DIEA(744mg,20当量)和4Å分子筛(5.00mg)。将反应在60℃下搅拌24小时。将混合物过滤并通过反相HPLC[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(150mg,66%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=717.6

[1221] 最后两个步骤根据实例248。获得呈粉色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.76(d,J=1.6Hz,1H),7.50(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.13(t,J=9.2Hz,1H),6.98-6.94(m,2H),5.33-5.10(m,3H),4.49(br dd,J=7.2,14.0Hz,1H),4.38-4.28(m,1H),4.10-3.88(m,5H),3.64(br d,J=17.6Hz,1H),3.35(br s,4H),3.24-3.07(m,4H),2.96(dt,J=5.6,9.2Hz,1H),2.83(s,3H),2.59(br d,J=15.2Hz,1H),2.44-2.32(m,1H),2.29-2.07(m,3H),2.06-1.80(m,4H),1.10(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=673.1。

实例636



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-甲酰胺



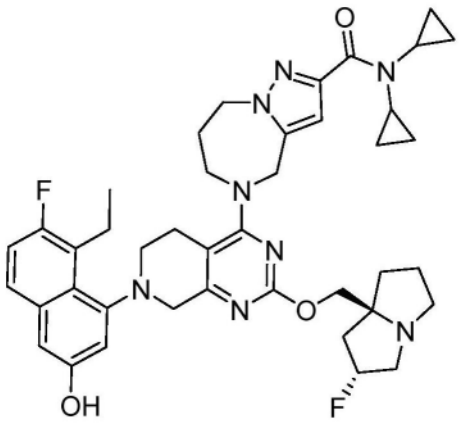
[1222] 步骤A.3-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5

(6H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-甲酸(200mg,1.0当量)和二甲胺(2M,711uL,2.0当量)在DMF(2.0mL)中的混合物中添加HATU(811mg,3.0当量)和DIEA(919mg,10当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤并通过反相快速[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈白色油状物的标题化合物(175mg,79%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=309.1。

[1223] 步骤B.N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-甲酰胺:向3-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(170mg,1.0当量)在ACN(1.0mL)中的混合物中添加HCl·二噁烷(4M,2.0mL,14当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(210mg,粗品,HCl)。

[1224] 最后两个步骤根据实例248。获得呈粉色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.63(s,1H),7.52(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),6.96(d,J=2.8Hz,2H),5.39-5.17(m,1H),4.95(br d,J=2.4Hz,2H),4.62-4.49(m,2H),4.47-4.37(m,1H),4.16-4.10(m,1H),4.07(s,2H),3.96-3.84(m,1H),3.69(br d,J=17.6Hz,1H),3.45-3.34(m,3H),3.27-3.18(m,3H),3.17-3.06(m,5H),3.05-2.87(m,4H),2.56-2.45(m,1H),2.27(br d,J=4.4Hz,2H),2.24-2.05(m,3H),2.01-1.81(m,3H),1.12(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=687.4。

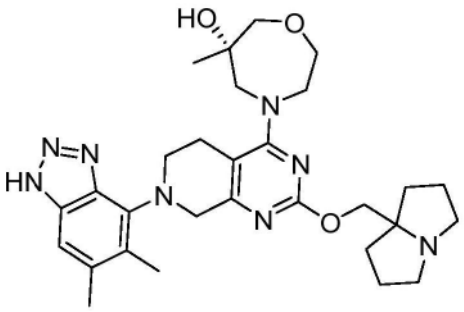
实例637



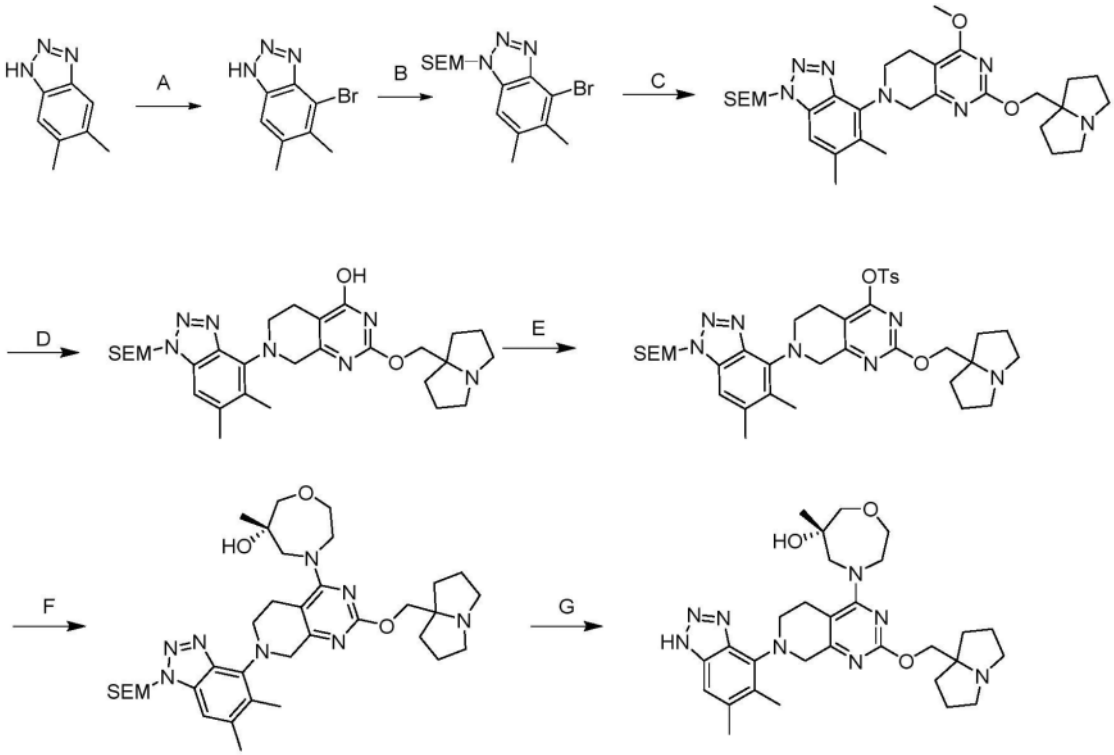
N,N-二环丙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

[1225] 根据实例233合成,除了在最后一步中使用HCl替代TFA。获得呈浅黄色固体的标题化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),6.96(d,J=1.2Hz,2H),6.55(d,J=0.8Hz,1H),5.36-5.15(m,1H),5.09-4.99(m,1H),4.83-4.76(m,1H),4.58-4.49(m,2H),4.29-4.17(m,1H),4.13-3.89(m,4H),3.67(dd,J=4.8,17.6Hz,1H),3.57-3.47(m,1H),3.45-3.33(m,2H),3.27-3.12(m,5H),2.98(dt,J=5.6,9.2Hz,1H),2.87-2.66(m,3H),2.39-2.11(m,3H),2.10-1.78(m,5H),1.10(t,J=7.2Hz,3H),0.98-0.52(m,8H);LCMS(ESI,M+1):m/z=739.2

实例638



(S)-4-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-醇



[1226] 步骤A.4-溴-5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑:在50℃下,向5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(1.00g,1.0当量)在AcOH(10mL)中的混合物中添加Br_2(1.52g,1.4当量)在AcOH(10mL)中的溶液。将混合物在50℃下搅拌1小时。将混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩并通过反相快速(C18,0.1% FA条件)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(500mg,32%产率);LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=225.9,227.9。

[1227] 步骤B.4-溴-5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑:在0℃下,向4-溴-5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(300mg,1当量)在THF(9mL)中的溶液中逐份添加NaH(106mg,60%纯度,2.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后在0℃下向混合物中添加SEM-Cl(332mg,1.5当量)。将混合物在0℃下搅拌1小时,并且然后在0℃下用水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥、浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(245mg,粗品)。

[1228] 步骤C.7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,

2,3]三唑-4-基)-4-甲氧基-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向4-甲氧基-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(2.3g,1.0当量)和4-溴-5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(2.96g,1.1当量)在二噁烷(50mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(6.15g,2.5当量)和Xantphos Pd G4(727mg,0.1当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在90℃下搅拌12小时。将混合物用水(250mL)稀释并用EtOAc(4×80mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用反相快速[水(FA,0.1%)/乙腈=3/2]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(4.1g,93%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=580.3。

[1229] 步骤D.7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:向7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-4-甲氧基-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(4.0g,1.0当量)在DMAc(50mL)中的溶液中添加乙基硫烷钠(1.74g,3.0当量)。将反应在60℃下搅拌2小时。将混合物在0℃下用饱和NH_4Cl水溶液(100mL)和H_2O(900mL)淬灭。将混合物用EtOAc(6×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×300mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、并浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(3.9g,99%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=566.5。

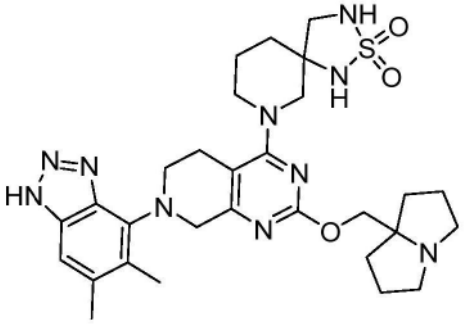
[1230] 步骤E.7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:在0℃下,向7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(3.8g,1.0当量)和DIPEA(2.60g,3.0当量)在THF(40mL)中的溶液中添加DMAP(82.1mg,0.1当量)和TosCl(1.60g,1.3当量)。将反应在25℃下搅拌18小时。将混合物用H_2O(100mL)稀释并用EtOAc(4×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[Al_2O_3,PE/EtOAc=3/1至0/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(3.35g,67%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=720.3。

[1231] 步骤F.(S)-4-(7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-醇:向7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(200mg,1.0当量)和(S)-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-醇(72.9mg,2.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加DIPEA(71.8mg,2.0当量)和4Å分子筛(20.0mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并用反相快速[水(FA,0.1%)/乙腈=3/2]纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(150mg,79%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=679.5。

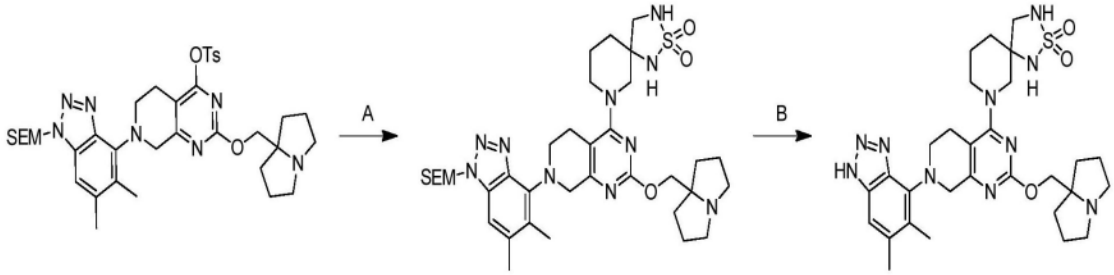
[1232] 步骤G.(S)-4-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-醇:在0℃下,向(S)-4-(7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-

四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-醇(140mg,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中滴加TFA(2.0mL)。将反应在20℃下搅拌2小时。浓缩混合物。将残余物溶解在DCM(0.5mL)和二乙胺(1.2mL)中。将反应在25℃下搅拌16小时。将混合物用H_2O(5mL)稀释并用DCM(4×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤、经无水Na_2SO_4干燥、浓缩并用制备型HPLC[柱:3_Phenomenex Luna C18 75×30mm×3μm;流动相:水(FA)-ACN;B%:13%-33%,经8分钟]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(39.0mg,33%产率,0.37HCOOH);^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.39(s,1H),4.49-4.43(m,4H),4.17-4.02(m,2H),3.99-3.81(m,2H),3.69-3.46(m,8H),3.25-3.18(m,2H),3.02-2.80(m,2H),2.45(s,3H),2.43(s,3H),2.31-1.98(m,8H),1.21(s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=549.5。

实例639



7-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物

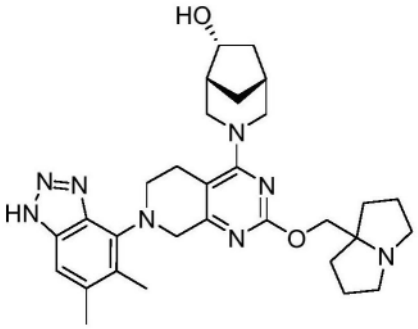


[1233] 步骤A.7-(7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(200mg,1.0当量)和2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(90.0mg,1.7当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加DIPEA(71.8mg,2.0当量)和4Å分子筛(20.0mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并用反相快速[水(FA,0.1%)/乙腈=3/1至2/1]纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(190mg,92%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=739.6。

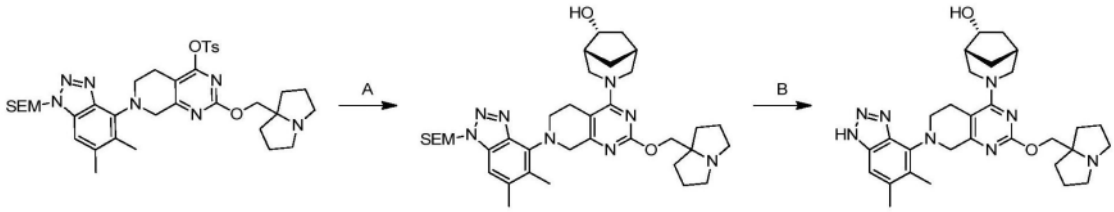
[1234] 步骤B.7-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向7-(7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-

四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(190mg,1.0当量)在THF(1mL)中的溶液中滴加TBAF(在THF中1M,1.29mL,5.0当量)。将反应在50℃下搅拌14小时。浓缩混合物。将残余物溶解在DCM(0.5mL)和二乙胺(1.2mL)中。将反应在25℃下搅拌16小时。将混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(4×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型TLC[DCM/MeOH=5/1]和制备型HPLC[柱:Phenomenex C18 75×30mm×3μm;流动相:水(FA)-ACN;B%:8%-38%,经7分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(45.9mg,27%产率,0.38HCOOH);^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.40(s,1H),4.58-4.29(m,4H),4.08-4.02(m,1H),3.86-3.80(m,1H),3.68-3.47(m,5H),3.46-3.35(m,2H),3.25-3.15(m,3H),2.98-2.80(m,2H),2.45(s,3H),2.43(s,3H),2.36-2.24(m,2H),2.22-2.08(m,4H),2.07-1.93(m,3H),1.91-1.60(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=609.3

实例640



(1R,5R,6R)-3-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇

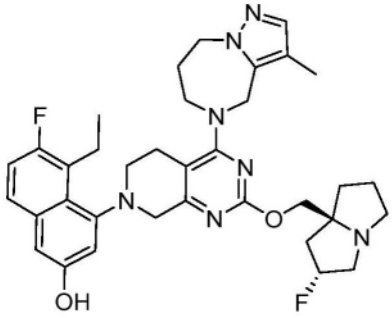


[1235] 步骤A.(1R,5R,6R)-3-(7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(200mg,1.0当量)和(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(60.0mg,1.7当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加DIPEA(71.8mg,2.0当量)和4Å分子筛(20.0mg)。将反应在40℃下搅拌13小时。将混合物过滤并用反相快速[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(200mg,75%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=675.4。

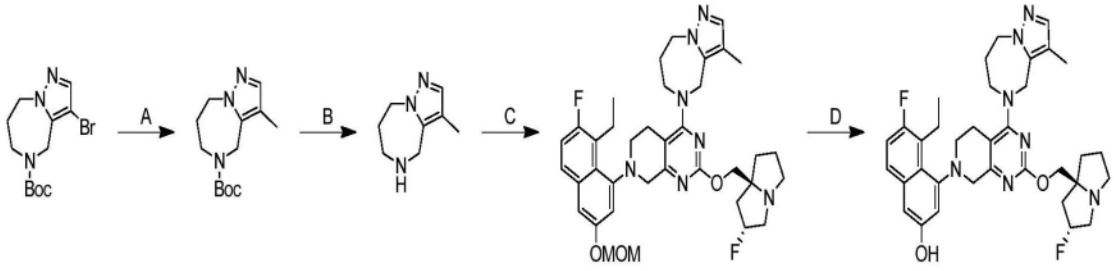
[1236] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:在0℃下,向(1R,5R,6R)-3-(7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)

乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(180mg,1.0当量)在DCM(1.2mL)中的溶液中滴加TFA(2.5mL)。将反应在20℃下搅拌2小时。浓缩混合物。将残余物溶解在DCM(0.5mL)和二乙胺(1.2mL)中。将反应在20℃下搅拌16小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用DCM(4×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex C18 75×30mm×3μm;流动相:水(FA)-ACN;B%:8%-38%,经7分钟]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(45.9mg,27%产率,0.72HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=7.39(s,1H),4.48-4.37(m,4H),4.36-4.30(m,1H),4.16-4.11(m,1H),3.66-3.46(m,4H),3.28-3.11(m,4H),3.08-2.83(m,2H),2.44(s,3H),2.42(s,3H),2.30-2.08(m,9H),2.04-2.01(m,2H),1.78-1.70(m,2H),1.42-1.39(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=545.3。

实例641



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



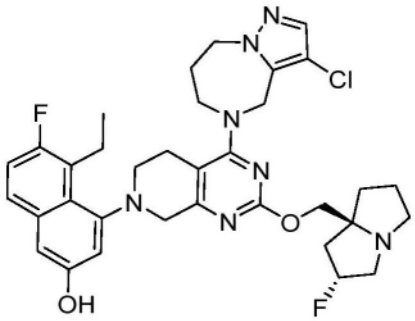
[1237] 步骤A.3-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在25℃下,向3-溴-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(300mg,1.0当量)和2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环已烷(714mg,795μL,50%纯度,3.0当量)在DMF(6mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(69.4mg,0.10当量)和K_2CO_3(393mg,3.0当量)。将反应在100℃下搅拌6小时。将混合物过滤并通过反相快速(0.1%FA条件)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(110mg,37%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=252.3。

[1238] 步骤B.3-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓:在0℃下,向3-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(80.0mg,1.0当量)在甲醇(1mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,2.00mL,25当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。浓缩混合物。将残余物用甲醇(3mL)稀释、用$NaHCO_3$固体调节至pH=8,过滤并浓缩,以得

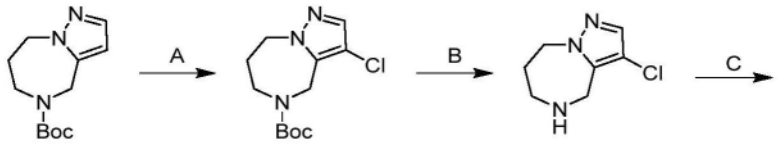
到呈无色油状物的标题化合物(40.0mg,83%产率)。

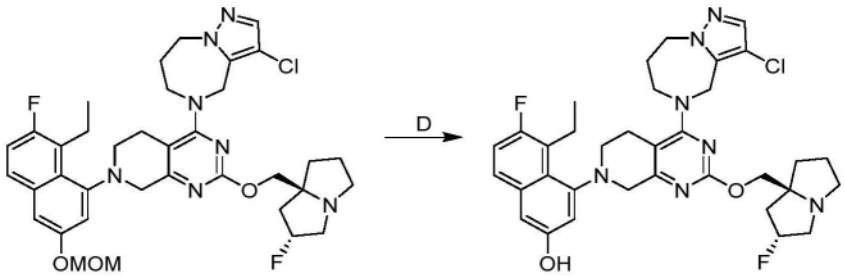
[1239] 最后两个步骤根据实例248。获得呈黄色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.44(br dd,J=3.2,5.2Hz,1H),7.18(s,1H),7.17-7.09(m,1H),6.95-6.87(m,2H),5.46-5.22(m,1H),4.77(br d,J=16.4Hz,1H),4.63-4.52(m,1H),4.50-4.34(m,2H),4.33-4.10(m,3H),3.95-3.71(m,3H),3.64-3.20(m,6H),3.14-3.01(m,2H),3.00-2.87(m,1H),2.55-2.39(m,2H),2.35-2.14(m,5H),2.05(d,J=4.4Hz,3H),2.02-1.98(m,2H),1.09(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=630.4。

实例642



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





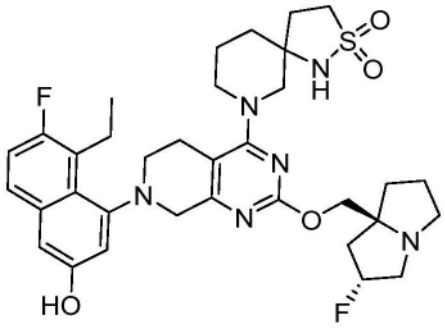
[1240] 步骤A.3-氯-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(500mg,1.0当量)在AcOH(5mL)中的溶液中添加NCS(338mg,1.2当量)。将反应在80℃下搅拌4小时。将混合物倒入饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)中并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用反相快速[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(0.55g,92%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=272.1。

[1241] 步骤B.3-氯-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓:向3-氯-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(550mg,1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中添加HCl•MeOH(4M,5mL)。将反应在20℃下搅拌2小时。浓缩混合物。将残余物溶解在MeOH(10mL)中。向混合物中添加$NaHCO_3$固体(1.00g)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混

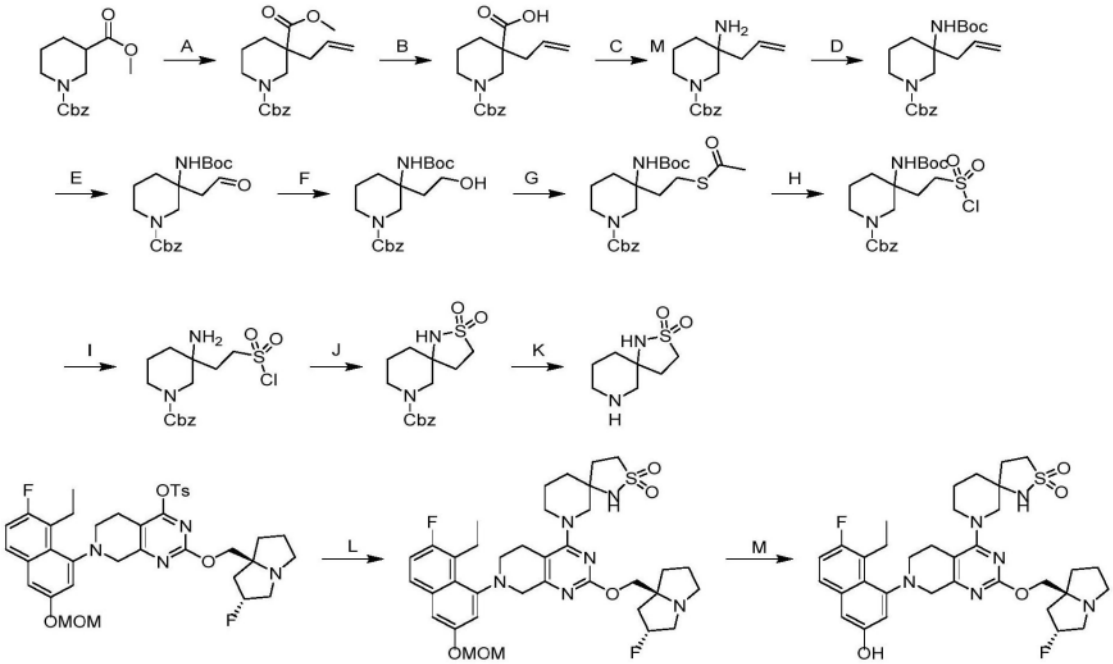
合物过滤。将滤饼用(DCM/MeOH＝10/1,10mL)洗涤。将合并的有机相浓缩以得到呈棕色油状物的标题化合物(0.368g,粗品)。

[1242] 最后两个步骤根据实例248。获得呈粉色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝7.52(dd,J＝5.6,8.8Hz,1H),7.39(d,J＝2.0Hz,1H),7.15(t,J＝9.2Hz,1H),7.01-6.94(m,2H),5.57-5.35(m,1H),4.99-4.93(m,1H),4.82(br s,1H),4.53-4.22(m,4H),4.17-4.05(m,2H),4.04-3.91(m,1H),3.76-3.58(m,4H),3.57-3.47(m,1H),3.45-3.32(m,3H),3.30-3.24(m,1H),3.21-3.09(m,1H),2.73(br d,J＝14.8Hz,1H),2.64-2.29(m,3H),2.28-1.91(m,5H),1.10(t,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝650.4。

实例643



7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物



[1243] 步骤A.3-烯丙基哌啶-1,3-二甲酸1-苄基3-甲基酯:在-78℃下,在30分钟内,向哌啶-1,3-二甲酸1-苄基3-甲基酯(50.0g,1.0当量)在THF(500mL)中的溶液中添加LiHMDS(1M,234mL,1.3当量)。将反应在-78℃下搅拌1小时。在-78℃下,将3-溴丙-1-烯(26.2g,1.2当量)添加至上述混合物中。将反应在20℃下搅拌5小时。将混合物通过饱和NH_4Cl(200mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将合并的混合物有机层用10%柠檬酸水溶液(2×

200mL)和盐水(200mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩以得到呈棕色油状物的标题化合物(55.0g,96%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.47-7.28(m,5H),5.81-5.54(m,1H),5.19-5.00(m,4H),4.00(br d,J=13.2Hz,1H),3.70-3.53(m,4H),3.21(br d,J=13.6Hz,2H),2.40-2.27(m,1H),2.27-2.16(m,1H),2.05(s,1H),1.60(br d,J=4.0Hz,3H)

[1244] 步骤B.3-烯丙基-1-((苄基氧基)羰基)哌啶-3-甲酸:向3-烯丙基哌啶-1,3-二甲酸1-苄基3-甲基酯(55.0g,1.0当量)在MeOH(300mL)和H_2O(100mL)中的溶液中添加LiOH·H_2O(29.1g,4.0当量)。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物通过添加2M HCl调节pH至2,并用乙酸乙酯(500mL)萃取。将有机层浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(49.0g,93%产率);

[1245] 步骤C.3-烯丙基-3-氨基哌啶-1-甲酸苄酯:向3-烯丙基-1-((苄基氧基)羰基)哌啶-3-甲酸(49.0g,1.0当量)和DPPA(48.9g,1.1当量)在甲苯(500mL)中的混合物中添加TEA(32.7g,2.0当量)。将反应在80℃下搅拌4小时。将混合物用4M HCl·二噁烷调节pH=2。将混合物用水(150mL)稀释并分离。将水层用$NaHCO_3$固体调节pH至9,并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤、经硫酸钠干燥、并浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(43.0g,97%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=275.2。

[1246] 步骤D.3-烯丙基-3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯:将3-烯丙基-3-氨基哌啶-1-甲酸苄酯(42.0g,1.0当量)和$(Boc)_2O$(334g,10当量)的溶液在60℃下搅拌4小时。将混合物浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=12/1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(36.0g,62%产率);LCMS(ESI,M-55):m/z=319.1。

[1247] 步骤E.3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸苄酯:在0℃下,向3-烯丙基-3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯(4.00g,1.0当量)在THF(40mL)和H_2O(40mL)中的溶液中添加$NaIO_4$(4.57g,2.0当量)和锇酸钾二水合物(197mg,0.05当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(100mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层浓缩、并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至2/1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(1.70g,41%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.79(br s,1H),7.40-7.35(m,4H),7.34-7.30(m,1H),5.29-5.04(m,2H),4.16-3.85(m,2H),3.20-2.71(m,4H),1.78-1.47(m,4H),1.41(s,9H);LCMS(ESI,M-99):m/z=277.2。

[1248] 步骤F.3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-羟基乙基)哌啶-1-甲酸苄酯:向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(5.60g,1.0当量)在EtOH(30mL)和THF(30mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(1.18g,2.1当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物用饱和NH_4Cl(30mL)缓慢淬灭并用乙酸乙酯(100mL)萃取。将合并的有机层浓缩、并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(5.30g,93%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.41-7.35(m,4H),7.35-7.29(m,1H),5.28-5.05(m,2H),4.98-4.65(m,1H),4.11-3.96(m,1H),3.90-3.63(m,3H),3.14-2.94(m,2H),2.65-2.33(m,1H),1.74-1.45(m,4H),1.42(s,9H);LCMS(ESI,M-99):m/z=279.1。

[1249] 步骤G.3-(2-(乙酰基硫代)乙基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯:在0℃下,向PPh_3(3.05g,2.0当量)在THF(40mL)中的混合物中添加DIAD(2.35g,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下,将3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-羟基乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(2.20g,1.0当量)和硫代乙S-酸(885mg,2.0当量)在THF(20mL)中的溶液添加至上

述混合物中。将反应在0℃下搅拌1小时并且在15℃下搅拌1小时。将混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层浓缩、并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至7/1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(5.00g,粗品);LCMS(ESI,M-99):m/z=337.1。

[1250] 步骤H.3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-(氯磺酰基)乙基)哌啶-1-甲酸苄酯:向3-(2-(乙酰基硫代)乙基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯(1.00g,1.0当量)在AcOH(6mL)和H_2O(0.6mL)中的溶液中添加NCS(918mg,3.0当量)。将反应在15℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥并浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.5g,粗品)。

[1251] 步骤I.3-氨基-3-(2-(氯磺酰基)乙基)哌啶-1-甲酸苄酯:在0℃下,向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-(氯磺酰基)乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(1.50g,1.0当量)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(7.70g,21当量)。将反应在0℃下搅拌15分钟。将混合物浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.2g,粗品)。

[1252] 步骤J.2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯2,2-二氧化物:向3-氨基-3-(2-(氯磺酰基)乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(1.2g,粗品)在THF(12mL)中的溶液中添加K_2CO_3(2.00g,14.5mmol)。将反应在15℃下搅拌2小时。向混合物中添加水(10mL)并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用反相快速[C18,0.1%甲酸条件]和柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/2)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(100mg,26%产率,经四步);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.42-7.29(m,5H),5.23-5.06(m,2H),4.55-4.24(m,1H),3.72-3.29(m,4H),3.18(br s,2H),2.37-2.09(m,2H),1.89(br s,1H),1.78-1.63(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=325.2。

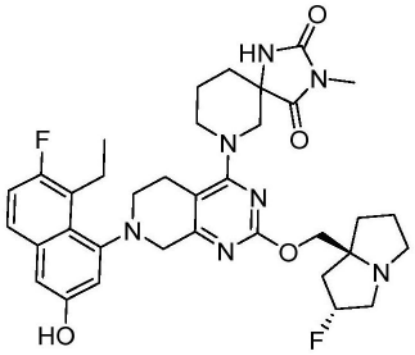
[1253] 步骤K.2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:在N_2下,向2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯2,2-二氧化物(100mg,1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中添加Pd/C(30.0mg,10%纯度)。将反应脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15psi)下在15℃下搅拌3小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈黄色胶状物的标题化合物(70mg,粗品)。

[1254] 步骤L.7-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(200mg,1.0当量)和2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(82.1mg,1.5当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加DIEA(112mg,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速[C18,0.1%甲酸条件]纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(180mg,88%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=713.3。

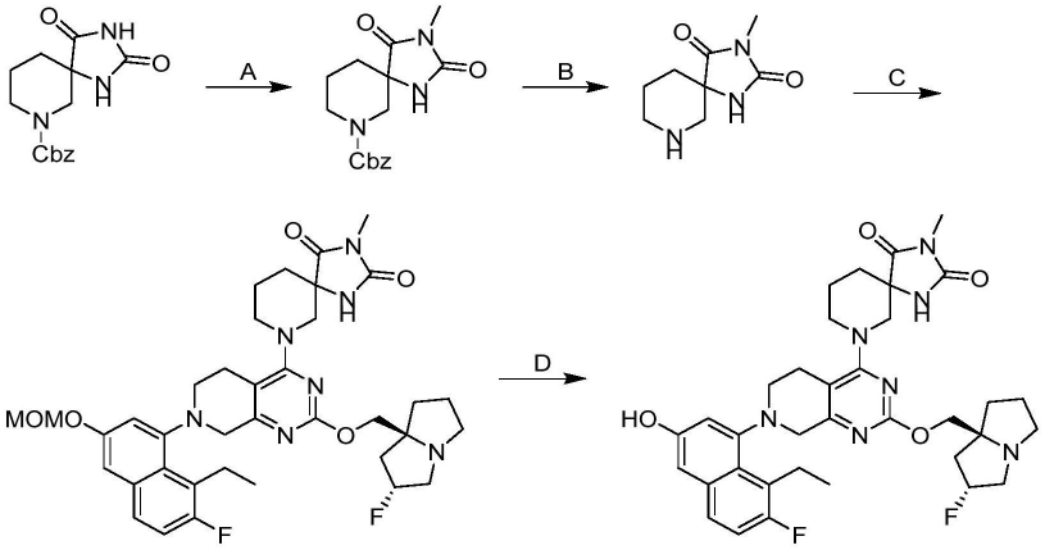
[1255] 步骤M.7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:在0℃下,向7-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(170mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,3.58mL,60当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。浓缩混合物。

将残余物用水(1mL)稀释。将混合物用饱和$NaHCO_3$(3mL)调节至pH＝9,并用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:21%-51%,经10min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(81.1mg,48%产率,0.71HCOOH);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝7.51(td,J＝5.2,9.2Hz,1H),7.14(dt,J＝3.2,9.2Hz,1H),7.03-6.90(m,2H),5.57-5.36(m,1H),4.52-4.29(m,2H),4.20-3.77(m,3H),3.76-3.53(m,5H),3.53-3.32(m,4H),3.30-3.06(m,6H),2.72-2.45(m,2H),2.43-2.25(m,3H),2.24-2.15(m,2H),2.13-2.02(m,1H),2.00-1.68(m,4H),1.10(dt,J＝4.0,7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝669.2。

实例644



7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



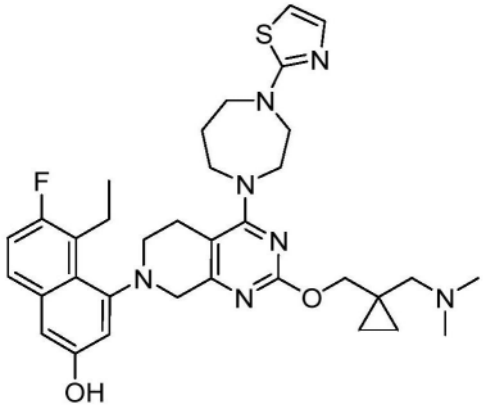
[1256] 步骤A.3-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯:向2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯(200mg,1.0当量)在DMSO(2mL)中的溶液中添加K_2CO_3(273mg,3.0当量)和CH_3I(74.9mg,0.80当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(80.0mg,33%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝318.1。

[1257] 步骤B.3-甲基-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:在N_2气氛下,向3-甲基-2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯(70.0mg,1.0当量)在NH_3·MeOH(1mL,

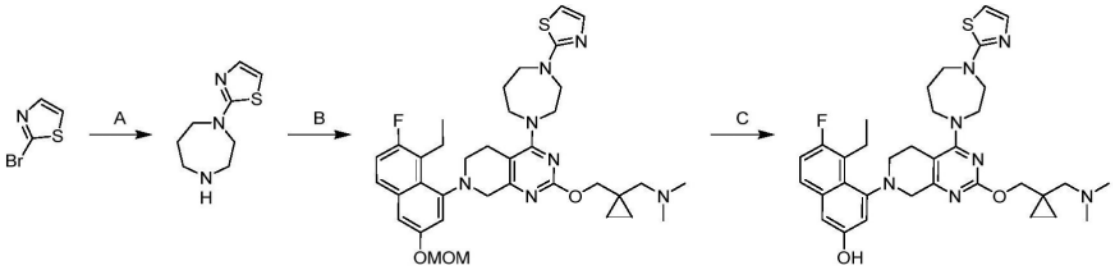
20％纯度)和MeOH(1mL)中的混合物中添加Pd/C(10.0mg,10％纯度)。将反应脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi)下在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤并浓缩,以给出呈白色固体的标题化合物(76.0mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z＝184.0。

[1258] 最后两个步骤根据实例248。获得呈橙色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝7.51(dd,J＝6.0,9.2Hz,1H),7.15(t,J＝9.6Hz,1H),7.04-6.91(m,2H),5.53-5.25(m,1H),4.39-4.19(m,2H),4.18-3.95(m,3H),3.66(br dd,J＝6.4,17.6Hz,1H),3.58-3.42(m,5H),3.40(br s,2H),3.25-3.12(m,3H),3.10-2.90(m,4H),2.84-2.68(m,1H),2.35(br s,2H),2.25-2.07(m,4H),2.05-1.80(m,4H),1.10(br t,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝662.4。

实例645



4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-(4-(噻唑-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

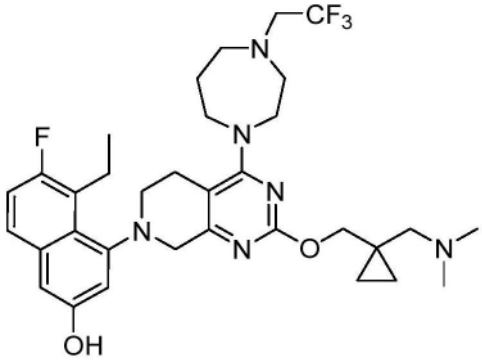


[1259] 步骤A.2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)噻唑:向2-溴噻唑(1.00g,1当量)在n-BuOH(13mL)中的溶液中添加4-二氮杂环庚烷(1.22g,2当量)。将反应在118℃下搅拌12小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(10×3mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(900mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z＝184.2。

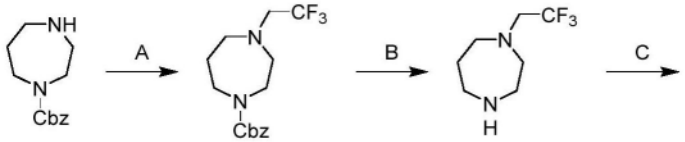
[1260] 最后两个步骤根据实例594。获得呈黄色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝7.51(dd,J＝7.0,8.8Hz,1H),7.14(t,J＝9.6Hz,1H),7.08(d,J＝3.6Hz,1H),7.01-6.93(m,2H),6.61(d,J＝3.6Hz,1H),4.19(s,2H),4.08-4.03(m,2H),4.02(s,1H),3.92-3.87(m,1H),3.87-3.82(m,2H),3.80(br t,J＝6.0Hz,2H),3.65(br d,J＝17.6Hz,1H),3.58(td,J＝4.4,15.2Hz,1H),3.50(br d,J＝8.4Hz,1H),3.43-3.33(m,2H),3.24-3.06(m,2H),2.77-2.70(m,1H),2.68(br s,2H),2.48(br s,6H),2.35-2.22(m,1H),1.99-1.88(m,1H),1.12(t,J＝7.6Hz,3H),0.73(s,2H),0.59(br s,2H);LCMS(ESI,M+1):m/

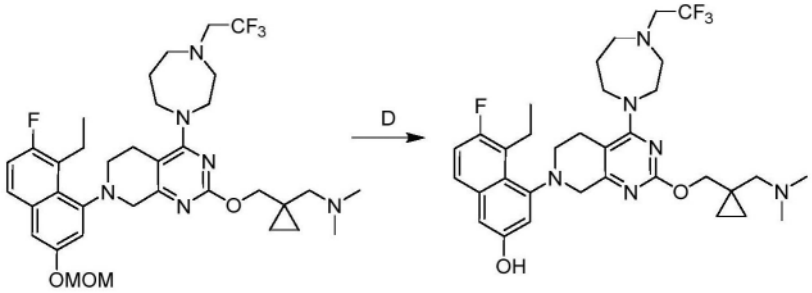
z＝632.2。

实例646



4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚





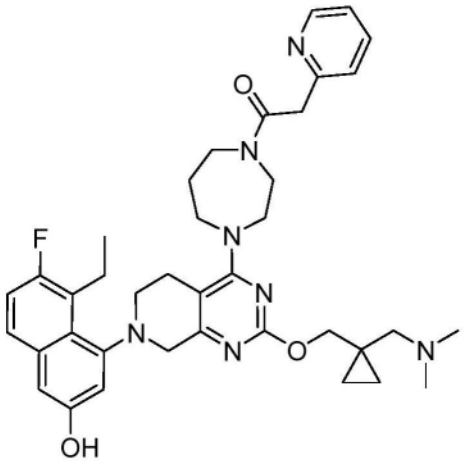
[1261] 步骤A.4-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:向1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(1.00g,1.0当量)和K_2CO_3(1.77g,3当量)在DMF(10mL)中的混合物中添加三氟甲烷磺酸三氟乙酯(1.98g,2.00当量)。将反应在N_2气氛下在20℃下搅拌17小时。将混合物在减压下浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(700mg,37.3%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝317.1。

[1262] 步骤B1-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷:将4-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(700mg,1.0当量)和Pd/C(200mg,0.1当量)在MeOH(40.0mL)中的混合物脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2气氛(15Psi)下在20℃下搅拌5小时。将混合物过滤并在减压下浓缩,以得到呈无色油状物的标题化合物(380mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z＝183.1。

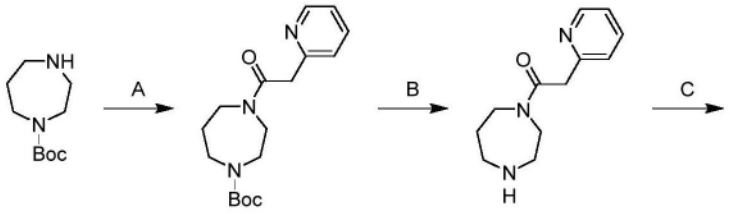
[1263] 最后两个步骤根据实例594。获得呈黄色固体的标题化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝7.52(dd,J＝6.0,9.2Hz,1H),7.15(t,J＝9.4Hz,1H),7.00(d,J＝2.4Hz,1H),6.97(d,J＝2.4Hz,1H),4.27-4.14(m,2H),4.04(br d,J＝17.2Hz,1H),3.98-3.82(m,3H),3.82-3.73(m,1H),3.65(d,J＝17.5Hz,1H),3.53-3.47(m,1H),3.44-3.36(m,2H),3.27(dt,J＝3.8,9.6Hz,2H),3.23-3.15(m,3H),3.09-3.00(m,1H),2.99-2.86(m,2H),2.77-2.68(m,

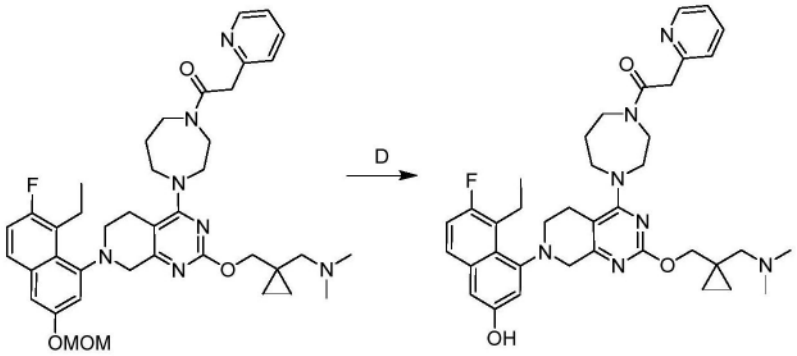
1H),2.49-2.37(m,2H),2.30(s,6H),2.15-2.03(m,1H),1.93-1.80(m,1H),1.12(t,J=7.3Hz,3H),0.71-0.63(m,2H),0.54-0.44(m,2H);F NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=-72,-123;LCMS(ESI,M+1):m/z=631.3。

实例647



1-(4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(吡啶-2-基)乙烷-1-酮





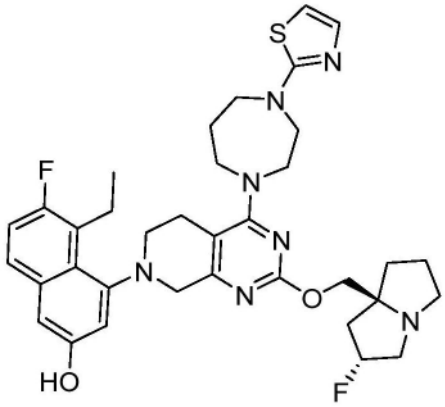
[1264] 步骤A.4-(2-(吡啶-2-基)乙酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:在N_2下,向1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1.00g,1.0当量)和2-(吡啶-2-基)乙酸(684.73mg,1.0当量)在DCM(10mL)中的混合物中一次性添加TEA(1.52g,3.0当量)和HATU(1.90g,1.0当量)。将反应在20℃下搅拌3小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤、经Na_2SO_4干燥、过滤、在减压下浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.27g,79%产率)。

[1265] 步骤B.1-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(吡啶-2-基)乙烷-1-酮:将4-(2-(吡啶-2-基)乙酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1.25g,1.0当量)在HCl•MeOH(4M,978μ

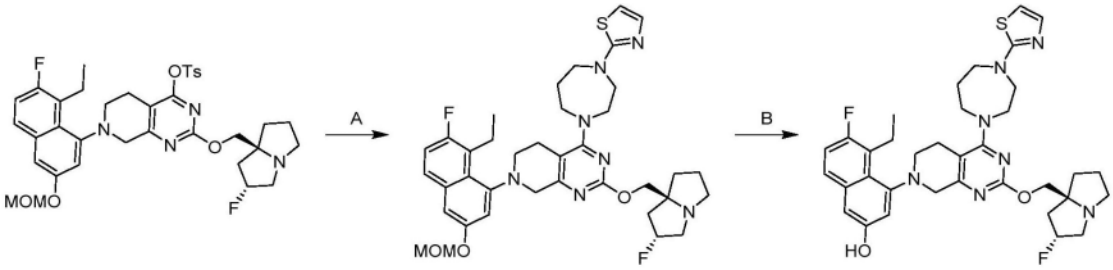
L,1.0当量)中的混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩,溶解在MeOH(5ml)中,用饱和$NaHCO_3$调节至pH=8,过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(850mg,97%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.55-8.50(m,1H),7.85(t,J=7.6Hz,1H),7.41(d,J=7.8Hz,1H),7.38-7.31(m,1H),3.99-3.95(m,2H),3.86(br t,J=5.2Hz,1H),3.70-3.67(m,1H),3.65(t,J=6.1Hz,1H),3.55(br t,J=6.0Hz,1H),3.42-3.32(m,2H),3.25(m,1H),3.11(m,1H),2.13-1.88(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=219.9。

[1266] 最后两个步骤根据实例594。获得呈橙色固体的标题化合物(^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.43(d,J=2.4Hz,1H),8.17(s,1H),7.72-7.62(m,1H),7.62-7.55(m,1H),7.27-7.17(m,3H),6.99(s,2H),4.03(d,J=6.0Hz,2H),3.94-3.84(m,4H),3.82-3.76(m,4H),3.72-3.63(m,4H),3.13-3.01(m,4H),2.64-2.56(m,2H),2.22(br d,J=5.6Hz,2H),2.17(s,3H),2.14(s,3H),1.94-1.81(m,1H),1.74-1.61(m,1H),1.08-0.99(m,3H),0.55(m,2H),0.36(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=668.3。

实例648

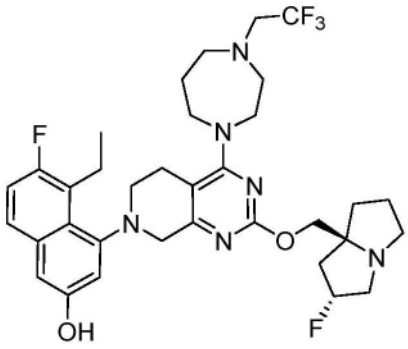


5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(4-(噻唑-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)萘-2-酚

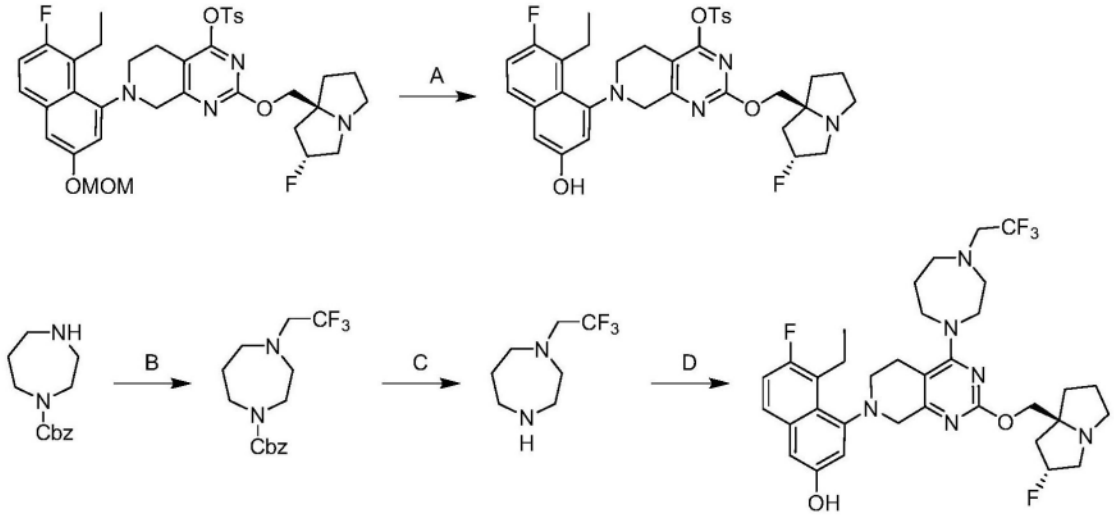


[1267] 根据实例248合成。获得呈橙色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.55-7.50(m,1H),7.16(t,J=9.4Hz,1H),7.10-7.07(m,1H),7.00-6.97(m,2H),6.62(t,J=3.7Hz,1H),5.52-5.35(m,1H),4.38-4.32(m,1H),4.29-4.23(m,1H),4.12-4.00(m,3H),3.91-3.80(m,5H),3.71-3.54(m,6H),3.40-3.35(m,2H),3.27-3.14(m,3H),2.78-2.70(m,1H),2.55-2.33(m,3H),2.27-2.15(m,3H),2.08-1.91(m,2H),1.16-1.10(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=662.3。

实例649



5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)萘-2-酚



[1268] 步骤A.7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:在0℃下,在N_2下,向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(250mg,1.0当量)在DCM(2.5mL)中的混合物中一次性添加TFA(205mg,5.0当量)。将反应在0℃下搅拌4小时。将混合物浓缩,用水(4mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液调节至pH=8,并用DCM(3×15mL)萃取。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤、经Na_2SO_4干燥、过滤、浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(150mg,53%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=651.3。

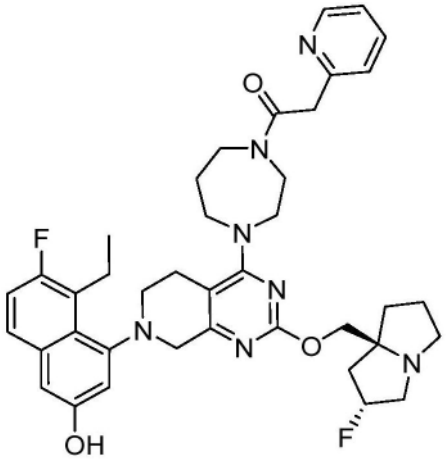
[1269] 步骤B.4-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:在N_2下,向三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(1.94g,2.0当量)和1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(980mg,1.0当量)在DMF(10mL)中的混合物中一次性添加K_2CO_3(1.73g,3.0当量)。将反应在20℃下搅拌4小时。将混合物用水(4mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液调节至pH=8,并用DCM(15mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤、经Na_2SO_4干燥、过滤、浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状液体的标题化合物(1.2g,89%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=317.2。

[1270] 步骤C.1-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷:在N_2下,向4-(2,2,2-三氟乙

基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(700mg,1.0当量)在MeOH(7mL)中的混合物中一次性添加Pd/C(200mg,10%纯度,1.0当量)。将反应在H_2(15Psi)下在20℃下搅拌3小时。将混合物过滤并在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(319mg,79%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=3.31-3.25(m,2H),2.98-2.91(m,8H),1.83-1.77(m,2H)。

[1271] 步骤D.5-乙基-6-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)萘-2-酚:在N_2下,向7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(50mg,76.84umol,1当量)和1-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷(14.0mg,1.0当量)在DMF(0.5mL)中的混合物中一次性添加DIEA(29.8mg,3.0当量)和4 Å分子筛(30.0mg,1.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:水(FA)-ACN;B%:33%-53%,58min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(6.37mg,12%产率,HCOOH)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.54-7.49(m,1H),7.14(t,J=9.4Hz,1H),6.99-6.97(m,1H),6.97-6.95(m,1H),5.41-5.26(m,1H),4.26-4.11(m,2H),4.03(m,1H),3.98-3.91(m,1H),3.90-3.84(m,2H),3.80-3.71(m,1H),3.65(m,1H),3.55-3.47(m,2H),3.42-3.36(m,4H),3.28-3.22(m,2H),3.18(m,2H),3.16-3.07(m,2H),2.98-2.87(m,2H),2.78-2.72(m,1H),2.42-2.12(m,4H),2.10-2.02(m,3H),1.98-1.81(m,2H),1.12-1.08(m,3H);F NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=-72.48,-123.05,-173.72;LCMS(ESI,M+1):m/z=661.2。

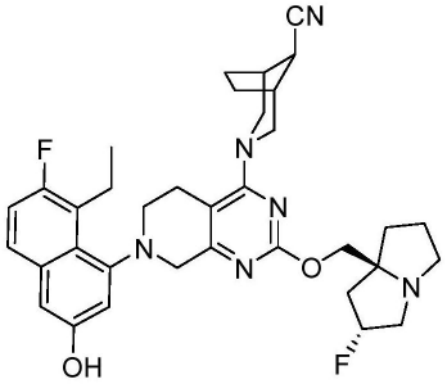
实例650



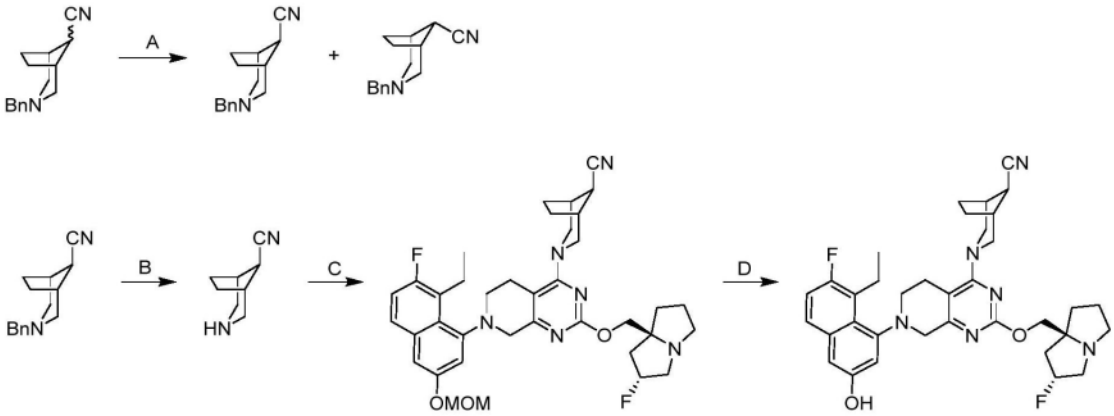
1-(4-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(吡啶-2-基)乙烷-1-酮

[1272] 根据实例248合成。获得呈橙色固体的标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.43(br s,1H),8.15(s,1H),7.72-7.62(m,1H),7.61-7.56(m,1H),7.26-7.15(m,3H),6.99(s,2H),5.34-5.14(m,1H),3.94-3.89(m,2H),3.88-3.82(m,4H),3.80(br s,4H),3.68-3.60(m,4H),3.07(m,2H),2.99(m,2H),2.86-2.75(m,2H),2.69-2.56(m,2H),2.10-2.04(m,1H),2.02-1.90(m,3H),1.86-1.77(m,2H),1.77-1.61(m,4H),1.08-0.99(m,3H);F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=-121,-172;LCMS(ESI,M+1):m/z=698.3。

实例651



(1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲腈



[1273] 步骤A.将(1R,5S)-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲腈(4.00g)通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯20/1至10/1)和SFC分离[柱:DAICEL CHIRALPAK IG 250mm×50mm,10μm;A:CO_2;B:EtOH(0.1% $NH_3.H_2O$),B%:10%,经4.5min]纯化,以得到两种异构体。

[1274] 呈白色固体的(1R,5S,8r)-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲腈(1.70g,42%产率);SFC:97%ee,柱:Chiralpak IG-3 50×4.6mm I.D.,3μm;流动相:在CO_2中5%-40% EtOH(0.05% DEA),流速:3mL/min;检测器:220nm,t_R:0.797min;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.23-7.08(m,5H),3.36(s,2H),2.59(dd,J=4.2,11.6Hz,2H),2.52(s,1H),2.32(br s,2H),2.01(s,1H),1.99(s,1H),1.82-1.73(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=227.1。

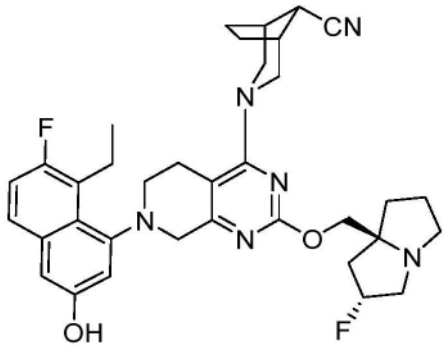
[1275] 呈白色固体的(1R,5S,8s)-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲腈(1.05g,26%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.35-7.18(m,5H),3.52(s,2H),2.76-2.71(m,1H),2.67-2.59(m,2H),2.47(d,J=11.6Hz,2H),2.35(br d,J=1.6Hz,2H),1.91-1.81(m,2H),1.75-1.64(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=227.1;SFC:>99%ee,柱:Chiralpak IG-3 50×4.6mm I.D.,3μm;流动相:在CO_2中5%-40% EtOH(0.05% DEA),流速:3mL/min;检测器:220nm,tR:0.906min。

[1276] 步骤B.(1R,5S,8r)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲腈:在N_2气氛下,向(1R,5S,8r)-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲腈(500mg,1.0当量)在MeOH(10.0mL)中的溶液中添加Pd/C(50mg,10%纯度)和AcOH(265mg,2.0当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi)下在25℃下搅拌3小时。将混合物过滤并将滤液浓缩,以得到呈无色油状物

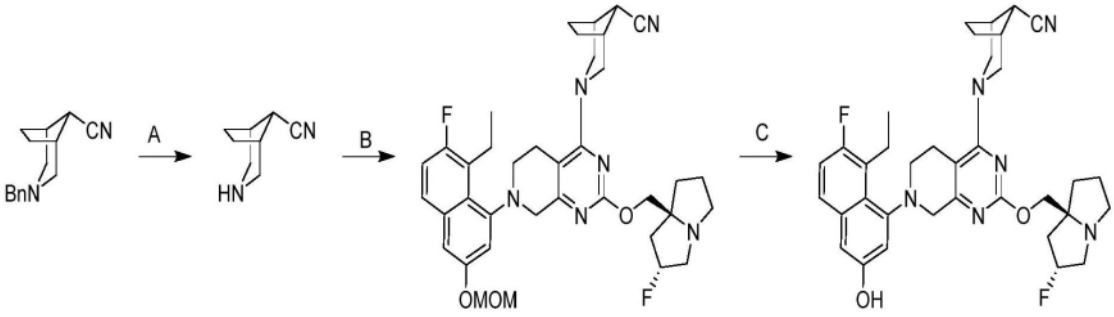
的标题化合物(670mg,粗品,AcOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=3.20-3.07(m,4H),2.84(br d,J=7.2Hz,1H),2.71-2.65(m,1H),2.48-2.27(m,1H),2.19(br d,J=3.2Hz,2H),1.92-1.69(m,2H)。

[1277] 最后两个步骤根据实例248。获得呈白色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.75-9.64(m,1H),7.59(dd,J=6.0,9.0Hz,1H),7.24(t,J=9.6Hz,1H),6.98(s,2H),5.43-4.95(m,1H),4.12-4.02(m,1H),3.98-3.92(m,1H),3.92-3.88(m,1H),3.81(dd,J=2.8,10.4Hz,1H),3.63(br d,J=17.2Hz,2H),3.50-3.37(m,3H),3.30-3.23(m,2H),3.21-3.15(m,1H),3.14-3.01(m,4H),2.99-2.85(m,2H),2.84-2.75(m,1H),2.68-2.56(m,3H),2.10-1.96(m,2H),1.95-1.78(m,4H),1.77-1.57(m,3H),1.05(dt,J=4.0,7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=615.4。

实例652



(1R,5S,8R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲腈

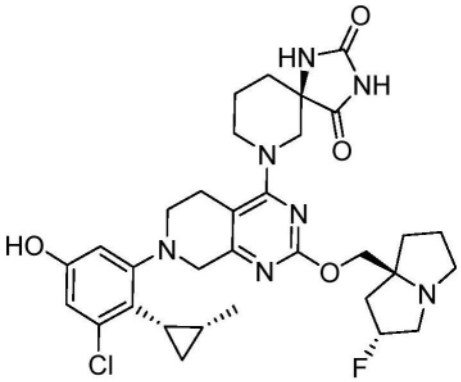


[1278] 步骤A.(1R,5S,8s)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲腈:在N_2气氛下,向(1R,5S,8s)-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲腈(800mg,1.0当量)在MeOH(10.0mL)中的溶液中添加Pd/C(80.0mg,10%纯度)和AcOH(425mg,2.0当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi)下在25℃下搅拌3小时。将混合物过滤并将滤液浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(650mg,粗品,AcOH盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=3.20-3.05(m,4H),2.87-2.74(m,1H),2.65(br s,1H),2.49-2.30(m,1H),2.20-2.05(m,2H),1.90-1.68(m,2H)。

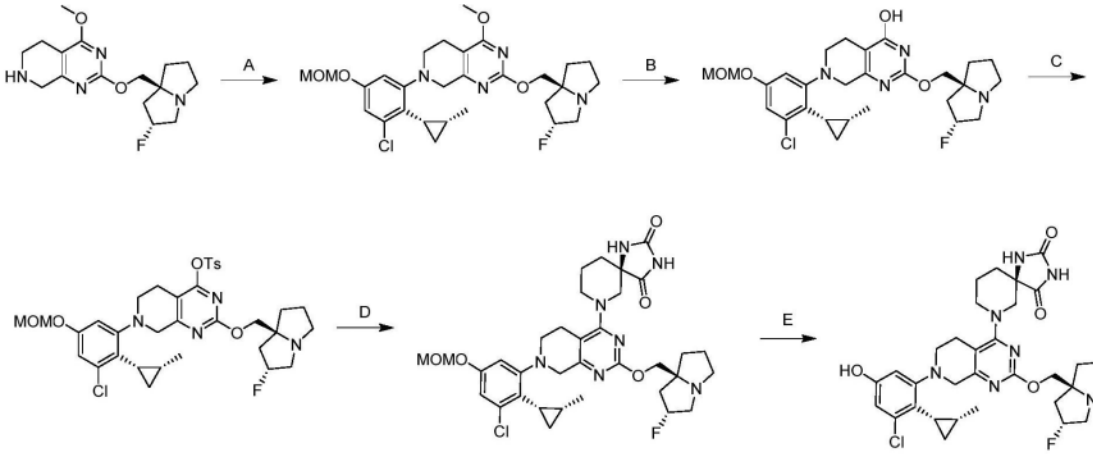
[1279] 最后两个步骤根据实例248。获得呈黄色固体的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.73-9.60(m,1H),7.59(dd,J=6.0,9.0Hz,1H),7.24(t,J=9.6Hz,1H),7.02-6.95(m,2H),5.35-5.13(m,1H),4.07(br d,J=12.6Hz,1H),3.96(br d,J=8.0Hz,1H),

3.93(s,1H),3.84(dd,J＝2.8,10.4Hz,1H),3.69-3.57(m,2H),3.47-3.35(m,3H),3.17-2.94(m,7H),2.86-2.75(m,1H),2.69-2.53(m,4H),2.14-1.98(m,2H),1.97-1.79(m,3H),1.78-1.67(m,4H),1.66-1.55(m,1H),1.06(t,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝615.2。

实例653



(R)-7-(7-(3-氯-5-羟基-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



[1280] 步骤A.7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.00g,1.0当量)和1-溴-3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯(758mg,0.8当量)在二噁烷(8mL)中的溶液中添加Xantphos Pd G4(298mg,0.1当量)和Cs_2CO_3(3.03g,3.0当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在氮气氛下在90℃下搅拌16小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝50/1至0/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(280mg,15%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝547.1。

[1281] 步骤B.7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:向7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(320mg,1.0当量)在DMAc(4mL)中的溶液中添加NaSEt(246mg,5.0当量)。将反应在60℃下搅拌1小时。将

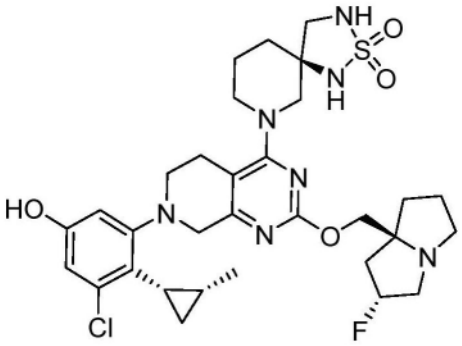
混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至0/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(170mg,44%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=533.3。

[1282] 步骤C.7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:在0℃下,向7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(170mg,1.0当量)、TEA(96.8mg,3.0当量)和DMAP(7.79mg,0.2当量)在DCM(10mL)中的溶液中缓慢添加4-甲苯磺酰氯(91.2mg,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌16小时。将混合物用水(10mL)稀释并用DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至0/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(177mg,77%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=687.3。

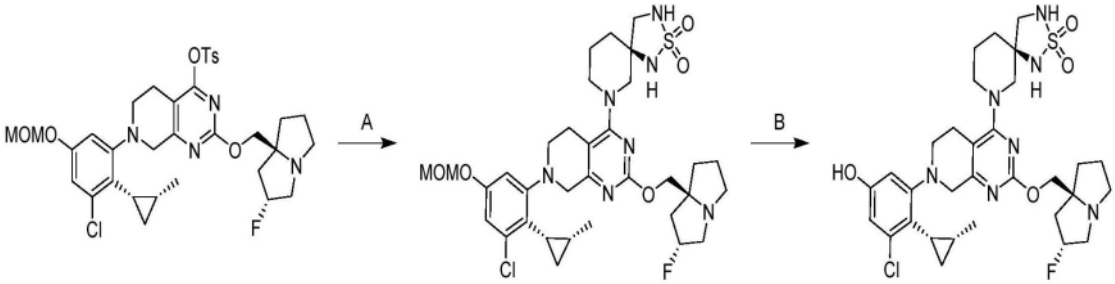
[1283] 步骤D.(R)-7-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(90.0mg,1.0当量)和(R)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(33.2mg,1.5当量)在DMF(2mL)中的溶液中添加DIEA(50.8mg,3.0当量)和4Å分子筛(20.0mg)。将反应在45℃下搅拌12小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型TLC[SiO_2,DCM/MeOH=10/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(48.0mg,53%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=684.4。

[1284] 步骤E.(R)-7-(7-(3-氯-5-羟基-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:在0℃下,向(R)-7-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(40.0mg,1.0当量)在MeCN(1.5mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4M,1mL)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩、溶解在MeOH(2mL)中、用固体$NaHCO_3$调节至pH=7并过滤。将滤液浓缩并用制备型HPLC[Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;梯度:40%-70% B,经9min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(20.9mg,55%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.76(br d,J=4.4Hz,1H),9.60(s,1H),8.55(br d,J=3.6Hz,1H),6.53(d,J=2.0Hz,1H),6.44-6.36(m,1H),5.35-5.14(m,1H),3.97-3.78(m,5H),3.21-2.69(m,10H),2.11-1.66(m,12H),1.30-1.19(m,1H),1.18-0.96(m,1H),0.79-0.59(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=640.4。

实例654



(R)-7-(7-(3-氯-5-羟基-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物

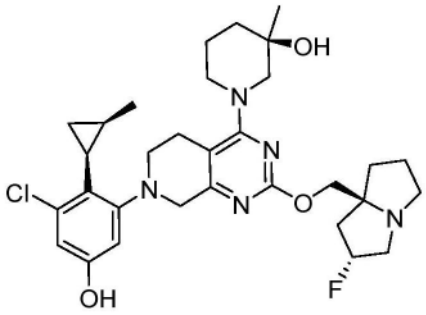


[1285] 步骤A.(R)-7-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(80.0mg,1.0当量)和(R)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(33.4mg,1.5当量)在DMF(2mL)中的溶液中添加DIEA(45.1mg,3.0当量)和4Å分子筛(20.0mg)。将反应在45℃下搅拌12小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型TLC[SiO_2,DCM/MeOH=10/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(54.0mg,55%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=706.6。

[1286] 步骤B.(R)-7-(7-(3-氯-5-羟基-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:在0℃下,向(R)-7-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(55.0mg,1当量)在MeOH(5mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,1mL)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩、溶解在MeOH(2mL)中、用固体$NaHCO_3$调节至pH=7并过滤。将滤液浓缩并用制备型HPLC[Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;梯度:48%-78%B,经9min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(20.9mg,55%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.58(br s,1H),7.20-7.03(m,2H),6.53(d,J=2.0Hz,1H),6.39(dd,J=2.4,4.4Hz,1H),5.26(br d,J=54.0Hz,1H),4.30-4.03(m,1H),3.99-3.91(m,1H),3.86-3.79(m,2H),3.57-3.38(m,2H),3.26-2.95(m,8H),2.89-2.67(m,3H),2.15-1.95(m,

3H),1.94-1.56(m,9H),1.33-1.21(m,1H),1.10(br s,1H),0.73(br s,1H),0.65(br d,J=4.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=662.4。

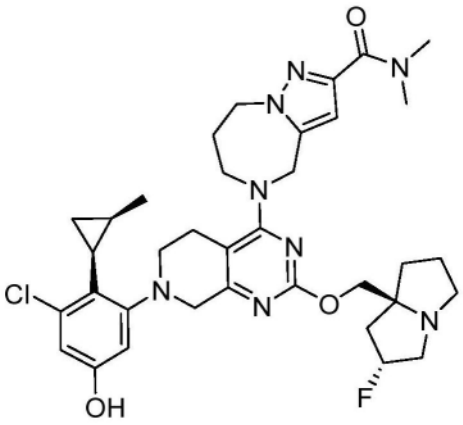
实例655



(R)-1-(7-(3-氯-5-羟基-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

[1287] 根据实例654合成。获得呈白色固体的标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=6.58(d,J=2.0Hz,1H),6.43(d,J=2.0Hz,1H),5.39-5.23(m,1H),4.27-4.02(m,3H),3.84-3.74(m,1H),3.69-3.40(m,3H),3.31-2.98(m,8H),2.95-2.80(m,2H),2.27-1.73(m,10H),1.35-1.30(m,1H),1.24(d,J=14.0Hz,3H),1.17-1.09(m,1H),0.92-0.82(m,1H),0.73(d,J=6.0Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=586.5。

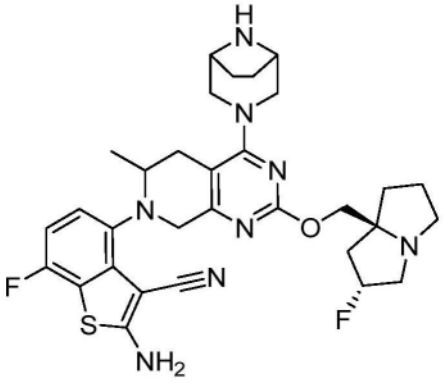
实例656



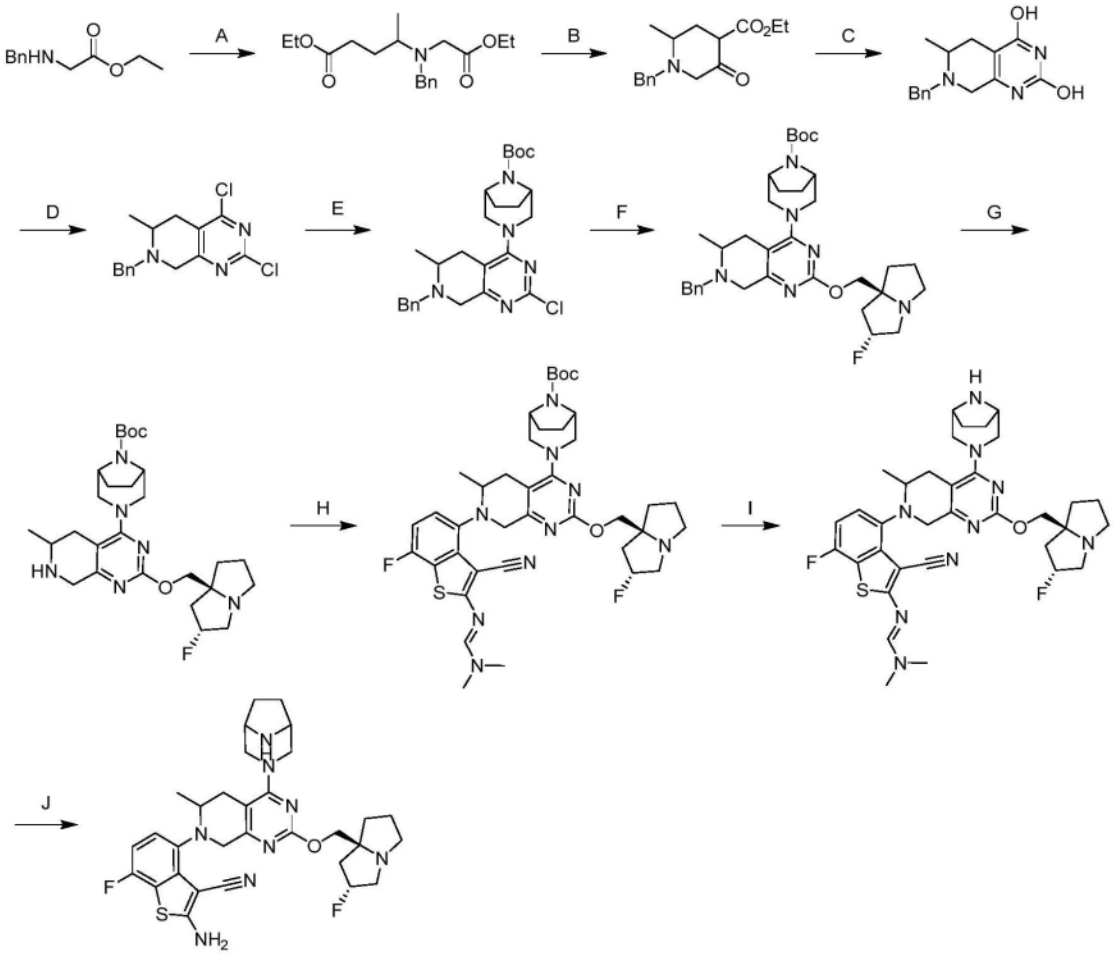
5-(7-(3-氯-5-羟基-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

[1288] 根据实例654合成。获得呈白色固体的标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=6.58(d,J=2.4Hz,2H),6.40(d,J=2.0Hz,1H),5.37-5.22(m,1H),4.98-4.90(m,2H),4.84(br d,J=1.6Hz,1H),4.53(br t,J=4.8Hz,2H),4.36-4.17(m,1H),4.17-3.92(m,5H),3.91-3.76(m,1H),3.32(br s,3H),3.28-3.15(m,4H),3.08(s,3H),3.04-3.00(m,1H),2.97-2.82(m,2H),2.26-1.86(m,8H),1.37-1.31(m,1H),1.22-1.07(m,1H),0.91-0.80(m,1H),0.74(d,J=6.0Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=679.4。

实例657



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈



[1289] 步骤A.4-(苄基(2-乙氧基-2-氧代乙基)氨基)戊酸乙酯:向苄基甘氨酸乙酯(80.0g,1.0当量)和4-氧代戊酸乙酯(89.5g,1.5当量)在DCM(2L)中的溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(263g,3.0当量)和HOAc(24.9g,1.0当量)。将反应在25℃下搅拌16小时。将混合物用水(500mL)稀释并用DCM(2×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna c18 250mm×100mm×10um;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN];梯度:60%-90% B,经20min]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(30.0g,95%纯度);LCMS(ESI,M+1):m/z=322.2。

[1290] 步骤B.1-苄基-2-甲基-5-氧代哌啶-4-甲酸乙酯:向4-[苄基-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)氨基]戊酸乙酯(20.0g,1.0当量)在甲苯(250mL)中的溶液中添加tBuOK(1M,81mL,1.3当量)。将反应在25℃下搅拌3小时。将混合物用水(200mL)稀释并用DCM(2×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(6.00g,86%纯度);LCMS(ESI,M+1):m/z=276.2。

[1291] 步骤C.7-苄基-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二醇:在氮气氛下,在20℃下,将Na(3.00g,6.0当量)分批添加至EtOH(80mL)中,并将反应在20℃下在氮气氛下搅拌0.5小时。然后将脲(2.20g,1.7当量)和1-苄基-2-甲基-5-氧代-哌啶-4-甲酸乙酯(6.00g,1.0当量)添加至反应中。将反应在85℃下搅拌12小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用制备型HPLC[0.1% FA条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.30g,85%纯度);LCMS(ESI,M+1):m/z=272.3。

[1292] 步骤D.7-苄基-2,4-二氯-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:将7-苄基-6-甲基-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二醇(1.20g,1.0当量)在$POCl_3$(15mL)中的溶液在110℃下搅拌2小时。将混合物用水(100mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将有机层用盐水(150mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(850mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=308.1。

[1293] 步骤E.(1R,5S)-3-(7-苄基-2-氯-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯:向7-苄基-2,4-二氯-6-甲基-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(800mg,1.0当量)和3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(827mg,1.5当量)在DMF(10mL)中的溶液中添加DIEA(1.00g,3.0当量)。将反应在80℃下搅拌2小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:水(氢氧化氨v/v)-ACN;梯度:60%-90% B,经min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(600mg,98%纯度);LCMS(ESI,M+1):m/z=484.3。

[1294] 步骤F.(1R,5S)-3-(7-苄基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯:向3-(7-苄基-2-氯-6-甲基-6,8-二氢-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(600mg,1.0当量)和[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(395mg,2.0当量)在甲苯(10mL)中的溶液中添加BINAP(154mg,0.2当量)、$Pd(OAc)_2$(27.8mg,0.1当量)和Cs_2CO_3(808mg,2.0当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在氮气氛下在110℃下搅拌5小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:水(氢氧化氨v/v)-ACN;梯度:65%-95% B,经min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(430mg,95%纯度);LCMS(ESI,M+1):m/z=607.4。

[1295] 步骤G.(1R,5S)-3-(2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁

酯:向(1R,5S)-3-(7-苄基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(400mg,1.0当量)在EtOH(10mL)中的溶液中添加$Pd(OH)_2$(150mg)和Pd/C(150mg)。将反应脱气并用氢气吹扫3次。然后将反应在氢气氛下在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤、浓缩并用制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:水($NH_3 \cdot H_2O$)-ACN;梯度:38%-68% B,经10min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(240mg,98.7%纯度);LCMS(ESI,M+1):m/z=517.4。

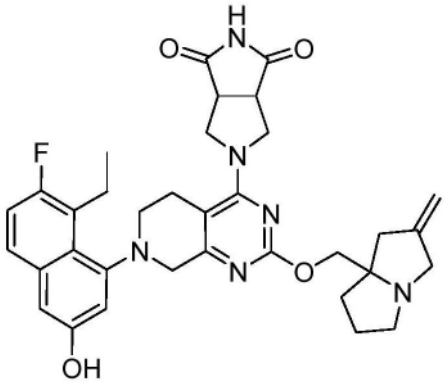
[1296] 步骤H.(1R,5S)-3-(7-(3-氰基-2-(((E)-(二甲基氨基)亚甲基)氨基)-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯:向(1R,5S)-3-(2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(200mg,1.0当量)和(E)-N'-(4-溴-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基)-N,N-二甲基-甲脒(152mg,1.2当量)在二噁烷(4mL)中的溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl(37.7mg,0.1当量)和Cs_2CO_3(378mg,3.0当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。然后将反应在氮气氛下在90℃下搅拌2小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用制备型TLC(石油醚/乙酸乙酯=0/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(90mg,60%纯度);LCMS(ESI,M+1):m/z=762.4。

[1297] 步骤I.(E)-N'-(4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)-N,N-二甲基甲脒:向(1R,5S)-3-(7-(3-氰基-2-(((E)-(二甲基氨基)亚甲基)氨基)-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(80.0mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,1mL)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以得到呈无色油状物的标题化合物(80mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=662.3。

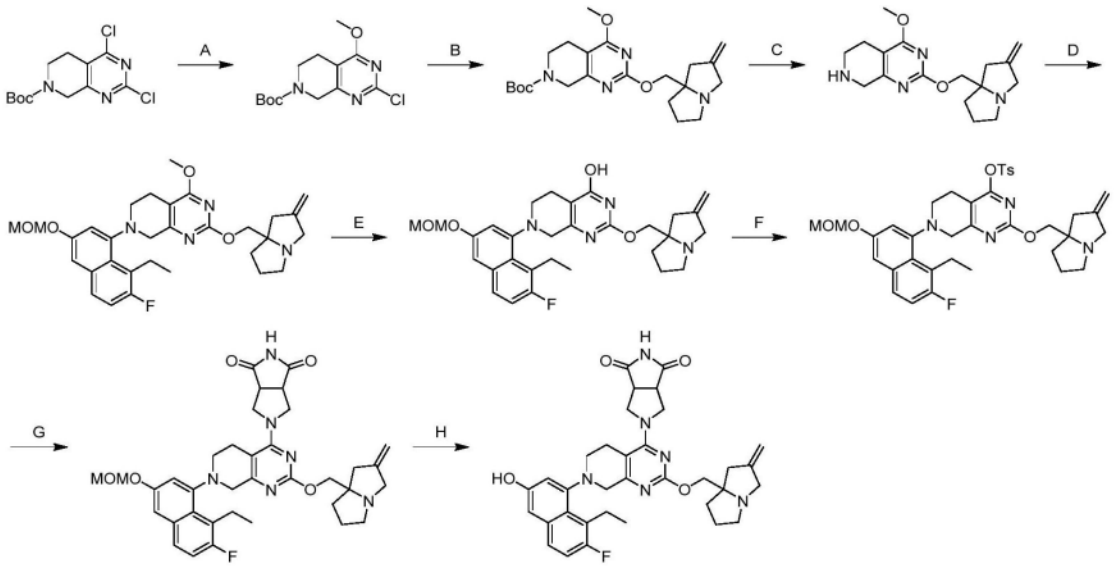
[1298] 步骤J.4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈:向(E)-N'-(4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)-N,N-二甲基甲脒(80.0mg,1.0当量)在DMAc(3mL)中的溶液中添加K_3PO_4(2M,3mL)。将反应在80℃下搅拌1小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型HPLC[柱:YMC-Actus Triart C18 150×30mm×7um;流动相:水(FA)-ACN;梯度:13%-43% B,经10min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(15.2mg,97.5%纯度,0.94HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.20(dd,J=4.8,8.8Hz,1H),6.90(t,J=8.8Hz,1H),5.43-5.22(m,1H),4.38(d,J=13.2Hz,1H),4.25-4.17(m,1H),4.16-4.10(m,1H),4.06-3.82(m,5H),3.60-3.51(m,1H),3.42-3.32(m,2H),3.29-3.20(m,2H),3.10-3.04(m,1H),2.99-2.88(m,1H),2.64-2.52(m,1H),2.41-2.09(m,5H),2.08-1.98

(m,4H),1.95-1.89(m,2H),1.06-0.90(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝607.3。

实例658



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮



[1299] 步骤A.2-氯-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下,向2,4-二氯-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(20.0g,1.0当量)在MeOH(200mL)中的溶液中添加NaOMe(23.7g,30%纯度,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌3小时。将混合物用水(400mL)稀释并用乙酸乙酯(2×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝50/1至10/1]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(14.5g,69%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝300.1。

[1300] 步骤B.4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯:向(2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(4.40g,1.0当量)和2-氯-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(8.60g,1.0当量)在甲苯(100mL)中的溶液中添加$Pd(OAc)_2$(644mg,0.1当量)、BINAP(3.57g,0.2当量)和Cs_2CO_3(28.0g,3.0当量)。将反应脱气并用N_2吹扫3次。将反应在N_2气氛下在110℃下搅拌2小时。将混合物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸

乙酯＝1/1至10/1]和制备型HPLC[0.1% FA条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(6.30g,53%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝417.1。

[1301] 步骤C.4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(6.00g,1.0当量)在MeOH(30mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,30mL)。将反应在25℃下搅拌5小时。将混合物浓缩,用DCM/MeOH＝10/1(60mL)稀释,并用氢氧化钠溶液(1M,4×80mL)洗涤。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、并浓缩以得到呈黄色胶状物的标题化合物(4.30g,94%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝317.1。

[1302] 步骤D.7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(3.30g,1.0当量)和8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基三氟甲烷磺酸酯(4.79g,1.2当量)在甲苯(55mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(955mg,0.1当量)、Xantphos(1.21g,0.2当量)和Cs_2CO_3(10.2g,3.0当量)。将反应脱气并用N_2吹扫3次。将反应在N_2气氛下在110℃下搅拌12小时。将混合物用水(80mL)稀释并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚:乙酸乙酯＝3:1至0:1;二氯甲烷:甲醇＝10:1至0:1]和制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18(250×70mm,10um);流动相:水(FA)-ACN;梯度:30%-60% B,经20min]纯化,以得到呈红色固体的标题化合物(1.15g,20%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝549.3。

[1303] 步骤E.7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.14g,1.0当量)在DMAc(20mL)中的溶液中添加NaSEt(874mg,5.0当量)。将反应在60℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3×80mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:水(氢氧化氨v/v)-ACN;梯度:40%-70% B,经min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(784mg,67%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝535.2。

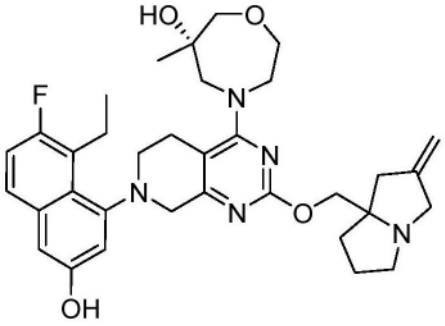
[1304] 步骤F.7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:在0℃下,向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(340mg,1.0当量)和TEA(193mg,3.0当量)在DCM(4.5mL)中的溶液中添加4-甲基苯磺酰氯(182mg,1.5当量)和DMAP(15.5mg,0.2当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝0/1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(374mg,81%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝689.3。

[1305] 步骤G.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-

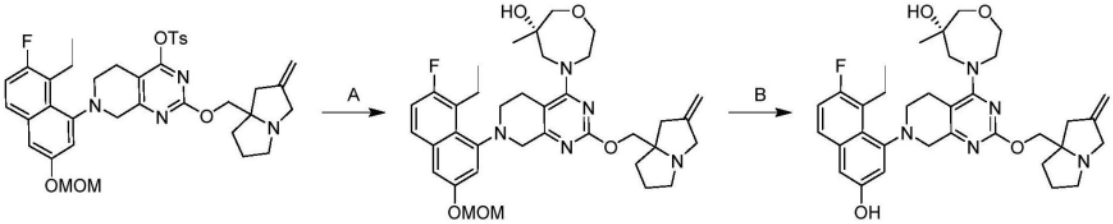
吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(50.0mg,1.0当量)和DIEA(46.9mg,5.0当量)在DMF(2mL)中的溶液中添加四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮(20.3mg,2.0当量)和4Å分子筛(50.0mg)。将反应在80℃下搅拌12小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型TLC[SiO_2,二氯甲烷:甲醇=10:1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(40.0mg,73%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=657.3。

[1306] 步骤H.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮:在0℃下,向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮(40.0mg,1.0当量)在MeOH(1.5mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,1.5mL)。将反应在0℃下搅拌3小时。将混合物浓缩、溶解在MeOH(2mL)中、用固体$NaHCO_3$调节至pH=7并过滤。将滤液浓缩并用制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;梯度:38%-68%B,经9min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(7.12mg,19%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.53(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.16(t,J=9.2Hz,1H),7.00(dd,J=2.4,13.2Hz,2H),5.00(s,2H),4.66-4.54(m,1H),4.27-4.10(m,3H),4.05-4.01(m,1H),3.87-3.63(m,3H),3.60-3.46(m,4H),3.43-3.34(m,3H),3.26-3.11(m,3H),2.80-2.66(m,3H),2.50-2.43(m,1H),2.19-2.07(m,1H),2.01-1.76(m,3H),1.12(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=613.3。

实例659



(6S)-4-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-醇

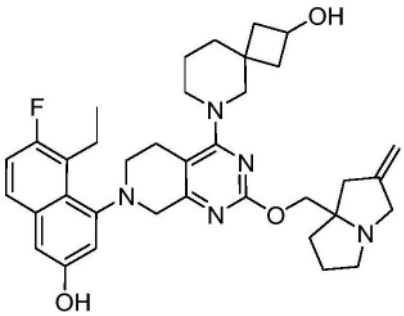


[1307] 步骤A.(6S)-4-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,

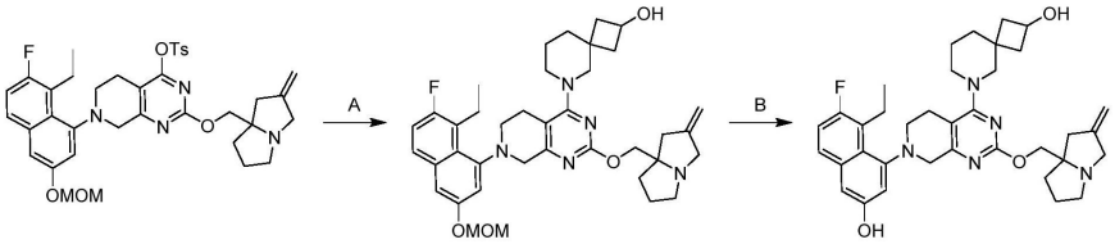
4-氧氮杂环庚烷-6-醇:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(90.0mg,1.0当量)和DIEA(84.4mg,5.0当量)在DMF(3mL)中的溶液中添加(S)-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-醇(73.5mg,2.0当量,酒石酸盐)和4Å分子筛(90.0mg)。将反应在80℃下搅拌12小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型TLC[SiO_2,二氯甲烷:甲醇=10:1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(64.0mg,60%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=648.2。

[1308] 步骤B.(6S)-4-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-醇:在0℃下,向(6S)-4-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-醇(60.0mg,1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,2mL)。将反应在0℃下搅拌4小时。将混合物浓缩、溶解在MeOH(5mL)中、用固体$NaHCO_3$调节至pH=7、并过滤。将滤液浓缩并用制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;梯度:42%-72% B,经9min]纯化,以得到呈粉色固体的标题化合物(18.3mg,32%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.54-7.49(m,1H),7.21-7.11(m,1H),7.06-6.93(m,2H),4.96(s,2H),4.18-4.08(m,3H),4.07-3.91(m,2H),3.90-3.76(m,3H),3.75-3.65(m,2H),3.63-3.47(m,4H),3.44-3.37(m,2H),3.31-3.05(m,4H),2.88-2.58(m,3H),2.48-2.40(m,1H),2.18-1.77(m,4H),1.20(s,3H),1.12(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=604.3。

实例660



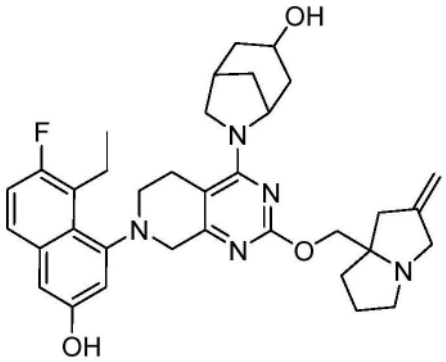
6-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇



[1309] 根据实例659合成。获得呈黄色固体的标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.51(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.14(t,J=9.2Hz,1H),6.98(dd,J=2.4,12.0Hz,2H),4.96(s,2H),4.30-4.04(m,4H),3.91-3.40(m,8H),3.27-3.11(m,4H),2.81-2.59(m,3H),2.49-2.39(m,1H),2.38-2.01(m,4H),1.97-1.60(m,9H),1.13(td,J=2.4,7.2Hz,3H);LCMS(ESI,

M+1):m/z＝614.4。

实例661



6-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-醇

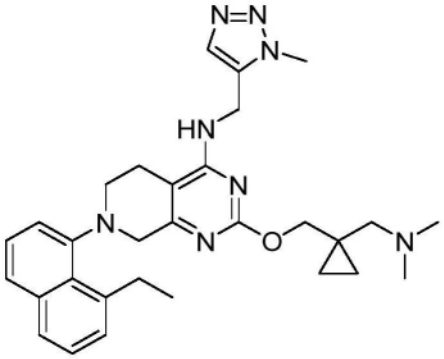
[1310] 根据实例659合成。获得呈灰白色固体的标题化合物;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝7.51(dd,J＝6.0,9.2Hz,1H),7.14(t,J＝9.6Hz,1H),7.01(dd,J＝2.4,4.8Hz,1H),6.96(d,J＝2.0Hz,1H),4.97(d,J＝1.2Hz,2H),4.66(t,J＝4.4Hz,1H),4.18-4.07(m,2H),4.04-3.92(m,2H),3.81-3.75(m,1H),3.75-3.65(m,3H),3.61(d,J＝17.2Hz,1H),3.53-3.47(m,1H),3.44-3.37(m,2H),3.22-3.07(m,3H),2.98(d,J＝13.6Hz,1H),2.82-2.58(m,4H),2.50-2.40(m,2H),2.16-2.05(m,2H),2.01-1.92(m,2H),1.81(dd,J＝7.2,12.4Hz,1H),1.74(d,J＝11.6Hz,1H),1.58-1.48(m,1H),1.46-1.36(m,1H),1.12(q,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝600.4。

实例662至708根据实例514合成。

实例编号	观察到的M+1	实例编号	观察到的M+1
662	527.4	686	581.4
663	544.2	687	594.4
664	530.3	688	583.4
665	539.4	689	580.2
666	532.4	690	583.2
667	530.3	691	583.4
668	541.2	692	580.2
669	516.3	693	583.4
670	572.4	694	582.4
671	543.2	695	579.2
672	544.2	696	584.2
673	555.4	697	581.3
674	571.2	698	590.4
675	553.4	699	618.4
676	544.2	700	608.4
677	553.4	701	580.4
678	546.4	702	610.4

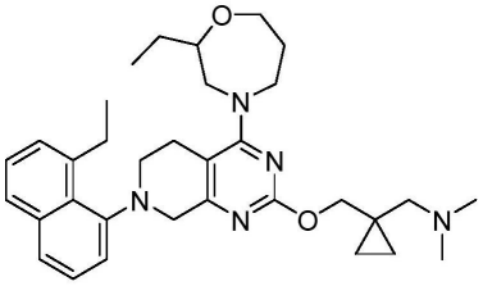
679	567.4	703	553.4
680	566.2	704	557.4
681	567.4	705	626.2
682	566.4	706	564.2
683	576.4	707	571.4
684	597.4	708	557.4
685	566.3		

实例662



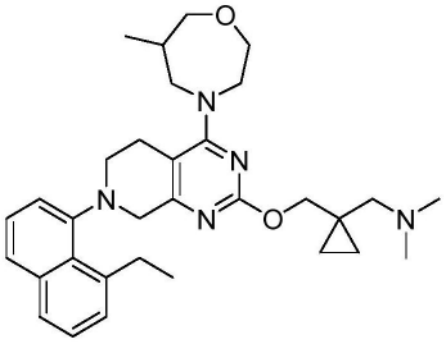
2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例663



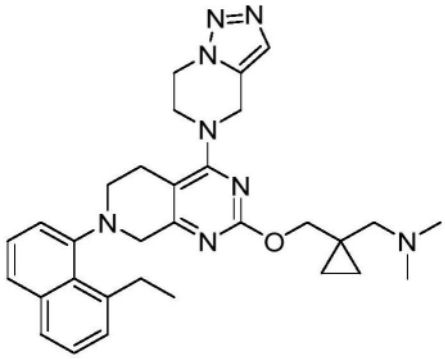
1-(1-(((4-(2-乙基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例664



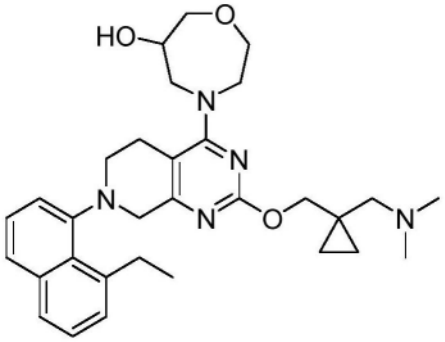
1-(1-(((7-(8-乙基萘-1-基)-4-(6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例665



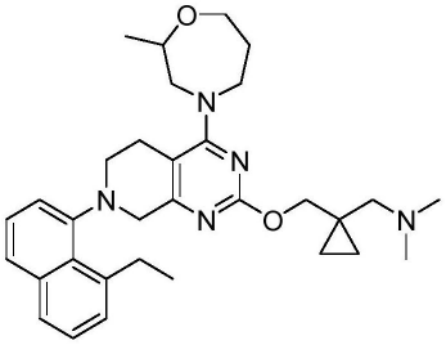
1-(1-(((4-(6,7-二氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例666



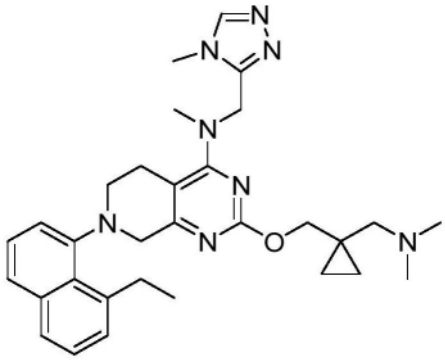
4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮杂环庚烷-6-醇

实例667



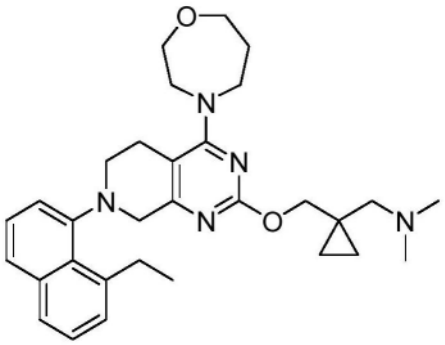
1-(1-(((7-(8-乙基萘-1-基)-4-(2-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例668



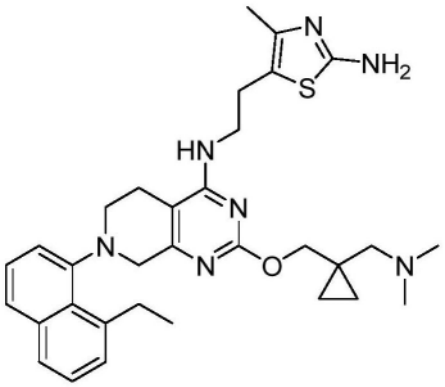
2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-甲基-N-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例669



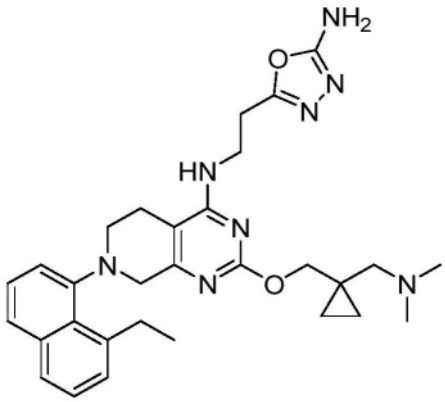
1-(1-(((7-(8-乙基萘-1-基)-4-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例670



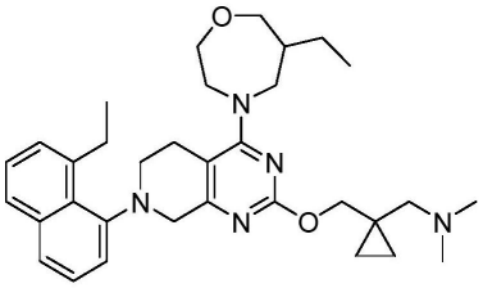
5-(2-((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-4-甲基噻唑-2-胺

实例671



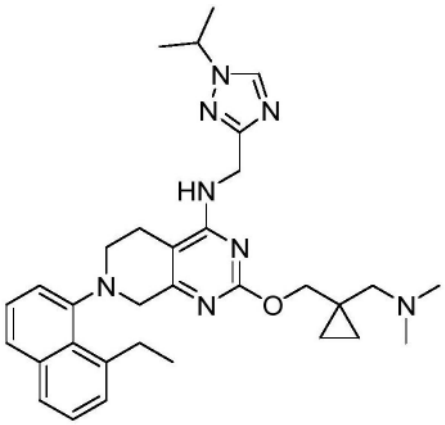
5-(2-((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-胺

实例672



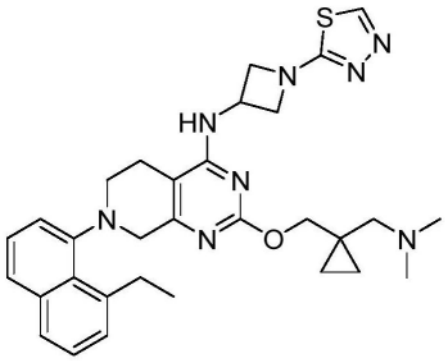
1-(1-(((4-(6-乙基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例673



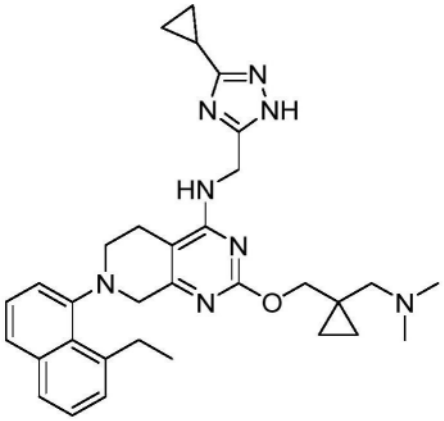
2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-((1-异丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例674



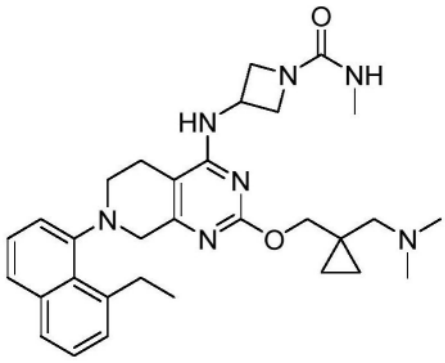
N-(1-(1,3,4-噻二唑-2-基)氮杂环丁烷-3-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例675



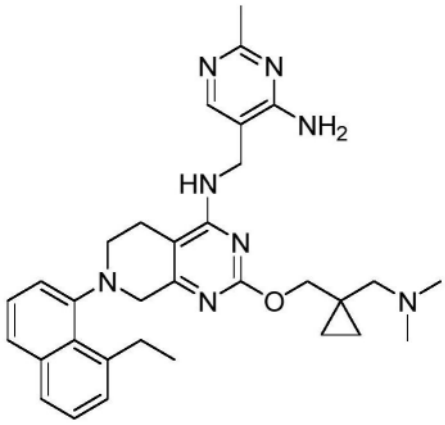
N-((3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例676



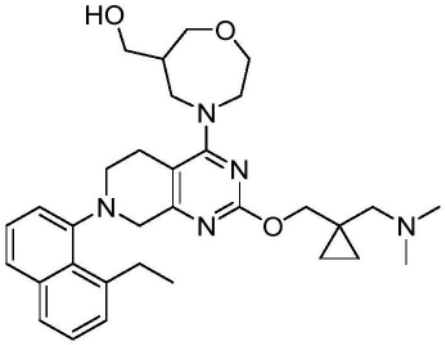
3-((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基氮杂环丁烷-1-甲酰胺

实例677



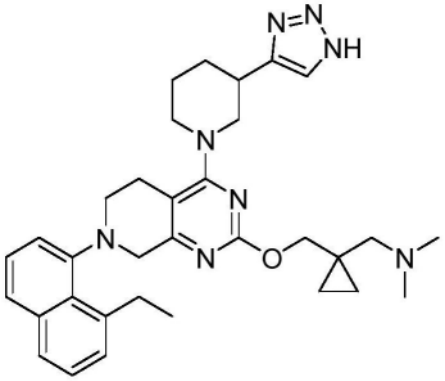
N-((4-氨基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例678



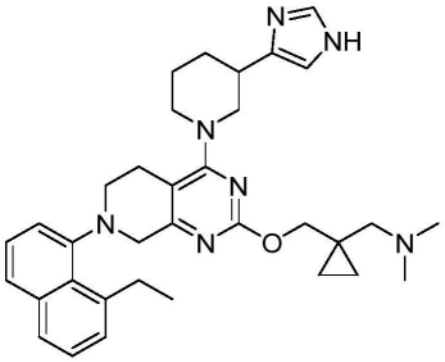
(4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧氮杂环庚烷-6-基)甲醇

实例679



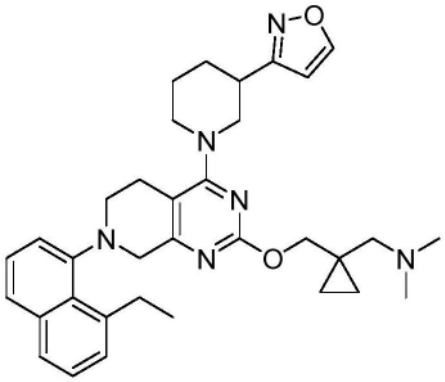
1-(1-(((4-(3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例680



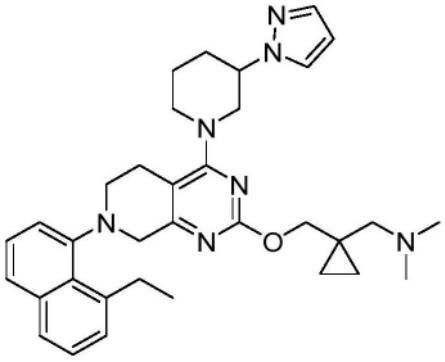
1-(1-(((4-(3-(1H-咪唑-4-基)哌啶-1-基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例681



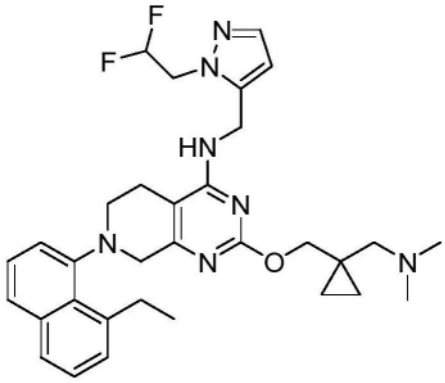
1-(1-(((7-(8-乙基萘-1-基)-4-(3-(异噁唑-3-基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例682



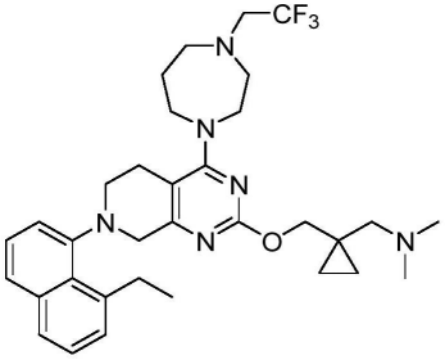
1-(1-(((4-(3-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例683



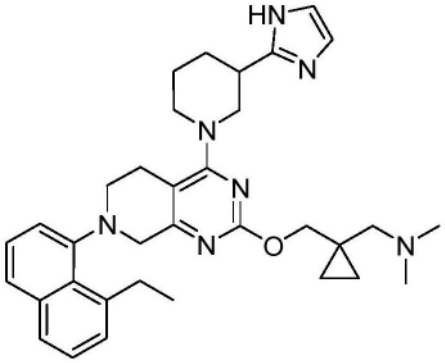
N-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例684



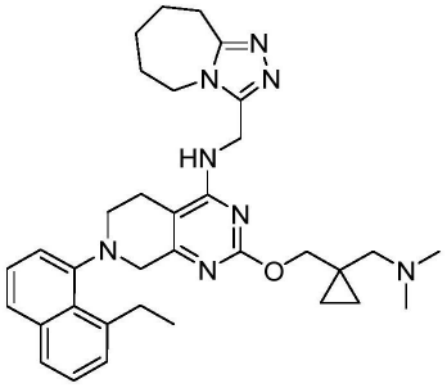
1-(1-(((7-(8-乙基萘-1-基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例685



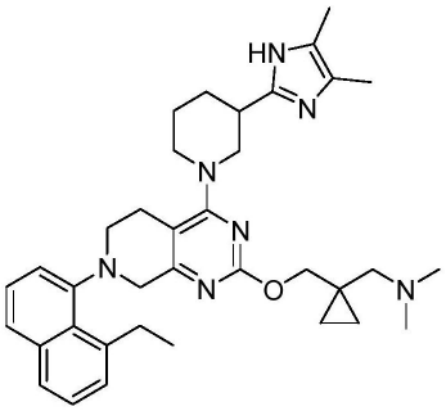
1-(1-(((4-(3-(1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例686



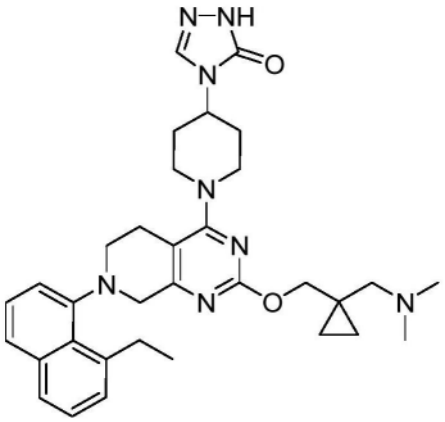
2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-((6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂卓-3-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例687



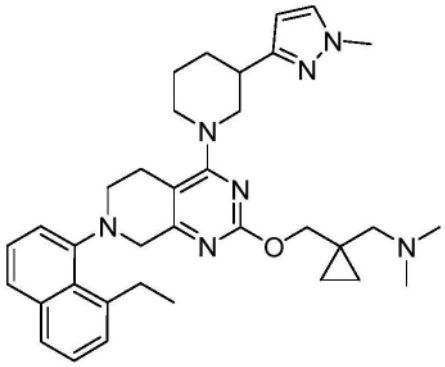
1-(1-(((4-(3-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例688



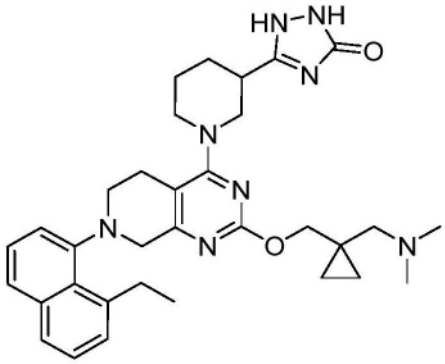
4-(1-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

实例689



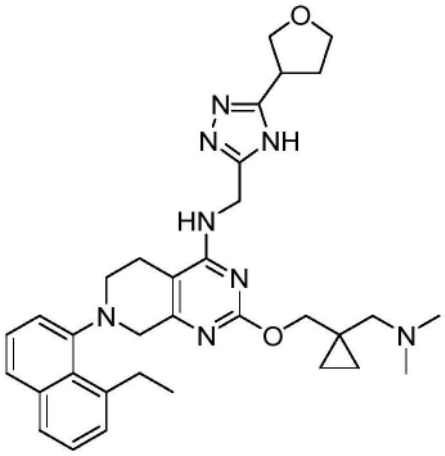
1-(1-(((7-(8-乙基萘-1-基)-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例690



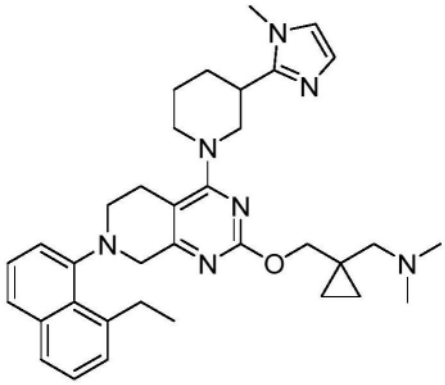
5-(1-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

实例691



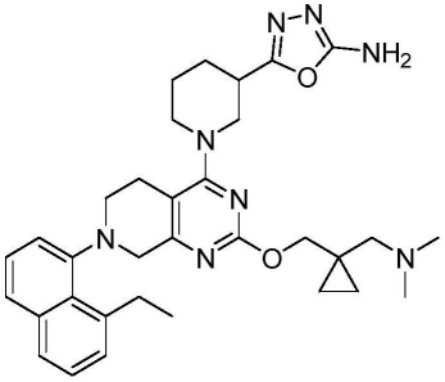
2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-((5-(四氢呋喃-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例692



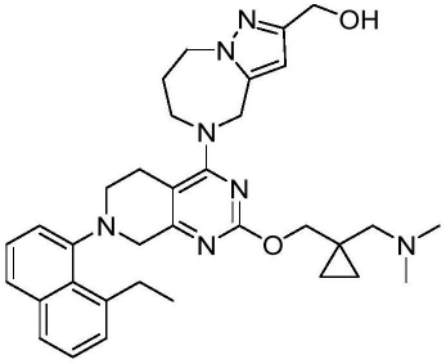
1-(1-(((7-(8-乙基萘-1-基)-4-(3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例693



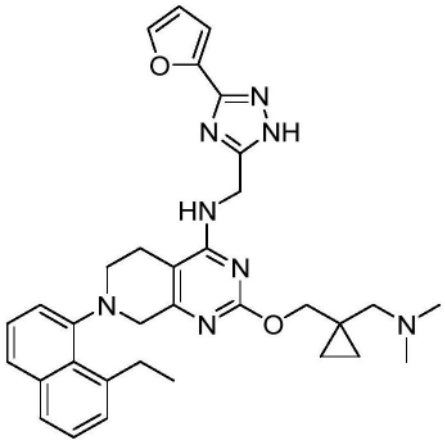
5-(1-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺

实例694



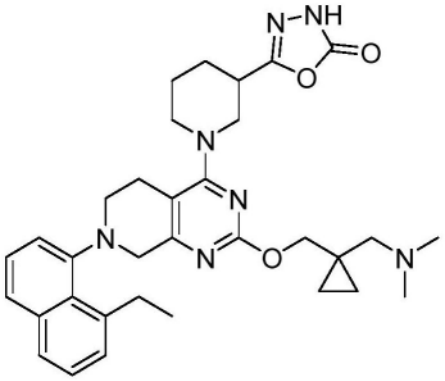
(5-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)甲醇

实例695



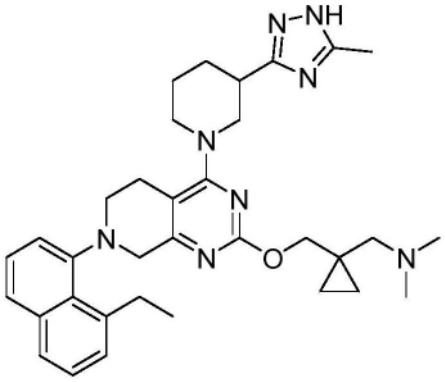
2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-((3-(呋喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例696



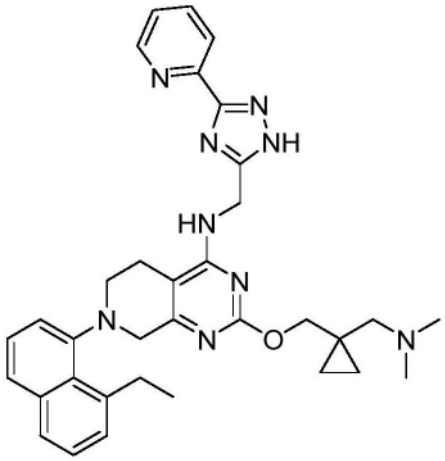
5-(1-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

实例697



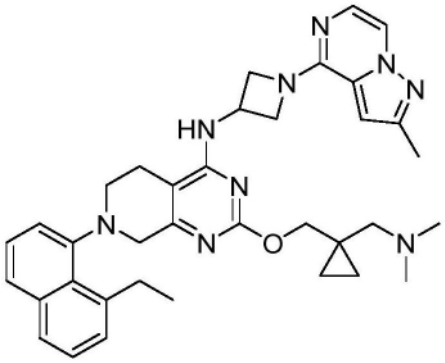
1-(1-(((7-(8-乙基萘-1-基)-4-(3-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺

实例698



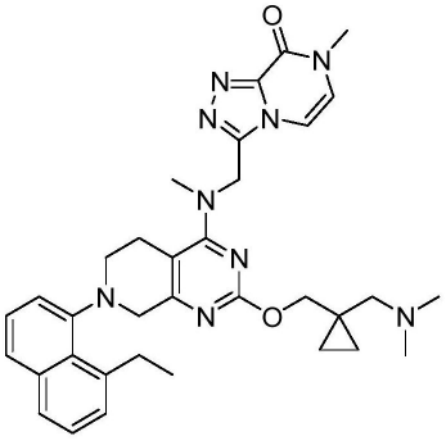
2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-((3-(吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例699



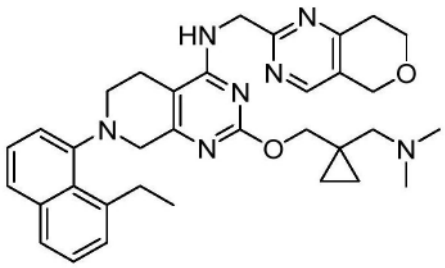
2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-N-(1-(2-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例700



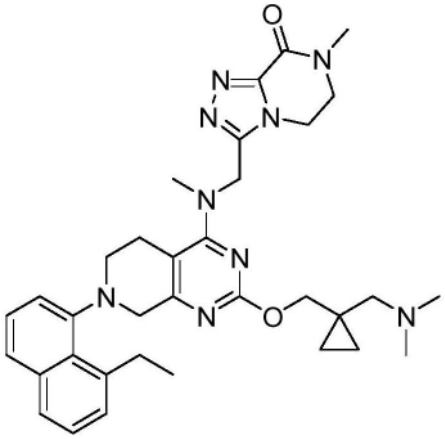
3-(((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)甲基)-7-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8(7H)-酮

实例701



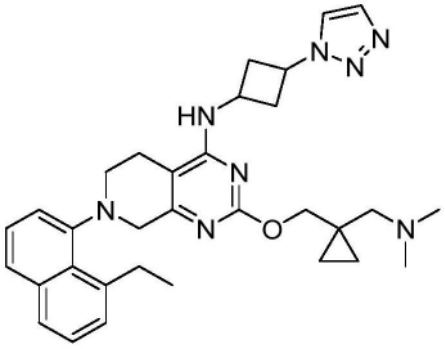
N-((7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)甲基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例702



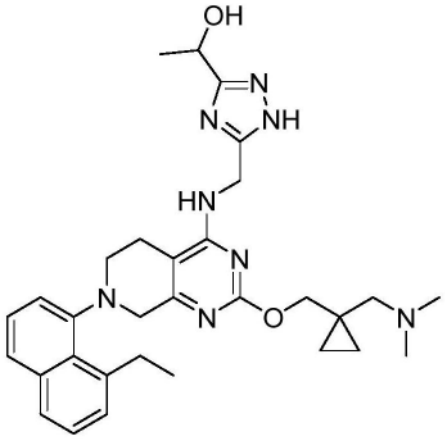
3-(((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)甲基)-7-甲基-6,7-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8(5H)-酮

实例703



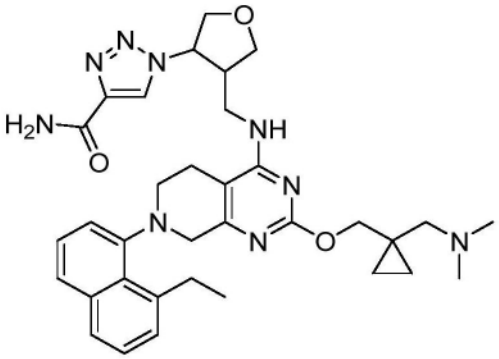
N-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)环丁基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

实例704



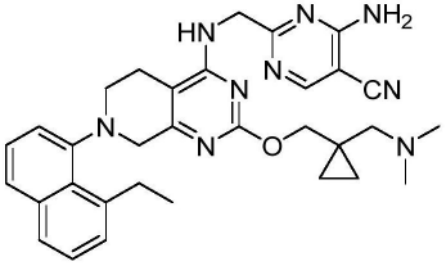
1-(5-(((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)乙烷-1-醇

实例705



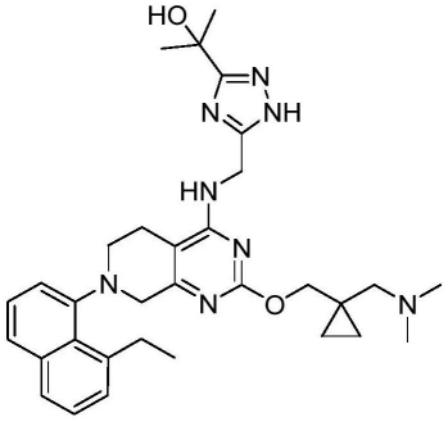
1-(4-(((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)四氢呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

实例706



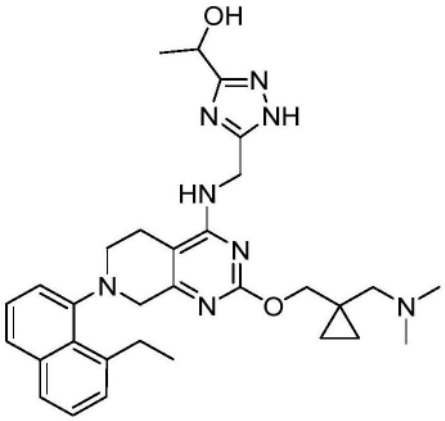
4-氨基-2-(((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)嘧啶-5-甲腈

实例707



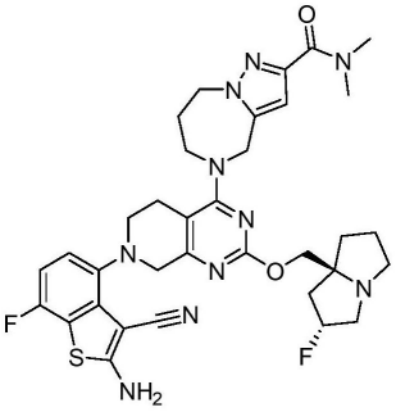
2-(5-(((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙烷-2-醇

实例708

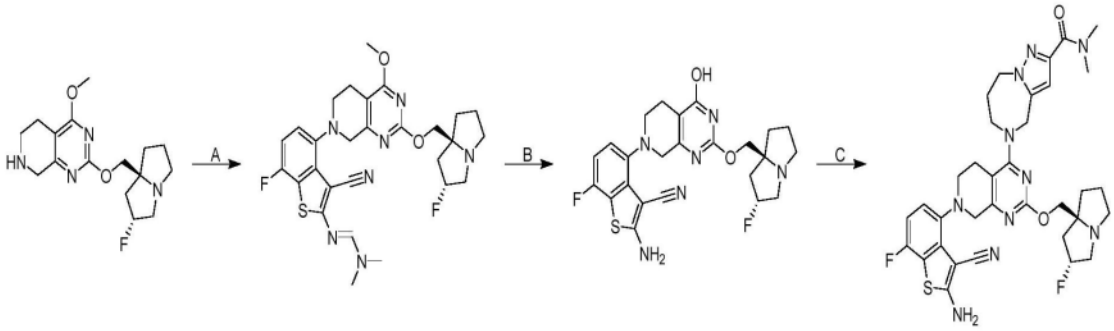


1-(5-(((2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)乙烷-1-醇

实例709



5-(7-(2-氨基-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



[1311] 步骤A.(E)-N'-(3-氰基-7-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)苯并[b]噻吩-2-基)-N,N-二甲基甲脒:向2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.00g,1.0当量)和(E)-N'-(4-溴-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)-N,N-二甲基甲脒(1.21g,1.2当量)在二噁烷(10mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(3.03g,3.0当量)和Pd-PEPPSI-IPentCl(302mg,0.1当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在90℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩、并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(850mg,48%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.93-7.78(m,1H),6.97-6.84(m,2H),5.39-5.17(m,1H),4.25-3.99(m,4H),3.96(s,3H),3.58-3.40(m,1H),3.39-3.21(m,3H),3.17(d,J=7.4Hz,6H),3.15-2.88(m,3H),2.62-2.44(m,1H),2.30-2.13(m,3H),1.99-1.82(m,3H);

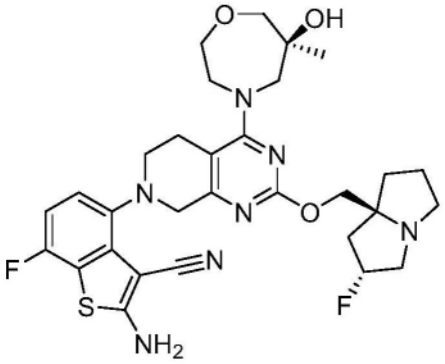
[1312] 步骤B.2-氨基-7-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-羟基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈:向(E)-N'-(3-氰基-7-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)苯并[b]噻吩-2-基)-N,N-二甲基甲脒(200mg,1.0当量)在DMF(2mL)中的溶液中添加NaSEt(88.9mg,3.0当量)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(2mL)稀释并用EtOAc(3×2mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(140mg,59%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=499.2。

[1313] 步骤C.5-(7-(2-氨基-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:

[1314] 向2-氨基-7-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-羟基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(40.0mg,1.0当量)、N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(29.5mg,1.5当量,HCl)和DIEA(33.1mg,3.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加PyBOP(62.6mg,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(3×2mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并通过制备型HPLC(Waters Xbridge C18 150×25mm×5μm;A:水(10mM $NH_3\cdot H_2O$);B:ACN,B%:30%-60%,经10min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(3.32mg,5.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.00(dd,J=4.4,8.8Hz,1H),6.9-6.82(m,1H),6.66(s,1H),5.82(br s,2H),5.38-5.16(m,1H),4.87-4.54

(m,2H),4.48(br s,2H),4.17-4.04(m,3H),4.00-3.86(m,3H),3.35(s,5H),3.27-3.13(m,4H),3.11(s,3H),3.03-2.85(m,2H),2.15(br d,J＝13.6Hz,5H),1.97-1.83(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝689.5。

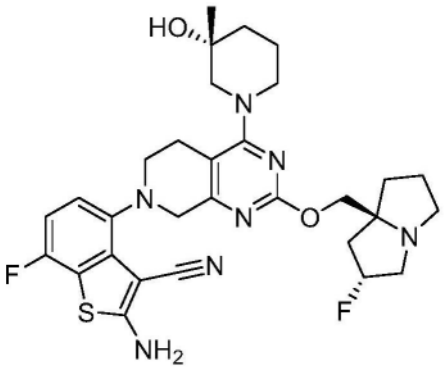
实例710



2-氨基-7-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-6-羟基-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈

[1315] 根据实例709合成。获得呈黄色固体的标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ＝7.10-6.98(m,1H),6.93-6.84(m,1H),5.46-5.38(m,2H),5.38-5.20(m,1H),4.24-4.00(m,6H),3.89(br d,J＝12.8Hz,1H),3.69-3.57(m,2H),3.43-3.27(m,6H),3.27-3.13(m,2H),3.13-2.73(m,3H),2.32-2.14(m,2H),2.09(br d,J＝7.3Hz,1H),2.00-1.88(m,3H),1.30(s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝612.4。

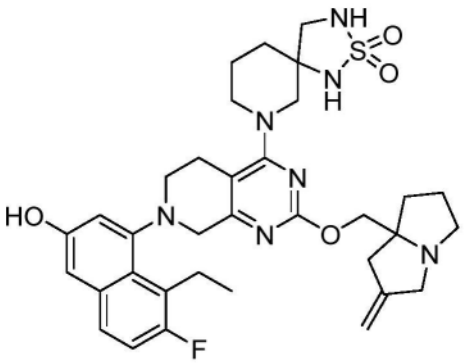
实例711



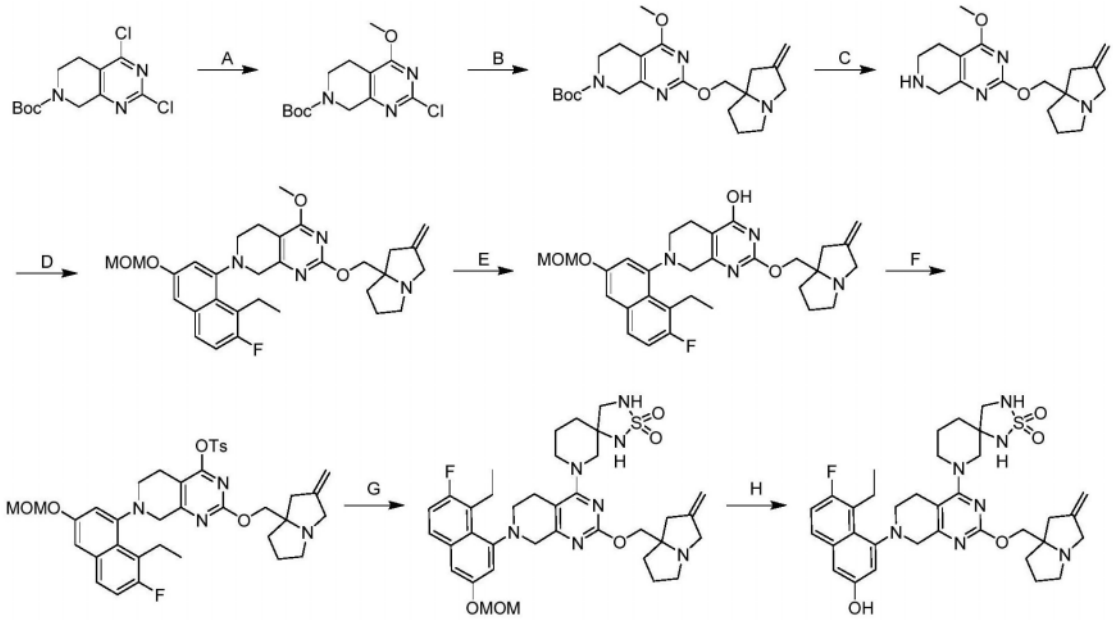
2-氨基-7-氟-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈

[1316] 根据实例709合成。获得呈灰白色固体的标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝7.10(dd,J＝4.4,8.8Hz,1H),6.87(t,J＝8.8Hz,1H),5.37-5.18(m,1H),4.23-4.00(m,3H),3.96-3.45(m,4H),3.44-3.33(m,2H),3.26-3.12(m,4H),2.99(dt,J＝6.0,9.2Hz,2H),2.71-2.44(m,1H),2.22(s,1H),2.21-2.14(m,1H),2.13-2.07(m,1H),2.02-1.80(m,4H),1.78-1.58(m,3H),1.22(br s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝596.4

实例712



7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物



[1317] 步骤A.2-氯-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下,向2,4-二氯-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(20.0g,1.0当量)在MeOH(200mL)中的溶液中添加NaOMe(23.7g,30%纯度,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌3小时。将混合物用水(400mL)稀释并用乙酸乙酯(2×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至10/1]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(14.5g,69%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=300.1。

[1318] 步骤B.4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯:向(2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(4.40g,1.0当量)和2-氯-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(8.60g,1.0当量)在甲苯(100mL)中的溶液中添加$Pd(OAc)_2$(644mg,0.1当量)、BINAP(3.57g,0.2当量)和Cs_2CO_3(28.0g,3.0当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在110℃下搅拌2小时。将混合物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1至10/1]和制备型HPLC[0.1% FA条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(6.30g,53%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=417.1。

[1319] 步骤C.4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(6.00g,1.0当量)在MeOH(30mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,30mL)。将反应在25℃下搅拌5小时。浓缩混合物。将残余物用DCM/MeOH=10/1(60mL)稀释、并用氢氧化钠溶液(1M,4×80mL)洗涤。将有机层用盐水(40mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色胶状物的标题化合物(4.30g,94%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=317.1。

[1320] 步骤D.7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-2-((2-亚甲基六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(3.30g,1.0当量)和8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基三氟甲烷磺酸酯(4.79g,1.2当量)在甲苯(55mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(955mg,0.1当量)、Xantphos(1.21g,0.2当量)和Cs_2CO_3(10.2g,3.0当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在110℃下搅拌12小时。将混合物用水(80mL)稀释并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=3:1至0:1;二氯甲烷:甲醇=10:1至0:1]和制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18(250×70mm,10um);流动相:水(FA)-ACN;梯度:30%-60% B,经20min]纯化,以得到呈红色固体的标题化合物(1.15g,20%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=549.3。

[1321] 步骤E.7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-甲氧基-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.14g,1.0当量)在DMAc(20mL)中的溶液中添加NaSEt(874mg,5.0当量)。将反应在60℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3×80mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:水(氢氧化氨v/v)-ACN;梯度:40%-70% B,经min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(784mg,67%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=535.2。

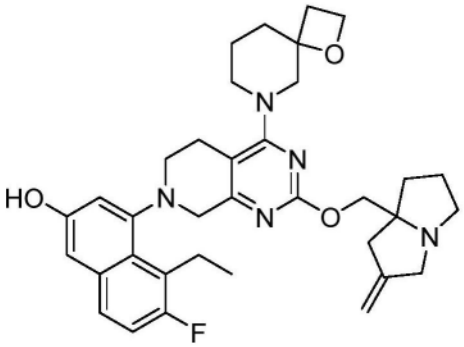
[1322] 步骤F.7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯:在0℃下,向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(340mg,1.0当量)和TEA(193mg,3.0当量)在DCM(4.5mL)中的溶液中添加4-甲基苯磺酰氯(182mg,1.5当量)和DMAP(15.5mg,0.2当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物用水(10mL)稀释并用DCM(2×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=0/1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(374mg,81%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=689.3。

[1323] 步骤G.7-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲

基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(60.0mg,1.0当量)和DIEA(56.3mg,5.0当量)在DMF(3mL)中的溶液中添加2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(33.3mg,2.0当量)和4Å分子筛(20.0mg)。将反应在80℃下搅拌12小时。将混合物用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型TLC[SiO_2,DCM:MeOH=10:1]纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(40.0mg,65%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=708.3。

[1324] 步骤H.7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:在0℃下,向7-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(40.0mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,1mL)。将反应在0℃下搅拌1小时。浓缩混合物。将残余物用MeOH(2mL)稀释、用固体$NaHCO_3$调节至pH=7、并过滤。将滤液浓缩并用制备型HPLC[Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;梯度:42%-72% B,经9min]纯化,以得到呈浅棕色固体的标题化合物(14.6mg,38%产率);^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.53-7.46(m,1H),7.18-7.09(m,1H),7.02-6.93(m,2H),4.95(s,2H),4.20-4.04(m,3H),4.03-3.85(m,1H),3.80-3.51(m,4H),3.51-3.33(m,5H),3.27-3.10(m,5H),2.82-2.60(m,3H),2.47-2.38(m,1H),2.15-2.04(m,1H),2.02-1.72(m,7H),1.16-1.06(m,7H);LCMS(ESI,M+1):m/z=664.4。

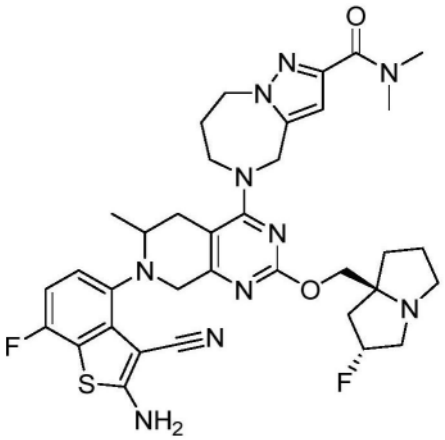
实例713



5-乙基-6-氟-4-(2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)萘-2-酚

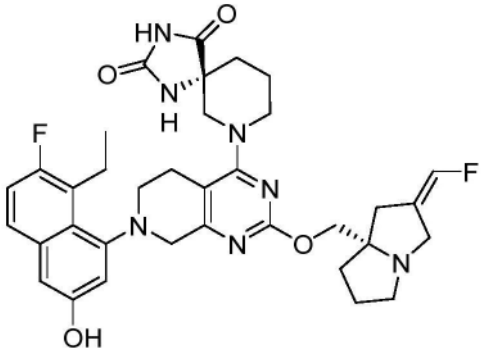
[1325] 根据实例712合成。目标物作为棕色胶状物获得;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.69(s,1H),7.59(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.24(t,J=9.2Hz,1H),6.99(s,2H),4.88(s,2H),4.49-4.26(m,2H),3.96-3.74(m,4H),3.67-3.57(m,1H),3.55-3.45(m,2H),3.44-3.38(m,2H),3.23-3.07(m,4H),3.07-2.93(m,2H),2.69-2.54(m,2H),2.45-2.16(m,4H),2.01-1.88(m,2H),1.87-1.70(m,4H),1.69-1.42(m,3H),1.07(t,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=600.3。

实例714

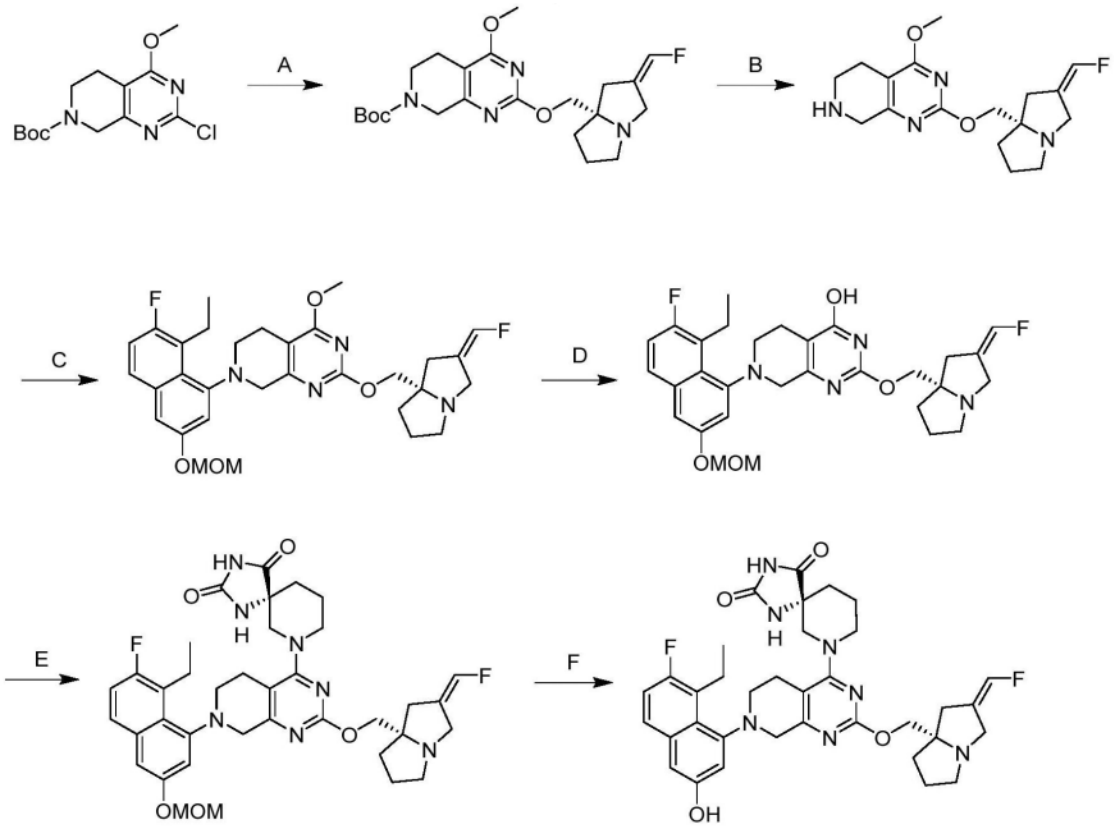


5-(7-(2-氨基-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

实例715



(R)-7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



[1326] 步骤A.(S,Z)-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯:向2-氯-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(7.0g,1.0当量)、(S,Z)-(2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(4.40g,1.1当量)和Cs_2CO_3(22.8g,3.0当量)在甲苯(70.0mL)中的混合物中添加2,2'-双(二苯基磷烷基)-1,1'-联萘(2.91g,0.2当量)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次。将二乙酰氧基钯(524mg,0.10当量)添加到混合物中。将反应脱气并用N_2吹扫3次。将反应在110℃下搅拌3小时。将混合物过滤、浓缩、并用制备型HPLC[Phenomenex luna C18 250×70mm,10um;A:水(FA),B:ACN,B%:22%-50%,经18min]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(9.20g,91%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=435.2。

[1327] 步骤B.(S,Z)-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:将(S,Z)-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(8.00g,1.0当量)在HCl·MeOH(4M,30mL,6.5当量)中的溶液在25℃下搅拌0.5小时。浓缩混合物。将残余物用水(30.0mL)稀释。将混合物的pH用氢氧化钠溶液(15ml)调节至11。将混合物用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(6.00g,88%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=335.0。

[1328] 步骤C.(S,Z)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶:向(S,Z)-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(6.00g,1.0当量)和8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基三氟甲烷磺酸酯(8.92g,1.3当量)在二噁烷(100mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(17.5g,3.0当量)。将混合物脱

气并用N_2吹扫3次。将1,3-双[2,6-双(1-丙基丁基)苯基]-4,5-二氯-2H-咪唑-1-鎓-2-叉;3-氯吡啶;二氯钯(872mg,0.05当量)添加至混合物中。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在90℃下搅拌16小时。将混合物过滤并用反相谱快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(6.00g,57.2%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=567.2。

[1329] 步骤D.(S,Z)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇:向(S,Z)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(5.00g,1.0当量)在DMAC(30.0mL)中的溶液中添加NaSEt(2.23g,3.0当量)。将反应在60℃下搅拌1小时。将混合物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(3×50.0mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、浓缩、并用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(4.50g,86%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=553.1。

[1330] 步骤E.(R)-7-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向(S,Z)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(6.00g,1.0当量)在DMSO(60mL)中的溶液中添加TEA(3.30g,3.0当量)和PyBOP(8.48g,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。然后将(R)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(2.76g,1.5当量)添加至混合物中。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用水(500mL)稀释并用EtOAc(3×300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=2/1至0/1]纯化,以得到呈红色固体的标题化合物(7.2g,90%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=704.3。

[1331] 步骤F.(R)-7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向(R)-7-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(1.00g,1.0当量)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(7.68g,49.1当量)。将反应在15℃下搅拌0.1小时。将混合物用DCM(10mL)稀释,并在-40℃下用TEA淬灭直至pH=8。将混合物用水(20mL)稀释并用DCM(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、浓缩并用制备型HPLC[柱:Waters Xbridge Prep OBD C18150×40mm×10um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];梯度:35%-65% B,经12min]纯化,以得到呈红色固体的标题化合物(175mg,19%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=660.3。

实例A

KRas结合测定

[1332] 此实例说明了本发明的示例性化合物与KRas结合并且能够置换占据KRas结合位点的标记的示踪剂配体。在测定中使用$KRas^{WT}$、$KRas^{G12A}$、$KRas^{G12C}$、$KRas^{G12D}$、$KRas^{G12R}$、$KRas^{G12S}$、$KRas^{G12V}$、$KRas^{G13D}$或$KRas^{Q61H}$。

[1333] 使用TR-FRET置换测定测量化合物与KRas结合的能力。将生物素化的KRas(对应于

氨基酸1-169,由Accelegan公司生产)与定制的Cy5标记的示踪剂,铽链霉亲和素(Cisbio公司)和化合物(最终1% DMSO)在缓冲液(50mM HEPES,pH 7.5,5mM $MgCl_2$,0.005% Tween-20和1mM DTT)中孵育。在室温下孵育60分钟后,使用BMG LABTECH CLARIO star Plus经由TR-FRET测量反应。100%的对照(POC)是通过使用DMSO对照确定的,并且0POC是使用完全抑制示踪剂与KRas结合的对照化合物的浓度确定的。将POC值拟合到4参数IC_{50}方程,并且IC_{50}值报告在表1(选择的实例234-573)中。表2报告了在10nM下的单点抑制值。

表1

具有式(I)的示例性化合物与KRas(IC_{50} nM)的结合

实例	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
234	<2	<2	4						
235	2	<2	<2						
236	2	3	<2						
237	7	13	19						
238	1393	1142	4612						
239	57	62	21						
240	9837	2378	7482						
241	173	155	48						
242	57	85	49						
243	3194	422	3262						
244	<2	<2	<2						
245	13	8	9						
246	<2	<2	<2						
247	<2	<2	<2						

实例	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
248	1572	147	515						
250	19	10	9						
251	7	5	3						
252	23	11	7						
253	<2	2	3						
254	20	47	50						
255	2	4	4						
256	<2	<2	2						
257	<2	<2	<2						
258	<2	<2	<2						
259	<2	<2	<2						
260	<2	<2	<2						
261	<2	<2	<2						
262	<2	<2	<2						
263	109	295	261						
264	<2	<2	<2						
265	<2	<2	<2						
266	133	104	254						
267	148	123	256						
268	<2	<2	<2						
269	<2	<2	<2						
270	<2	<2	<2						
271	<2	<2	<2						
272	7	12	15						
273	<2	<2	<2						
274	5	6	10						
275	<2	<2	<2						
276	<2	<2	<2						
277	<2	<2	<2						

实例	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
278	<2	<2	<2						
279	93	22	25						
280	195	264	230						
281	31	6	11						
282	<2	<2	<2						
283	<2	<2	<2						
284	<2	<2	<2						
285	563	886	773						
286	<2	<2	<2						
287	505	717	441						
288	4	6	9						
289	16	71	57						
290	8	30	26						
291	8	21	20						
292	<2	<2	<2						
293	<2	<2	<2						
294	<2	<2	<2						
295	<2	<2	<2						
296	<2	<2	<2						
297	4	5	7						
298	3	4	5						
299	<2	3	3						
300	<2	<2	3						
301	<2	<2	<2						
302	3	<2	<2						
303	<2	<2	<2						
304	3	3	3						
305	3	5	5						
306	<2	<2	<2						

实例	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
307	<2	<2	<2						
308	<2	<2	<2						
309	4	8	7						
310	<2	<2	<2						
311	<2	<2	<2						
312	<2	<2	<2						
313	38	7	25						
314	10	3	7						
315	9	3	5						
316	6	5	6						
317	5	4	4						
318	<2	<2	<2						
319	32846	4625	6885						
320	<2	<2	<2						
321	69	171	146						
322	<2	<2	<2						
323	<2	<2	<2						
324	2	6	4						
325	<2	<2	<2						
326	<2	5	4						
327	<2	<2	<2						
328	3	<2	<2						
329	<2	<2	<2						
330	<2	<2	<2						
331	<2	<2	<2						
332	2	<2	<2						
333	<2	<2	<2						
334	12	50	43						
335	29	44	32						

实例	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
336	3	8	7						
337	<2	<2	<2						
338	2	<2	<2						
339	2	<2	<2						
340	<2	<2	<2						
341	2	<2	2						
342	<2	<2	<2						
343	8	21	18						
344	<2	<2	<2						
345	6	4	<2						
346	6	4	<2						
347	7	2	2						
348	83312	38471	42979						
349	<2	<2	<2						
350	<2	3	<2						
351	12	6	4						
352	<2	2	2						
353	<2	3	4						
354	3	4	5						
355	3	6	9						
356	<2	3	3						
357	11	6	7						
358	<2	<2	<2						
359	3	4	2						
360	<2	<2	<2						
361	14	6	5						
362	<2	<2	<2						
363	<2	<2	<2						
364	2	3	<2						

实例	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
365	<2	<2	<2						
366	<2	<2	<2						
367	<2	<2	<2						
368	10	5	6						
369	<2	<2	<2						
370	<2	<2	<2						
371	2	<2	<2						
372	<2	<2	<2						
373	<2	<2	<2						
374	<2	<2	<2						
375	<2	<2	<2						
376	4	4	3						
377	4	<2	4						
378	<2	<2	<2						
379	<2	<2	<2						
380	<2	<2	<2						
381	<2	<2	<2						
382	<2	<2	<2						
383	<2	<2	<2						
384	<2	<2	<2						
385	<2	<2	<2						
386	<2	<2	<2						
387	<2	<2	<2						
388	<2	<2	<2						
389	<2	<2	<2						
390	<2	<2	<2						
391	<2	<2	3						
392	3	2	<2						
393	4	5	4						

实例	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
394	2	2	<2						
395	<2	<2	<2						
396	<2	<2	<2						
397	<2	<2	<2						
398	<2	<2	<2						
399	3	4	8						
400	<2	<2	<2						
401	59	22	10						
402	<2	<2	<2						
403	<2	<2	<2						
404	5	6	3						
405	5	9	3						
406	<2	3	<2						
407	4	4	2						
408	<2	<2	<2						
409	<2	<2	<2						
410	18	4	7						
411	<2	<2	<2						
412	<2	<2	<2						
413	<2	<2	<2						
414	8	3	11						
415	<2	<2	<2						
416	4	<2	<2						
417	13	<2	<2						
418	3	<2	2						
419	<2	<2	<2						
420	<2	<2	<2						
421	5	<2	3						
422	2	<2	3						

实例	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
423	396	42	26						
424	31	5	9						
425	<2	<2	<2						
426	<2	<2	<2						
427	182	253	537						
429	<2	<2	3						
430	<2	<2	<2						
431	6	2	<2						
432	201	316	592						
433	26	10	11						
434	397	342	498	357	337	547	362	382	405
435	2	3	2						
436	7	8	17	10	10	10	11	8	10
437	<2	<2	5	8	14	12	7	4	4
438	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
439	2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
440	44	13	36	46	73	63	46	30	41
441	24	8	14	19	27	21	19	11	15
442	<2	3	3	3	4	2	<2	<2	3
443	6	3	4	8	8	5	6	3	4
444	133	38	40	50	53	87	52	64	42
445	4	4	8	7	7	9	8	7	3
446	12	9	3						
447	<2	<2	<2						
448	3	<2	2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
449	3	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
450	5	3	3	8	6	5	8	7	7
451	11	26	62	777	1155	1056	387	209	243
452	4	6	9	7	8	7	9	8	8

实例	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
453	604	262	680	826	1154	1152	523	464	616
454	817	333	703	1077	1445	1402	645	585	728
455	4	2	<2	4	4	3	4	3	4
456	38	18	17	53	59	48	35	32	33
457	3557	805	692	1589	1873	2195	1246	1913	1266
458	48	76	145	143	168	179	148	153	52
459	16	8	11	10	9	8	11	8	11
460	67	108	216	137	169	188	142	146	173
461	11	12	22	23	26	26	22	19	23
462	16	7	7	9	9	10	10	6	9
463	<2	<2	<2						
464	9	8	12						
465	<2	<2	<2						
466	83	14	15						
467	<2	<2	<2						
468	2	3	10						
469	8	24	105						
470	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
471	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
472	7	5	<2	<2	2	<2	<2	2	3
474	79496	48547	51681						
475	6603	8631	13225	11260	19089	11257	8973	6987	8608
476	5369	16873	8994	13649	23939	25413	8512	6598	7561
477	2033	1675	1405	4937	5615	4399	2688	1497	2826
478	24696	14498	13003	12572	20002	21271	12679	13141	17572
479	99	54	130	33	32	42	55	81	56
480	229	35	53	52	57	61	58	56	67
481	<2	2	6	11	15	13	7	4	5
482	3	<2	5						

实例	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
483	9	20	57	150	239	238	81	42	46
484	3124	1177	1806	2956	4434	3610	2545	1538	2550
485	369	529	1224						
486	755	886	1161						
487	207	244	401						
488	20	9	13						
489	761	702	553						
490	49	9	20						
491	49	3	<2						
492	11	7	6						
493	355	510	195						
494	12	26	24						
495	3	12	11						
496	<2	<2	<2						
497	<2	<2	3						
498	10	9	22						
499	<2	<2	<2						
500	<2	<2	<2						
501	<2	<2	2						
502	<2	<2	3						
503	<2	<2	<2						
506	<2	<2	<2						
507	<2	<2	<2						
508	3	<2	<2						
509	3	<2	<2						
510	39	47	158	107	89	120	107	80	89
511	13	15	47	30	28	32	34	20	30
512	<2	<2	2						
513	3	<2	<2						

实例	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
514	3218	1568		252	372	389	296	286	318
515	298	346		622	988	877	656	373	725
516	1228	1149		2650	3179	2528	1493	1027	1563
517	1263	3098		9325	15285	11460	7188	4469	6625
518	1926	1792		221	249	190	175	139	161
519	2005	1560		5225	8138	5922	5582	2854	5476
520	2461	3986		4611	5074	5937	4154	2286	2900
521	2724	235		432	506	455	438	251	690
522	3055	1847		754	1200	1016	503	289	281
523	3566	491		1908	2461	2590	441	385	757
524	4254	13978		2937	3788	3025	2209	1490	1901
525	5220	4500		20244	31571	27126	25056	15019	26879
526	5830	5809	9169	111	87	63	175	158	151
527	6141	14052		54995	98236	65084	55406	36638	53557
528	6289	13626		8286	7934	7524	10450	13507	11680
529	6573	3004		2003	2108	1407	1385	1199	1064
530	6683	7534		2656	3466	3078	1920	1029	1069
531	6832	5701		17035	24885	22404	17234	9538	19938
532	7260	756		910	1146	901	649	370	700
533	7360	2676		7621	12269	9976	5969	3858	4921
534	7366	3542		12118	18154	14633	9377	4896	9329
535	7565	4709		5321	6192	6461	2985	1831	5058
536	7954	3023		3053	3085	2168	4686	4649	7724
537	8518	3181		26669	>100000	>100000	43520	3704	5661
538	9039	1863		3000	4358	4349	2528	1330	2777
539	9322	5876		19924	42231	41333	17141	8968	20712
540	9349	1718		5805	8848	7733	3281	1844	3752
541	10009	5975		256	200	298	259	165	169

实例	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
542	11647	5368		10434	15828	18296	5738	2888	5832
543	12103	3937		1497	2266	2398	1199	634	750
544	21082	14495		327	112	121	291	180	204
545	13074	6080		7229	8092	5900	4747	4779	4996
546	13637	4638		2641	4616	3313	3803	2632	3570
547	15871	2315		667	680	784	798	622	707
548	16661	5891		10004	13941	11089	6791	4119	8208
549	17355	1981		1906	2109	2540	1669	946	1358
550	17648	8185		32400	35313	27094	33618	16316	28832
551	18346	2524		6325	9888	10676	11694	6898	11881
552	18425	5638		50398	>100000	22850	51436	26070	51010
553	18533	2764		5060	7558	7304	2273	1582	3307
554	18583	3831		2753	2658	1209	2422	803	1749
555	19010	6179		12186	16444	19749	11880	9191	14982
556	19863	7056		22868	31657	44072	26560	16798	26399
557	20811	5870		67882	96177	77086	71553	44275	83249
558	22999	2923		978	1392	1713	825	492	505
559	24671	9185		11895	45079	23261	11901	11983	29435
560	24785	3731		6015	18358	17606	6872	5464	7917
561	25664	6113		1282	2187	1738	994	557	536
562	25915	6374		10703	21702	14002	7966	4265	6601
563	30521	6514		776	1041	231	1372	697	320
564	29513	3713		6920	7403	4382	11649	8580	14216
565	34324	6618		12982	18928	34365	12152	8615	12892
566	35554	5703		8781	15317	15168	7987	3758	8687
567	37648	5758		11588	11839	9553	6049	3467	4334
568	39110	5206		15679	19786	15317	13425	7898	13581
569	41482	4611		12163	16925	10450	10802	7217	8587
570	38996	13732		99	72	37	134	74	58

实例	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
571	75702	6720							
572	89425	4560							
573	95966	7842							
574	<2	<2		<2				<2	<2
575	3	2		<2				3	<2
576	4	<2		3				3	<2
577	<2	<2		<2				<2	<2
578	<2	<2		<2				<2	<2
579	7	2		4				4	3
580	<2	<2		<2				<2	<2
581	10	5		6				6	4
582	3	<2		<2				2	2
583	3	<2		<2				<2	<2
585	3	<2	<2						
586	<2	<2	<2						
587	<2	<2	<2						
588	<2	<2	<2						
589	<2	<2	<2						
590	4	2	<2						
591	37720	37588	>100000	>100000	>100000	>100000	>100000	>100000	>100000
592	<2	<2	<2						
593	<2	<2	<2						
594	13	2	<2						
595	2	<2	<2						
596	11	7	9						
597	14	3	<2						
598	16	12	8						
599	7	4	3						

实例	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
600	33	25	7						
601	11	8	14						
602	44	6	3						
603	30	7	8						
604	9	12	15						
605	7	5	11						
606	16	16	36						
607	<2	<2	<2						
608	<2	<2	<2						
609	<2	<2	<2						
610	<2	<2	<2						
611	<2	<2	<2						
612	<2	<2	<2	8	<2	10	<2	<2	<2
613	<2	<2	<2						
614	<2	<2	<2						
615	3	<2	2						
616	4	<2	3						
619	<2	<2	<2						
620	<2	<2	<2						
623	<2	<2	<2						
624	<2	<2	<2						
625	12161	12784	25916	12876	11279	17814	12982	16472	15505
626	6472	3029	2297	4066	3958	5209	5414	4736	4936
627	42	23	23						
628	<2	<2	<2						
629	35	10	51						
630	4	8	6						
631	<2	<2	<2						
632	<2	<2	<2						

实例	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
633	<2	<2	<2						
634	<2	<2	<2						
635	<2	<2	<2						
636	<2	<2	<2						
637	<2	<2	<2						
638	2949	5120	10850	5197	4069	5380	4762	4503	5892
639	241	357	1279	719	566	900	619	661	571
640	50037	17942	15478	25718	25569	28242	21906	29089	19390
641	<2	2	<2						
642	<2	<2	3						
643	<2	<2	<2						
644	16	14	13						
645	52	13	7						
646	95	23	20						
647	5574	1137	392						
648	17	7	4						
649	124	29	34						
650	3439	718	528						
651	18	<2	<2						
652	3120	1238	1412						
653	<2	<2		<2				<2	<2
654	2	<2	3						
655	5	4		5				4	5
656	<2	<2		5				2	2
657	<2	12		5				7	4
658	<2	<2		<2				<2	<2
659	<2	<2		<2				<2	<2
660	3	<2		<2				<2	<2
661	143	33		25				32	21

实例	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
662	14353	4041		10252	13581	10459	9522	5471	10078
663	2313	1421							
664	254	317							
665	6838	10765		87608	>100000	>100000	83138	37778	62776
666	340	238							
667	223	243							
668	8990	2054							
669	190	199							
670	9752	1539		1958	1974	2032	1876	602	1978
671	11810	1980		23890	32955	30152	10195	5239	16487
672	1282	1440							
673	8425	2440							
674	1413	1247		3488	4054	3962	3968	2029	3697
675	6300	3242		16863	15315	25254	17256	8482	16566
676	4293	1914		5005	6223	6700	6300	3412	7089
677	2327	4409		11010	13931	14139	9113	6330	13558
678	197	210							
679	5891	3188							
680	5486	3130							
681	3834	3218							
682	1605	1755							
683	8311	5845		10833	16061	12074	8280	5450	8599
684	41671	11244	11364	1876	2219	2210	2642	1810	1957
685	1649	1863							
686	5251	4525							
687	10819	6228							
688	37395	6430		14587	14474	18070	9730	10009	17688
689	7422	4309							

实例	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
690	5443	1361							
691	7297	5297							
692	16068	8852							
693	3295	2398							
694	131	437		1933	4475	4853	2219	651	946
695	3908	3988							
696	5164	1958							
697	3785	1457							
698	6020	4043							
699	6149	5462		7339	9977	8741	8445	4201	9984
700	1379	452	687	522	374	577	474	251	399
701	7735	2026		5292	6622	6069	6298	3618	5832
702	2029	1117							
703	10737	4792		12388	16078	15882	13534	9490	13503
704	3222	3075							
705	3068	8524		13285	21835	15899	16475	10932	20520
706	7672	2204		3312	3334	3769	2805	1685	2820
707	6275	3315							
708	2262	2473							
709	17	31		95				72	83
710	57	60		52				48	60
711	17	21		10				19	13
712	3	3		2				2	< 2
713	2	<2		<2				< 2	< 2

表2

具有式(I)的示例性化合物与KRas的结合(10nM下的%抑制)

实例编号	G12A	G13D	G12C	Q61H	G12S	WT
236	70	65	87	67	81	66
257	97	98	99	100	99	98

实例编号	G12A	G13D	G12C	Q61H	G12S	WT
258	98	98	100	97	99	97
259	94	96	97	96	98	94
260	97	98	99	98	99	98
261	98	97	99	96	99	97
262	95	97	99	96	98	95
264	95	97	100	98	99	96
265	97	99	100	97	99	98
268	98	99	99	99	99	98
269	99	99	100	98	100	99
282	98	99	99	99	100	98
283	97	98	99	97	99	95
284	88	90	95	89	96	88
286	94	94	98	95	97	94
288	38	40	56	33	53	38
292	98	98	100	100	99	99
293	95	91	99	92	99	92
294	98	98	100	98	100	98
295	99	98	99	98	99	99
296	94	93	98	93	98	93
301	89	91	99	94	97	89
302	85	91	96	93	93	89
303	98	98	100	98	99	97
304	63	72	83	73	77	70
306	96	97	99	96	99	95
307	94	94	98	96	97	95
308	95	93	98	94	98	94
310	98	98	100	98	99	97
311	98	98	100	98	100	98
312	94	92	98	93	97	93

实例编号	G12A	G13D	G12C	Q61H	G12S	WT
318	0	0	0	1	0	0
322	97	97	99	98	99	97
323	97	98	99	99	99	98
325	96	96	99	96	99	95
326	61	87	77	86	81	84
327	83	96	99	96	96	92
328	87	91	96	91	95	88
329	92	93	98	94	98	93
330	87	91	97	91	96	91
331	97	97	99	97	99	97
332	94	93	98	95	97	93
333	98	98	99	98	99	98
337	97	96	99	98	99	97
338	90	92	97	93	97	92
339	92	92	98	94	97	93
340	97	94	98	97	99	94
341	87	92	97	95	96	93
342	96	96	99	96	99	96
344	97	96	99	97	99	97
349	96	96	99	98	99	96
358	93	94	99	95	99	94
359	65	68	85	62	79	62
360	98	97	100	97	99	97
362	97	95	99	95	99	96
363	93	89	98	92	95	91
365	97	97	99	97	99	97
366	95	94	99	95	98	94
367	99	98	100	99	99	98
370	97	98	99	98	99	97

实例编号	G12A	G13D	G12C	Q61H	G12S	WT
371	91	87	98	89	96	86
372	99	98	99	99	99	98
373	96	96	99	97	99	96
374	96	94	99	96	99	95
375	94	93	98	93	98	93
376	54	61	78	51	70	53
378	90	90	97	91	96	91
379	96	92	99	92	98	93
380	96	94	99	95	99	93
381	97	97	99	97	99	97
382	98	98	100	97	99	97
383	96	97	99	98	99	97
384	91	93	99	95	98	94
385	96	94	98	96	98	95
386	92	96	99	97	98	95
387	99	99	100	99	100	99
388	94	98	100	99	99	98
390	95	95	99	97	98	95
391	81	86	93	85	94	81
392	56	50	78	54	71	55
393	66	64	83	60	72	60
394	71	70	88	63	80	65
396	98	97	99	99	100	98
397	95	94	99	97	98	95
398	92	96	99	98	98	96
400	96	95	99	96	99	96
402	98	98	100	98	99	98
403	100	100	100	100	100	100
406	73	70	87	66	82	68

实例编号	G12A	G13D	G12C	Q61H	G12S	WT
407	61	56	78	56	71	56
408	98	97	99	97	100	98
409	100	100	100	100	100	100
411	74	75	90	71	88	73
412	62	60	83	61	76	62
413	98	99	100	100	99	99
415	100	99	100	100	100	99
419	54	82	83	90	72	62
420	96	95	98	97	97	95
422	55	55	72	62	60	58
465	77	96	97	96	93	92
470	97	99	98	99	99	99

实例B

具有式(I)的示例性化合物对ERK的KRas磷酸化的抑制(HTRF)

Cisbio HTRF高级pERK测定目录号64AERPEH

➢细胞:MKN1,PSN1

程序:

• 第1天:将6,000个细胞/孔-25μl/孔接种在384孔白色底板;RPM1_10% FBS中。在37℃/5% CO_2下孵育过夜。

• 第2天:将25nl 10mM化合物以1:3(Cf＝10uM)进行10点稀释,并在37℃/5% CO_2下孵育3小时。

• 添加8.5μl/孔的4X裂解缓冲液/25X封闭试剂(不倾倒培养基),并在室温下在振荡器上孵育30min。

• 添加在检测缓冲液中稀释的4.25ul/孔1X-pERK-D2和1X-pERK-K的缀合物混合物,总共8.5ul/孔。

• 室温加盖孵育4小时。

• 使用ClarioStar对HTRF读数

➢细胞:ASPC1、H727、A549、H460、HCT116、H358、H2009

培养/测定培养基:RPMI-1640+10% FBS

程序:

细胞接种

1.使用0.05%胰蛋白酶/EDTA溶液从烧瓶中收获细胞。添加10mL培养基以停止胰蛋白酶化。用移液管将细胞移至锥形底部50mL离心管中,并以1000rpm离心5min。

2.将细胞沉淀重新悬浮在培养基中,进行细胞计数,并然后使用新鲜培养基调整细胞密度。

3.将6,000个细胞接种到含有50μL培养基的细胞培养板中。这是

4.将细胞板在37℃、5% CO_2孵育箱中孵育过夜。

化合物滴定

1.使用Tecan完成化合物添加。化合物从10uM上限开始、进行3倍稀释并进行10次计量加入。最终DMSO浓度是0.8%。分配0.2uM曲美替尼作为最小对照。

2.将细胞板在孵育箱中孵育3小时。

用cisbio perk HTRF试剂盒检测

1.用3倍体积的去离子水稀释1倍体积的4x裂解缓冲液。然后,添加100X封闭试剂。将裂解缓冲液保持在冰上。

2.在化合物处理结束时,弹掉培养基。

3.使用Multidrop Combi向每个孔添加35μL裂解缓冲液。然后置于板式搅拌器上,在4℃下以300rpm振荡40分钟。

4.配制HTRF抗体缓冲液。对于每个测定板,将50μL d2-缀合物抗体与950μL检测缓冲液混合。类似地,将50μL穴状化合物抗体与950μL检测缓冲液混合。然后将两种稀释的抗体混合在一起。

5.将3.4μL抗体缓冲液分配到空测定板的孔中。密封板并以1000rpm将板离心30秒。

6.在4℃裂解结束时,以1500rpm将裂解物板离心3分钟。

7.使用Bravo将13.6μL裂解液从细胞培养板转移至测定板。然后将测定板在室温下孵育2小时。

8.在孵育结束时,在以1000rpm将板离心30秒后,对Envision上的板读数。

pERK IC_{50}报告在表3中,并且100nM处的单点%抑制报告在表4中。

表3

具有式(I)的示例性化合物对KRas介导的ERK磷酸化的抑制(HTRF IC_{50}nM)

实例	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
233	94	346							
234	52	1564							
235	52	302	294.5						>10000
236	65	72	14.4	346	68	137			>10000
237	639	1637							
239	3137	4098							
241	7112	5019							
242	3482	5632							
244	28	104	17						>10000
245	1455	1640							
246	26	124	54	442	200	301	45		>10000
247	7	10	22.3	110	15	33	5		7613
249	161	124							
250	283	763							
251	1312	1204							
252	1953	1737							
253	1310	3047							
254	871	1364							
255	565	563							
256	443	508							
257	31	55	1.2						>10000
258	29	24	5.4						8638
259	32	287	3.3						3936
260	2	8	29.2	151	53	102	17		>10000
261	23	63	57.4						>10000
262	14	78	56						>10000

实例	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
263	5374	8771							
264	51	259							
265	31	217	23.1						>10000
266	787	1755							
267	3618	3953							
268	18	32	8.9	218	83	56	7		>10000
269	3	5	1.4	25	2	8	1		9883
270	20	106	13.8						>10000
271	10	18	42.9						>10000
272	528	1929	509.7						>10000
273	202	239	218.1						>10000
274	697	1149							
275	26	115	91.3						>10000
276	37	297	144.4						>10000
277	37	210	41.7						>10000
278	68	659	155.8						>10000
279	>10000	5078							
280	7001	>10000							
281	>10000	4440							
282	9	128	35.1	172	53	93	16		>10000
283	22	106	155.2						>10000
284	3	21	30.5	157	22	64	10		>10000
285	>10000	>10000							
286	4	8	11.9	211	29	49	6		3270
287	6447	>10000							
288	67	189							
289	462	1882							
290	476	966							
291	127	336							

实例	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
292	2	5	2	40	8	17	1		2234
293	3	8	15.9	224	18	48	3		6012
294	4	10	4	41	7	15	2		3798
295	20	23	3.5						>10000
296	4	20	8.9	118	12	38	5		6582
297	142	259							
299	574	996							
300	107	173							
301	12	6	12.9						655
302	9	20	26.3	167	27	49	6		9490
303	2	36	22.5	164	35	73	8		6700
304	54	180							
305	441	506							
306	3	5	7	58	16	23	1		2035
307	5	9	9.1	179	18	42	5		2968
308	13	13	11						3485
309	484	773							
310	9	47	44.6	171	40	101	12		>10000
311	4	5	3.7	43	11	23	1		1810
312	9	24	4.3	116	19	26	4		8655
313	2401	747							
314	803	406							
315	1305	681							
316	879	687		3136	1389	1767	536		
317	185	327	63						>10000
318	3	17	2.6	21	6	13	1		4657
319	7076	3356							
320	5	6	4.2	214	20	41	5		1417
321	1896	1916							

实例	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
322	1	2	3.1	80	12	23	2		1305
323	2	2	4.4	52	14	22	1		1564
324	830	1175							
325	2	2	7.8	71	17	36	2		2225
326	78	296	14.7						>10000
327	3	3	6.6	114	17	56	3		3614
328	11	14	23.5						5574
329	5	8	7.8						4153
330	7	16	14.5	117	8	30	8		6082
331	2	2	4	42	8	16	1		2052
332	5	9	10.4	221	28	43	6		6244
333	2	8	2.6	32	8	10	2		3657
334	999	1686							
335	779	656							
336	289	517	530.6						>10000
337	2	3	2.9	69	14	22	2		3897
338	6	11	9.6	226	21	67	7		5433
339	6	6	8.4	156	17	43	4		5717
340	8	4	7.5	110	11	31	3		2507
341	8	9	6.7	141	19	42	3		4530
342	2	4	3.9	74	8	23	2		2395
343	445	335							
344	2	3	4.1	55	7	24	2		2031
345	1641								
346	1224	822							
347	690	541							
348	>10000	>10000							
349	8	2	3.9	74	6	24	2		862
350	105	178	10.9						>10000

实例	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
351	3657	1059							
352	1823	1948	1105.6						>10000
353	400	561	516.4						>10000
354	1063	1218	814.2						>10000
355	597	562	417						>10000
356	262	284	216.5		524				>10000
357	4411	1834	2598.2						>10000
358	4	16	20.6	111	10	25	4		7405
359	50	122	133.6		75				>10000
360	9	4	12	67	9	20	2		1372
361	636	466	400.7						>10000
362	5	11	11.2	172	20	56	7		2644
363	16	12	15.3		16				5811
364	997	716	455.6						>10000
365	4	9	3.4	94	25	41	6		3330
366	4	4	4.6	92	19	35	4		4634
367	2	3	4.2	40	5	24	1		2097
368	666	489	69.1						7047
369	995	162	3.6						3256
370	9	20	6.9	132	36	43	6		>10000
371	3	5	9.9	187	9	35	3		5084
372	2	5	3.1	54	10	11	2		2009
373	2	4	6.6	48	11	14	2		4154
374	4	6	13.5	105	25	35	5		4822
375	4	7	16.6	91	20	36	4		3499
376	55	124	76.1			112			>10000
377	2338	677							
378	3	7	26.2	160	39	46	9		5171
379	2	3	12.3	159	17	33	3		5327

实例	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
380	2	5	10.8	95	2	30	3		4719
381	2	3	7	45	7	11	1		3618
382	2	4	8.4	51	15	25	1		2290
383	1	2	7.8	73	5	13	2		3679
384	2	6	9	91	17	25	5		3878
385	3	5	14.4	85	15	22	2		3984
386	1	2	11.3	39	4	19	1		2712
387	1	2	3	14	1	7	1		1796
388	1	2	8.1	42	9	20	1		2348
389	492	214	54.8	>10000					>10000
390	1	3	9.6	42	5	15	1		3846
391	4	26	57.6	128		43			>10000
392	72	136	111.3	813		285			>10000
393	59	201	58.5	235		72			>10000
394	28	109	49.4	257		79			>10000
395	168	392	17.5	403		169			606
396	57	68	78.9	551	206	273			2571
397	1	2	11.4	42	6	21			3258
398	2	3	7	35	2	15			1570
399	513	896							
400	2	5	13.5	94	8	32			3790
401	1728	1406							
402	2	10	5.7	54	23	24			3907
403	2	7	2	44	3	18			2945
404	182	188	43.5	424	134	178			>10000
405	339	308	99.9		273				>10000
406	59	100	24.6	331	110	143			>10000
407	97	86	32.9	593	124	151			>10000
408	90	166	21.7	1035	363	594			5512

实例	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
409	8	7	3.1	212	22	57			1218
410	>10000	1673	216.7						>10000
411	31	54	30.1	423	111	260			6542
412	96	72	1.7	614	213	207			>10000
413	1	3	0.4	23	4	5	1		2183
414	2999	935	28.4						7538
415	26	28	16	504	134	171			1982
416	486	346	19.9		100				4709
417	208	128	29.3	273	63	84			5703
418	117	193		787	236	375			
419	40	37	6	38	9	20			194
420	66	38	5.8	143	24	38			2743
421	377	275	448.8	3261	322				9626
422	163	78	189.2	616	147	169			>10000
423	4946	1970							
424	926	460	148.1		698				>10000
425	60	166	57.7	103	43	21	25		358
426	40	136	31						>10000
428	29	199							
429	113	95							
430	134	269	94.9	1026	592	439			>10000
431	1413	1097	158						>10000
433	2609	1160							
435	172	578	40	215	164				4200
436	1763	2946							
437	5197	4485							
438	5611	8005							
439	>10000	6241							
440	>10000	6510							

实例	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
441	>10000	5712							
442	>10000	>10000							
443	>10000	8575							
444	8870	5683							
445	>10000	>10000							
447	202	179		338	373	170	44		
448	631	280	22.4	196	369	156	24		1005
449	5758	2689	53.7						>10000
450	3492	1266							
451	>10000	>10000							
452	3003	>10000							
453	9385	5761							
455	>10000	>10000							
456	>10000	>10000							
457	>10000	>10000							
458	>10000	>10000							
459	>10000	>10000							
460	1625	5364							
461	>10000	>10000							
462	>10000	>10000							
463	615	597							
464	1005	1185	675.8						>10000
465	68	154	16						903
467	533	257	37.2	296	226				841
468	1939	1767							
469	1198	1978							
470	362	50	1.5	264	283	151	27		1843
471	5321	2884							
472	1735	907							

实例	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
473	5120	4095							
481	106	194	479.6		285				>10000
482	1455	1201							
483	1158	1222	1465.8						>10000
484	>10000	>10000							
488	>10000	7507							
491	>10000	>10000							
492	9035	3935							
494	749	2576							
495	1237	2897							
496	10	19	16.3						5354
497	66	106							
498	258	410							
499	41	168	186						>10000
500	25	203	37.2						>10000
501	23	132	41.2						>10000
502	124	1310							
503	11	19	10.7						3231
504	3	8		45	19	18	2		3133
505	128	1078							
506	10	5	9.9	298	17	81	4		1091
507	10	4	5.5	39	6	13	1		1321
508	139	36	48.7						9999
509	495	321							
510	2801	4339							
511	2546	>10000	169.4						>10000
512	30	85	12.6						276
513	27	92	6						949
574	13	25	0.4	18	16	12	5		442

实例	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
575	49	128		97	51	41	19		889
576	88	57	5.8	137	61	57	49		2763
577	2	6	0.1	2	1	1	1		7
578	1	2	0.3	36	4	7	1		1042
579	699	513	18.3	968	168	227	204		>10000
580	16	71	1	71	26	17	14		405
581	1137	689							>10000
582	79	204	3.1	219	86	63	40		2485
583	247	177		98	43	50	20		2115
585	273	191	19.7	439	125	163	111		6505
586	19	29	38	336	48	137	23		8156
587	131	164	3.3	82	33	25	11		170
588	460	779	250.1	544	455	276	211		6389
589	6	3	2.5	30	6	16	2		1081
590	391	277	40.8						9596
592	14	8	11	148	29	50	4		3447
593	19	50	49.1	515	114	158	16		9362
594	2491	1122							
595	1002	913							
596	1919	2489	>10000	3340	2668	1278	595		>10000
597	4471	3254							
598	2385	1743	1452.2	4278	1537	1255	757		>10000
599	3698	3252							
600	4985	6288	1123.3	3292	>10000	1211	808		605
601	6796	4225							
602	>10000	>10000		>10000	>10000	7580	907		
603	>10000	3832							

实例	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
604	>10000	>10000							
605	3364	1910							
606	>10000	>10000							
607	161	1215	953.1	3575	722	3407	229		>10000
608	46	274	49.7	544	215	353	42		>10000
609	8	32	47	65	33	30	5		8638
610	4	19	29.1	312	51	111	15		>10000
611	3	5	8.7	145	7	39	3		4021
612	58	41	19.4	92	83	129	16		1136
613	2	3	2.9	36	4	12	1		1828
614	4	10	5.5	123	3	40	4		4073
615	7	4	34.6	144	15	41	6		4641
616	17	17	62.9	176	24	48	11		>10000
617	13	15		115	27	40	8		
618	5	4		59	15	26	3		1393
619	5	7	1.9	69	10	34	1		1425
620	6	7	3.7	111	24	30	2		2669
621	5	11		52	12	22	4		2486
622	2	4		40	6	14	1		1057
623	1	2	1.6	31	5	12	1		1424
624	4	6	10.5	66	19	22	4		2467
627	>10000	>10000							
628	2	13	1.6	78	7	32	3		>10000
629	2553	1666							
630	361	753							
631	69	356	48.3	508	68	341	24		7143
632	12	32	4.1	55	19	21	6		716
633	48	100	70.3						>10000
634	102	284	103.1	1415	346	585	45		>10000

实例	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
635	134	230	157.8	1318	609	567	87		>10000
636	29	153	81.1	1106	200	418	45		>10000
637	11	9	1.4						5995
641	179	216	302.8	1011	225	481	109		>10000
642	59	200	119.8	738	145	325	105		>10000
643	27	211	39.9	312	266	67	30		4882
645	4640	4639							
646	6300	4636							
647	>10000	>10000							
648	1941	2328	101.4	570	1128	184	710		>10000
649	6525	3708		>10000	3097	2436	1105		
650	>10000	>10000							
651	572	84	23	516	94	165	45		>10000
652	>10000	>10000							
653	70	60	2.4	28	17	12	6		131
654	197	323	38.7	191	334	131	72		2661
655	247	525		926	359	237	189		
656	82	100	4.5	1219	294	307	54		>10000
657	46	3037	94.9		180		122		
658	7	11	0.6		7		2		
659	38	79	1.2		24		8		
660	261	204	28.2		131		25		
661	>10000	4778	1379.2		3804		864		
709	4294	4722			8710		1253		
710	626	1107	75.9	1860	1207	813	484	221	>10000
711	1936	7409	830.5	7221	4819	2519	2677	424	>10000
712	70	421	1.4	240	216	141	30	19	806
713	51	67	10.5	253	92	127	29	17	1803
715	2	4			1		1		

表4

具有式(I)的示例性化合物对KRas介导的ERK磷酸化的抑制(在100nM下HTRF%)

实例编号	AsPC-1	H727	H460	H358	A549	HCT116
233	30	31	-7			-10
234	34	22	-4	-28	9	14
235	30	-5	2	8	13	5
237	10	22	-16	7	30	5
238	9	-2		-17	-3	
239	6	-8	11	-8	-9	-5
240	-5	-18		-1	-1	
241	5	-4		-15	5	
242	-9	2		3	6	
244	70	42	54	86	59	8
245	12	15	12	5	4	10
246	63	32	37	62	41	0
247			61	99	73	35
249	1	21	53	70	35	10
250	-2	25	36	34	36	26
251	-4	3	15	2	21	-7
252	-5	0	3	-7	16	14
253	5	-12	7	7	-12	2
254	-16	-36	6	24	11	-22
255	-7	-18	5	17	-2	14
256			7	25	34	-4
257	77	36	21	95	35	8
258	79	55	24	95	42	3
259	79	29	14	66	6	-11
260	98	54	38	97	73	29
261	89	29	37	88	40	15
262	94	38	21	91	47	16
263			-31			-11
264	34	22	0	43	15	-7

实例编号	AsPC-1	H727	H460	H358	A549	HCT116
265	63	40	-4	60	32	16
268	84	49		104	67	
269			89	100	93	
270			34	94	52	36
271			34	94	31	19
272			22	-5	-15	19
273			5	6	22	10
274			-1	-5	5	2
275			16	78	59	-10
276			-17	42	16	-1
277			12	64	25	-2
278			-10	12	22	-6
279			0			4
280				14	-20	
282			35	88	37	12
283			18	48	40	-8
284			53	89	66	27
286	96	80	66	97	87	46
287				-20	-15	
288			3	26	22	17
289			5	-2	-12	13
290			-28	15	1	8
291			4	20	23	12
292			93	100	98	75
293			66	95	86	40
294			90	100	82	72
295			84	97	60	63
296	94	67	78	98	86	51
297			12	8	19	5
299			-5	-14	-11	-4
300			59	42	38	36
301			54	102	85	34

实例编号	AsPC-1	H727	H460	H358	A549	HCT116
302	91	70	66	92	66	33
303			34	98	62	3
304			25	43	33	-15
305			6	9	4	18
306	99	80	81	100	77	51
307			82	102	76	53
308			41	93	62	23
309			6	12	7	-8
310			26	96	42	19
311			86	96	76	74
312			82	94	88	34
313			31	8	7	2
314			13	0	3	4
315			4	11	-26	2
316			-20	-22	-4	-2
317			1	19	12	13
318			91			
319			-10			8
320	99	70	56	103	90	17
321			16	7	14	5
322	98	80	88	104	86	77
323	102	77	81	102	96	72
324			21	4	11	-1
325			76	99	88	52
326			48	13	34	26
327			66	97	88	47
328			54	94	72	8
329	95	76	76	98	70	47
330	94	77	60	98	80	27
331			88	97	87	74
332			80	100	87	38
333	102	89	98	100	74	88

实例编号	AsPC-1	H727	H460	H358	A549	HCT116
334			-1	2	12	12
335			10	0	13	15
336			1	-26	-24	-11
337	99	80	96	106	94	73
338	95	76	73	102	78	38
339	97	74	59	95	80	20
340	96	80	69	96	82	32
341	95	76	77	91	75	47
342	96	80	86	100	87	59
343			7	-13	4	-2
344			88	97	85	57
345			-9	13	12	5
346			9	11	19	7
347			21	5	28	-14
349	96	86	84	101	75	47
350			44	76	23	10
351			1	-7	11	5
352			-4	-7	-15	-2
353			-15	-10	26	6
354			8			11
355			18			-28
356			28			-2
357			12			-20
358	95	72	90			50
359			22			1
360			87			49
361			1			-11
362			60			27
363			52			26
364			13			10
365			56			32
366			59			37

实例编号	AsPC-1	H727	H460	H358	A549	HCT116
367			83	101	85	62
368			31			1
369			36	80	11	13
370				97	65	
371				101	79	
372	95	76		104	72	
373				93	72	
374				99	57	
375				102	68	
376				70	34	
378				105	69	
379				105	91	
380	94	69		93	81	
381				98	85	
382				99	80	
383	97	85		98	90	
384	98	79		100	65	
385				94	74	
386				91	88	
387	99	85		100	89	
388				97	79	
389				23	-36	
390				98	79	
391				77	69	
392				47	38	
393				83	41	
394				80	57	
395				52	14	
425	15	-10	74	93	65	39
426	26	17	1	55	35	5
427	-23	-14	25	-16	0	4
428			68			30

实例编号	AsPC-1	H727	H460	H358	A549	HCT116
429			-3	19	23	-4
433	-5	0	6	-7	9	1
436	-12	12	-4	10	3	5
437	2	-2		-16	-10	
438	-4	-7				
440	-10	-10		-1	-6	
441	9	-17		11	-33	
442	9	-4				
443	-16	-25				
445	-9	13				
446	21	13	27			0
447	23	24	35	61	28	28
462	-6	-8	9	1	8	3
463	15	20	2	-13	18	-3
464			-24			14
465			54	66	46	25
468			-7	-2	-12	-4
469			2	0	-1	0
470			39	77	33	-5
471			-3			-3
472			19	25	-2	8
473				12	12	
481			-1			8
485	0	8				
487	16	0				
488	13	5	14			-1
490	9	-12				
492	-11	0	6	-3	-24	23
493	11	-4				
494	-4	13	4	8	14	4
495	-1	3		1	26	
496	96	71		97	95	

实例编号	AsPC-1	H727	H460	H358	A549	HCT116
498	-13	12		5	25	
499	47	37	6	57	25	11
500	91	20	22	74	46	11
501	86	40	17	95	27	23
502	22	7	7	5	11	8
504	100	84	89			61
505	30	26	0			7
506	97	80	71			34
507	96	79	84	101	76	51
508	8	37	47	72	33	7
510	16	19	9	-5	-1	0
511	18	9	-7	-22	1	4
512	74	42	79	92	71	56

[1334] 虽然已经结合本发明的具体实施例描述了本发明,但是应当理解,本发明能够进行进一步修改并且本申请旨在涵盖本发明的任何变型、用途、或调整,遵循本发明的一般原则并且包括与本披露的此类背离,如在本发明所属领域内的已知或惯用的实践中出现的和如可以应用于上文阐述的必要特征,以及在以下所附权利要求的范围内。