(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119630676 A
(43)申请公布日 2025.03.14

(21)申请号 202380054938.9
(22)申请日 2023.06.08
(30)优先权数据
63/351,132 2022.06.10 US
63/482,726 2023.02.01 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.20
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/068132 2023.06.08
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/240188 EN 2023.12.14
(71)申请人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 M·L·康达克斯 R·L·西维洛 J·J·布朗森 M·F·帕克 B·E·芬克
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 519/00(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/551(2006.01)

权利要求书39页 说明书248页

(54)发明名称

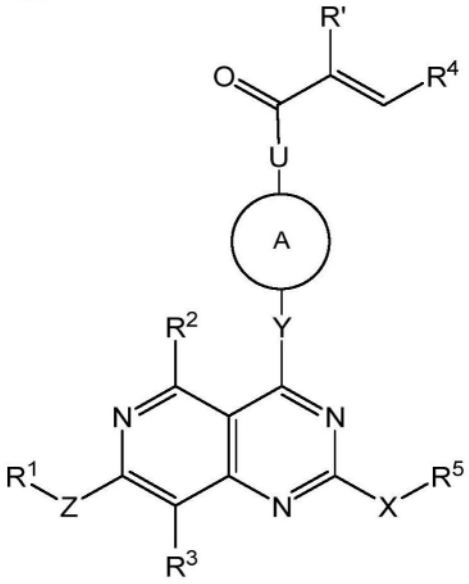
作为KRAS抑制剂的吡啶并[4,3-D]嘧啶衍生物

(57)摘要

本披露提供了KRAS抑制剂。还提供了使用这些化合物治疗癌症的方法。

CN 119630676 A

1.一种具有式(I)的化合物：



(I)；

或其药学上可接受的盐，其中：

U是键或NH；

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

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

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

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

A是任选地含有一或两个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的四元至十元含氮单环或双环桥接、稠合、或螺环饱和、不饱和、或部分地不饱和环系统，其中该环系统任选地被一、二、或三个独立地选自以下的基团取代：C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基烷基、C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基和氧代；

R'是卤代；

R^4是芳基或杂芳基环；其中该环任选地被一、二、或三个独立地选自以下的取代基取代：C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、硝基和氧代；

X是O或NR^{16}，其中R^{16}是氢或C_1-C_3烷基；

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

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

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

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

R^x和R^y之一是氢,并且另一个选自-C(O)C_1-C_6烷基杂环基,其中该杂环基任选地被氧代基团取代。

2.如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中:

U是键或NH;

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

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

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

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

A是任选地含有一或两个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的四元至十元含氮单环或双环桥接、稠合、或螺环饱和、不饱和、或部分地不饱和环系统,其中该环系统任选地被一、二、或三个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基烷基、C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基和氧代;

R'是卤代;

R^4是芳基或杂芳基环;其中该环任选地被一、二、或三个独立地选自以下的取代基取代:C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、硝基和氧代;

X是O或NR^{16},其中R^{16}是氢或C_1-C_3烷基;

R^5选自氢、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、芳基、芳基C_1-C_6烷基、羧基C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基、二(C_1-C_3烷基)氨基C_2-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基、杂芳基、杂芳基C_1-C_6烷基、杂环基、杂环基C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6烷基)、$NR^aR^bC_1$-C_6烷基,其中该芳基、该芳基C_1-C_6烷基的该芳基部分、该C_3-C_6环烷基、该C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基的该环烷基部分、该杂芳基、该杂芳基C_1-C_6烷基的该杂芳基部分、该杂环基、该杂环基C_1-C_6烷基的该杂环基部分任选地被一、二、三、或四个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、

C_1-C_3烷基、(C_1-C_6烷基)氨基、(C_1-C_6烷基)氨基C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羧基、氰基、二(C_1-C_6烷基)氨基、二(C_1-C_6烷基)氨基C_1-C_3烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、杂环基、杂环基C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基、硝基和氧代;其中该杂环基和该杂环基C_1-C_3烷基的该杂环基部分进一步任选地被一、二、或三个独立地选自C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、卤代和卤代C_1-C_3烷基的基团取代;或者

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

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

3.如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中:

U是键或NH;

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

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

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

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

A是任选地含有一或两个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的四元至十元含氮单环或双环桥接、稠合、或螺环饱和、不饱和、或部分地不饱和环系统,其中该环系统任选地被一、二、或三个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基烷基、C_1-C_3烷基、氰基、卤代、卤代C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基和氧代;

R'是卤代;

R^4是任选地含有一、二、或三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的五元或六元芳族环;其中该环任选地被一、二、或三个独立地选自以下的取代基取代:C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、硝基和氧代;

X是O或NR^{16},其中R^{16}是氢或C_1-C_3烷基;

R^5选自氢、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、芳基、芳基C_1-C_6烷基、羧基C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基、二(C_1-C_3烷基)氨基C_2-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基、杂芳基、杂芳基C_1-C_6烷基、杂环基、杂环基C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6烷基)、$NR^aR^bC_1$-C_6烷基,其中该芳基、该芳基C_1-C_6烷基的该芳基部分、该C_3-C_6环烷基、该C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基的该环烷基部分、该杂芳基、该杂芳基C_1-C_6烷基的该杂芳基部分、该杂环基、该杂环基C_1-C_6烷基的该杂环基部分任选地被一、二、三、或四个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、(C_1-C_6烷基)氨基、(C_1-C_6烷基)氨基C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羧基、氰基、二(C_1-C_6烷基)氨基、二(C_1-C_6烷基)氨基C_1-C_3烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、杂环基、杂环基C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基、硝基和氧代;其中该杂环基和该杂环基C_1-C_3烷基的该杂环基部分进一步任选地被一、二、或三个独立地选自C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、

卤代和卤代C_1-C_3烷基的基团取代;或者

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

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

4.如权利要求1至3中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R^4是任选地含有一、二、或三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的五元或六元芳族环。

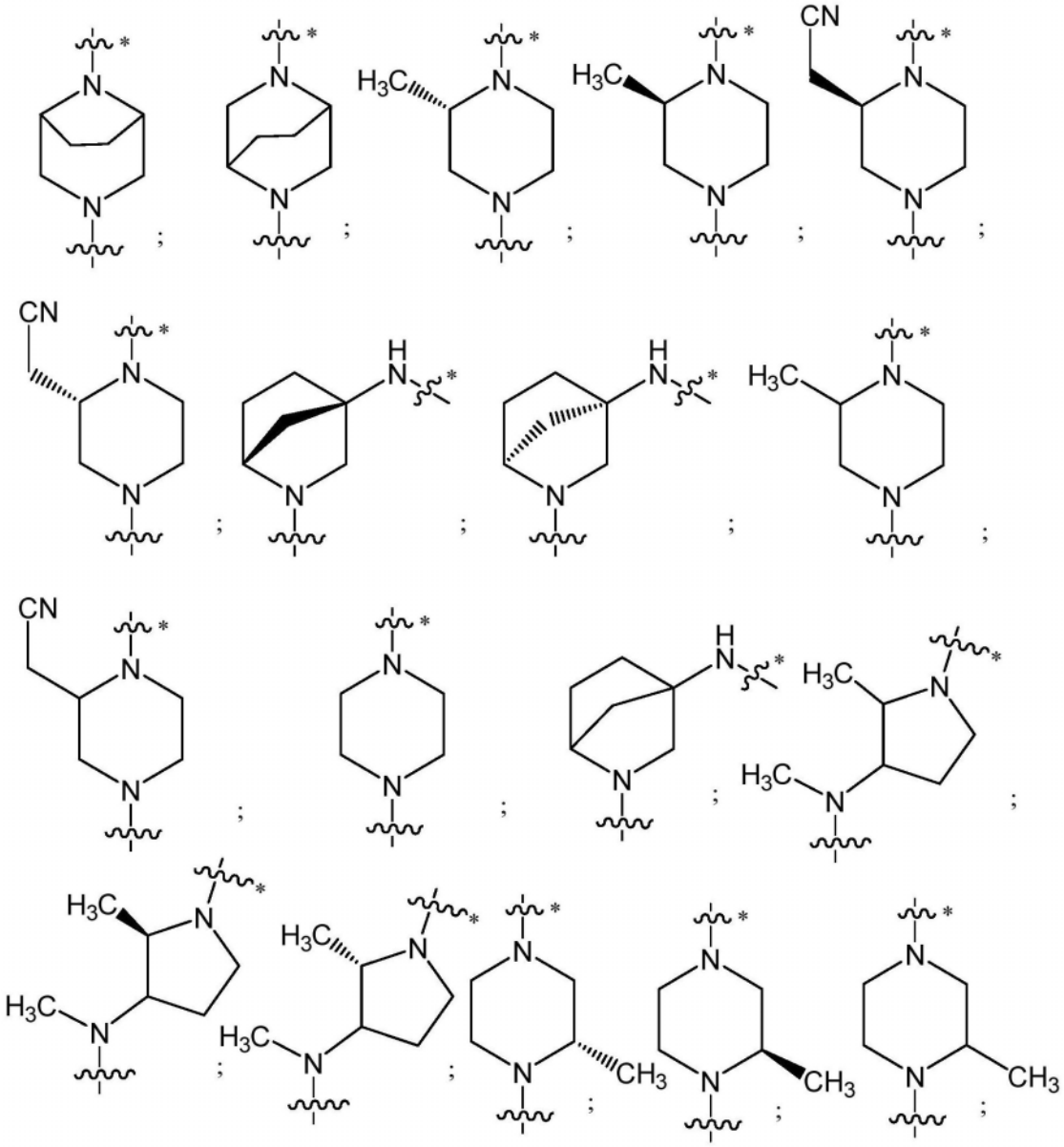
5.如权利要求1至4中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,Y是键。

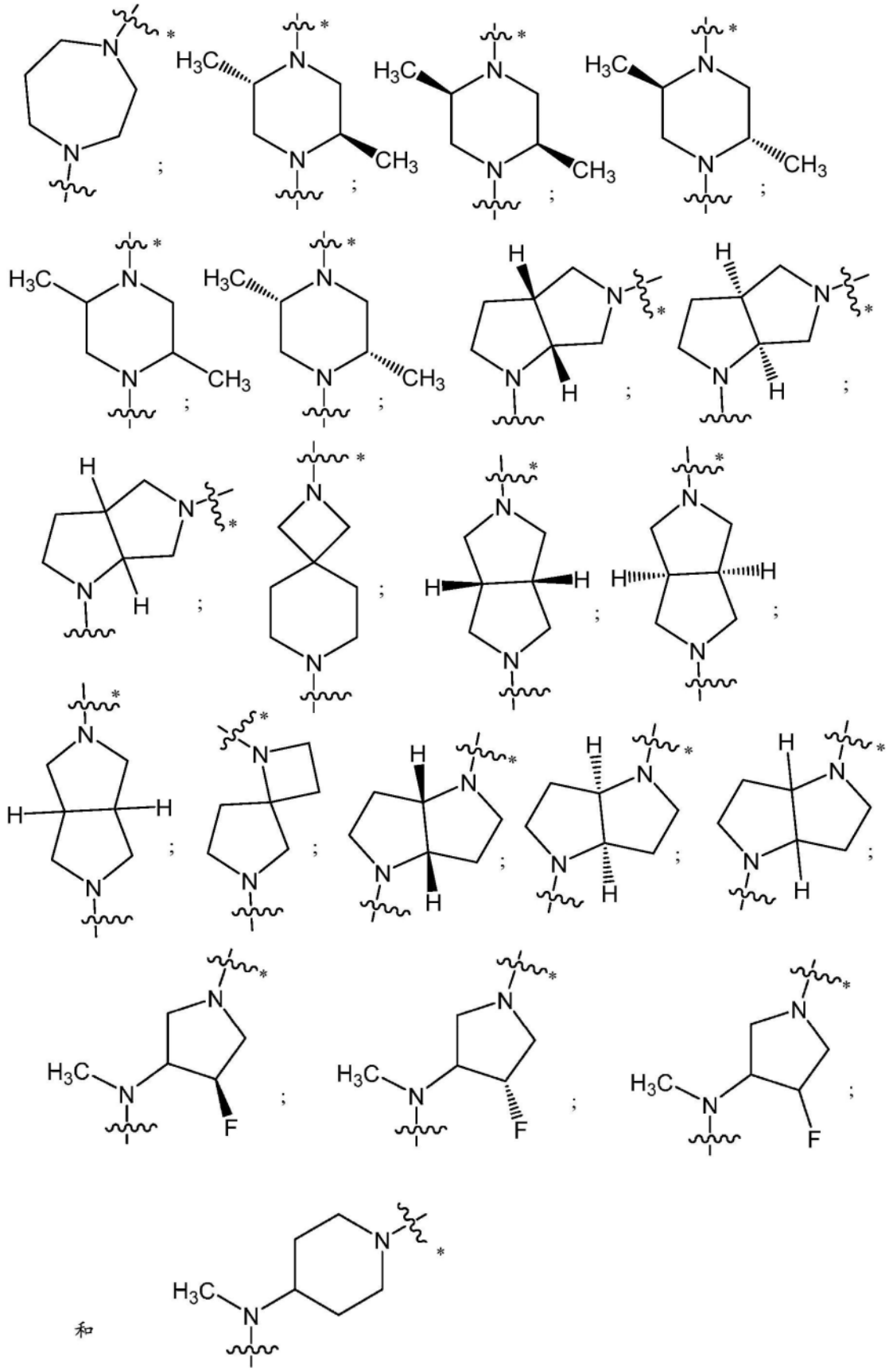
6.如权利要求1至4中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,Y是NR^f。

7.如权利要求1至6中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,Y是NCH_3。

8.如权利要求1至7中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A是任选地含有一或两个氮原子的四元至九元单环或双环桥接、螺环、或稠合饱和环系统。

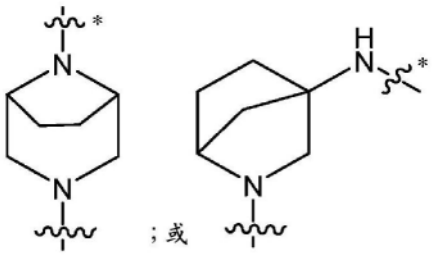
9.如权利要求1至8中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,A-U是





其中 *表示与羰基基团的附接点;以及
表示与Y的附接点。

10.如权利要求1至9中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,A-U是

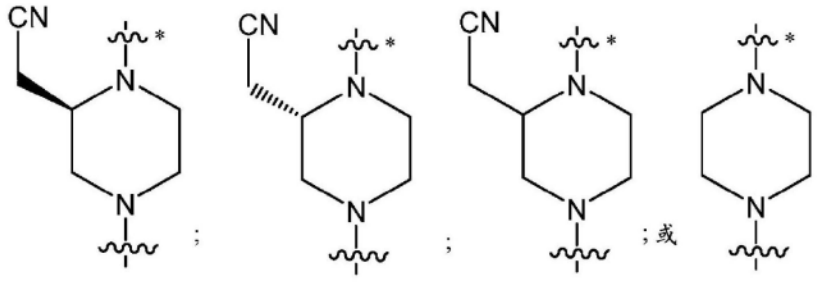


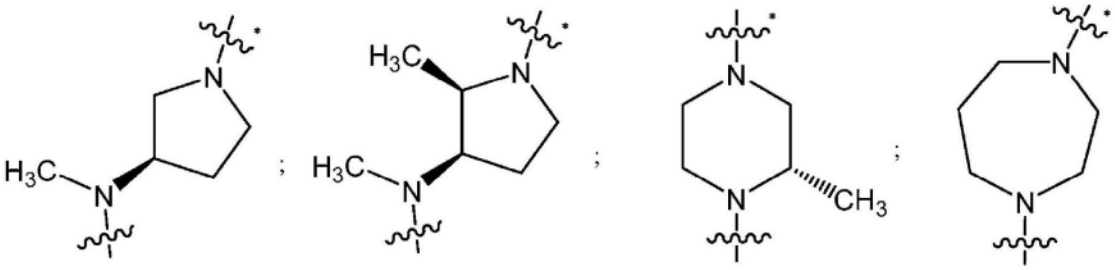
其中

~~~*表示与羰基基团的附接点;以及

~~~表示与Y的附接点。

11.如权利要求1至9中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,A-U是





其中

~~~*表示与羰基基团的附接点;以及

~~~表示与Y的附接点。

12.如权利要求1至11中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R^2是氢或甲氧基。

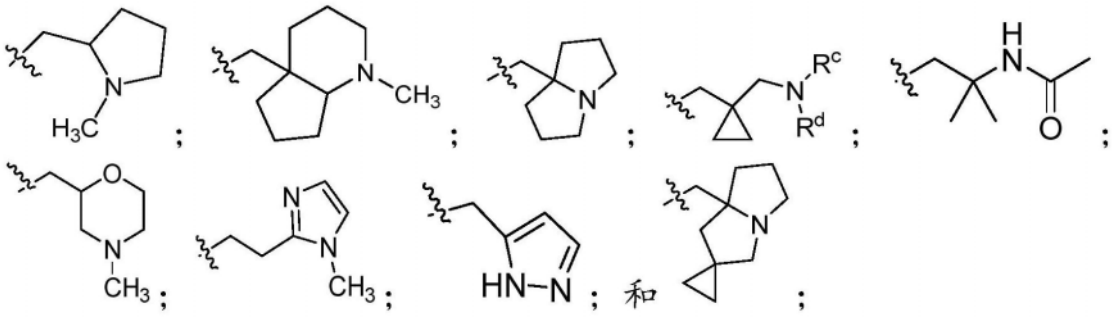
13.如权利要求1至12中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R^3是卤代。

14.如权利要求1至13中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R^4选自咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、苯基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基、噻二唑基和三唑基,其中每个环任选地被一、二、或三个独立地选自以下的基团取代:C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、硝基和氧代。

15.如权利要求1至14中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R^4选自咪唑基、噁唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基和噻唑基,其中每个环任选地被甲基或卤代取代。

16.如权利要求1至15中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,X是O。

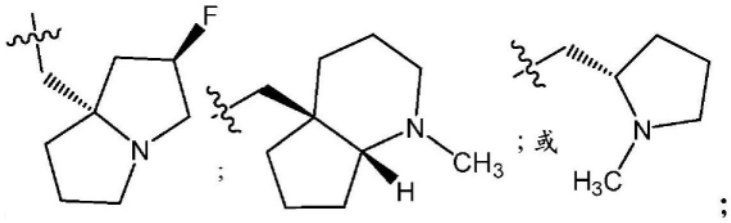
17.如权利要求1至16中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R^5选自:



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

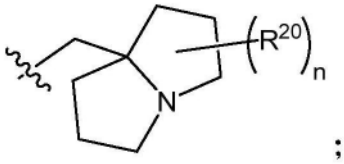
18.如权利要求1至16中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R^5是-(C_1-C_3烷基)-R^6,其中R^6是三元至五元单环系统、八元或九元双环稠合饱和环系统、或十元三环饱和环系统,其中每个环系统任选地含有一个氮原子,并且其中每个环系统任选地被一或两个独立地选自C_1-C_3烷基、卤代和(4元至6元杂环基)C_1-C_3烷基的基团取代;其中该(4元至6元杂环基)C_1-C_3烷基的该杂环基部分进一步任选地被卤代基团取代。

19.如权利要求1至18中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R^5是



并且 ～～～ 表示与X的附接点。

20.如权利要求1至18中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R^5是



其中n是0、1、或2;

每个R^{20}是卤代;以及

～～～表示与X的附接点。

21.如权利要求1至20中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,Z是键。

22.如权利要求1至21中任一项所述的化合物,其中,R^1是含有一、二、或三个氮原子的单环杂芳基环,其中该环任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基。

23.如权利要求1至21中任一项所述的化合物,其中,R^1是含有一、二、或三个选自氮和硫的杂原子的双环杂芳基环,其中该环任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基。

24.如权利要求1至21中任一项所述的化合物,其中,R^1是任选地被一、二、三、四、或五个

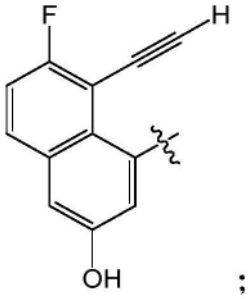
独立地选自以下的取代基取代的苯基环:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基。

25.如权利要求1至21中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R^1是任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代的C_6-C_{10}芳基:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基。

26.如权利要求1至21和25中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R^1是被一、二、三、四、或五个独立地选自C_1-C_3烷基、C_2-C_4炔基、卤代和羟基的取代基取代的萘基。

27.如权利要求1至21、25和26中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R^1是萘基,其中该萘基被一、二、或三个独立地选自C_2-C_4炔基、卤代和羟基的基团取代。

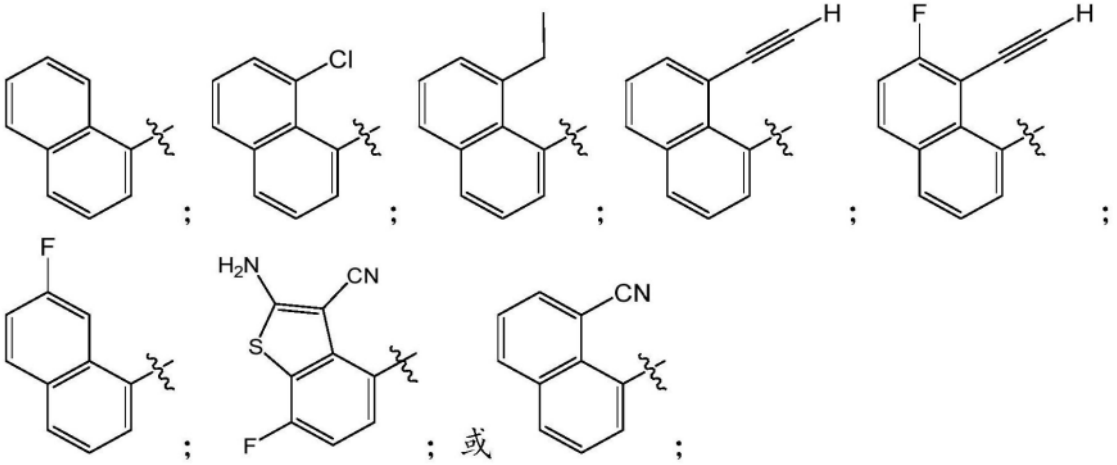
28.如权利要求1至21和25至27中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R^1是



;

其中〰表示与母体分子部分的附接点。

29.如权利要求1至21中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R^1是



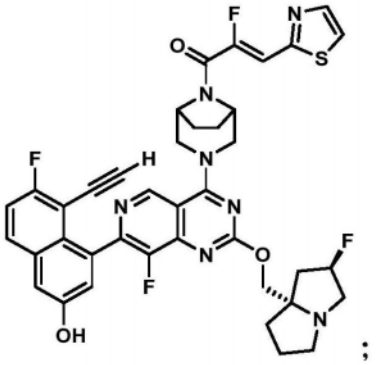
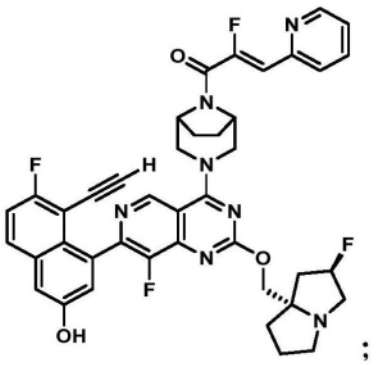
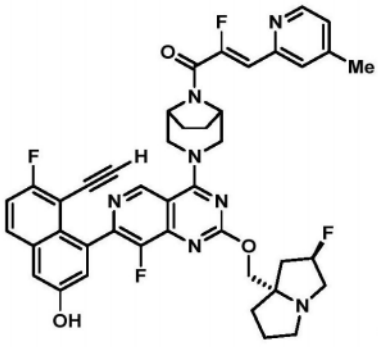
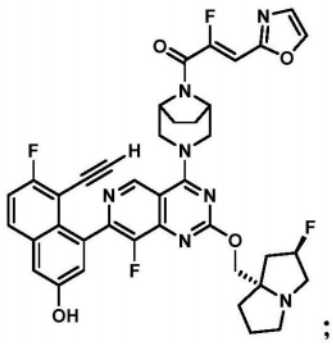
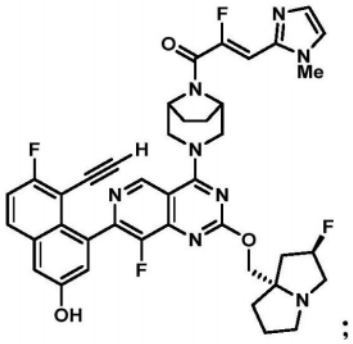
; ; ; ; ; ; ; 或 ;

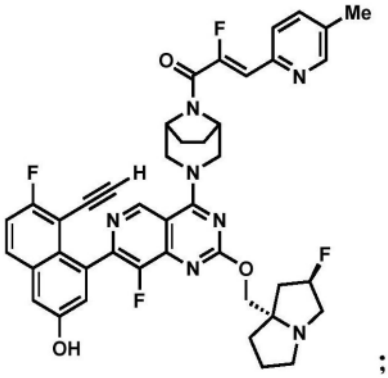
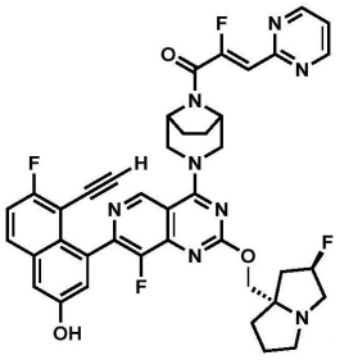
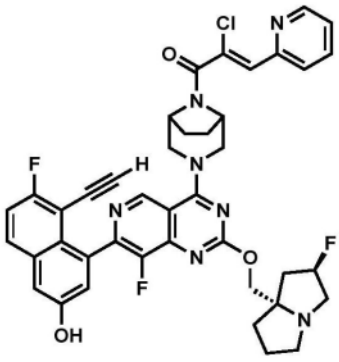
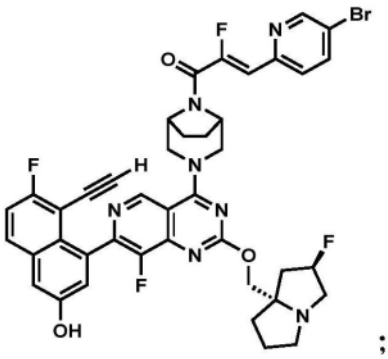
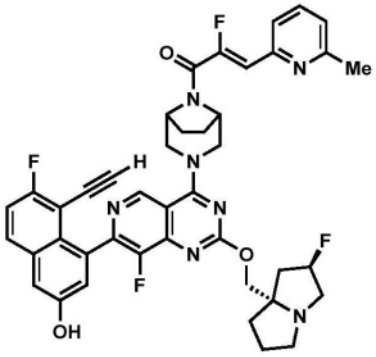
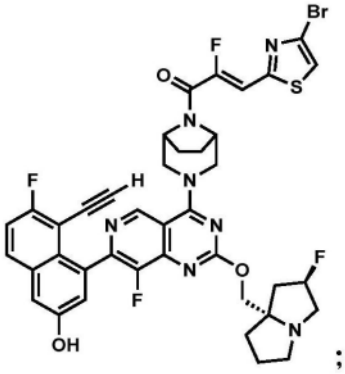
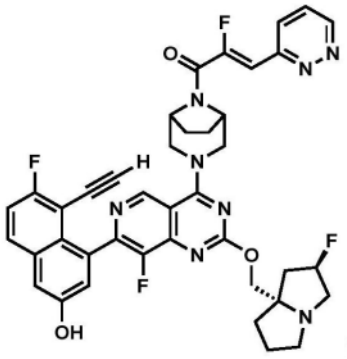
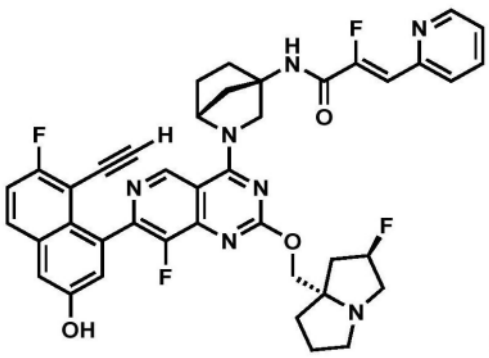
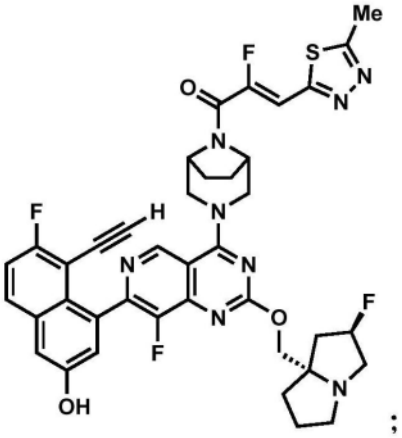
其中〰表示与母体分子部分的附接点。

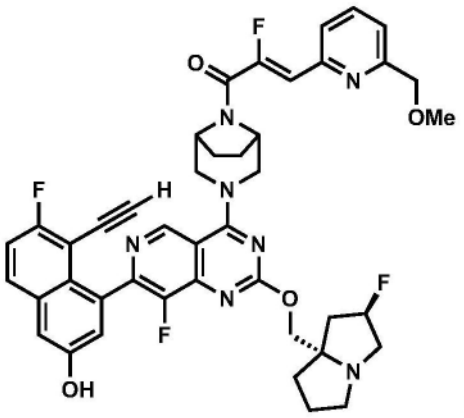
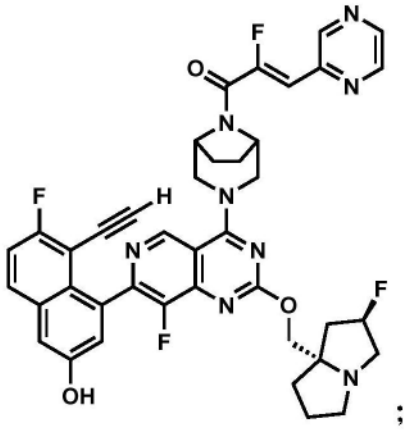
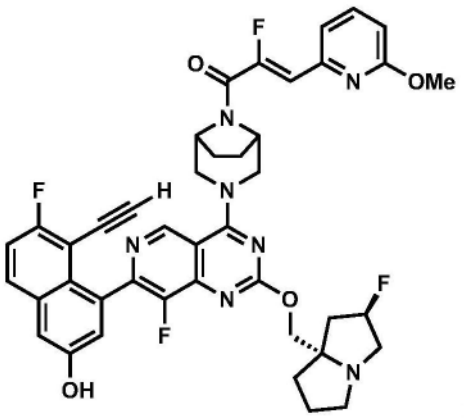
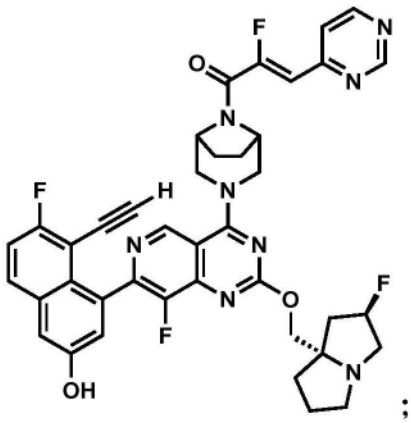
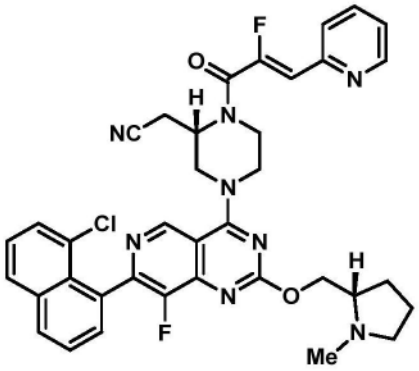
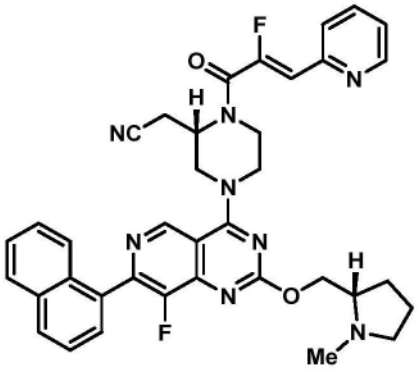
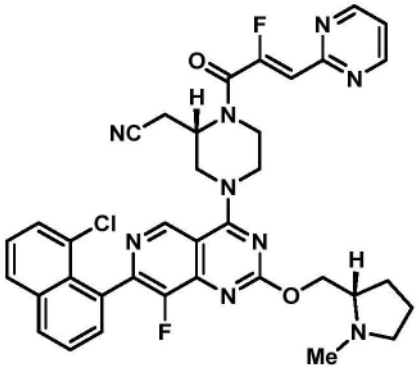
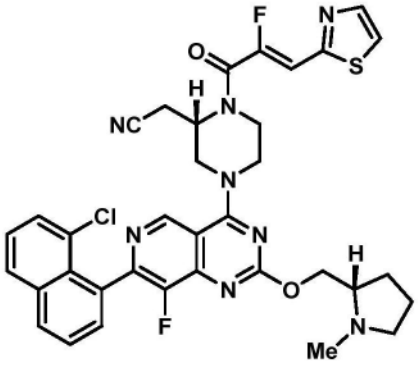
30.如权利要求1至29中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R'是氟。

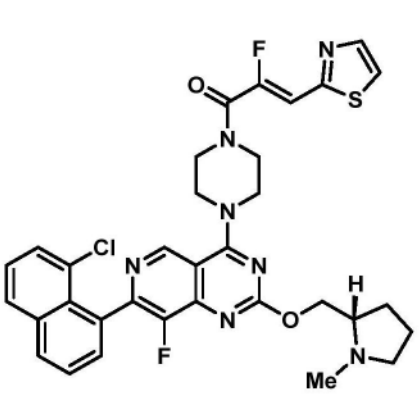
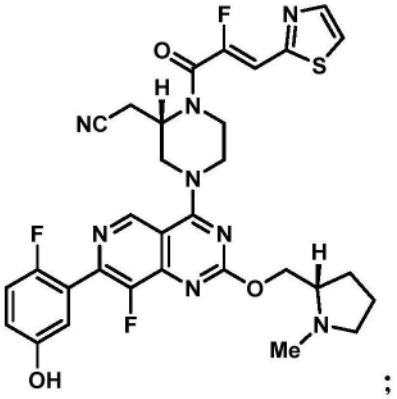
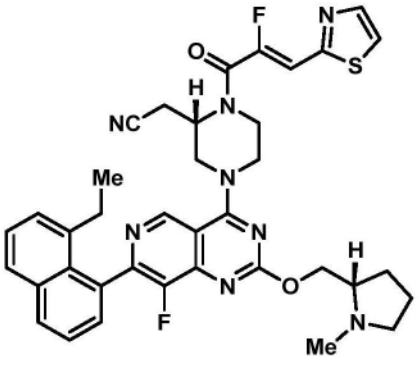
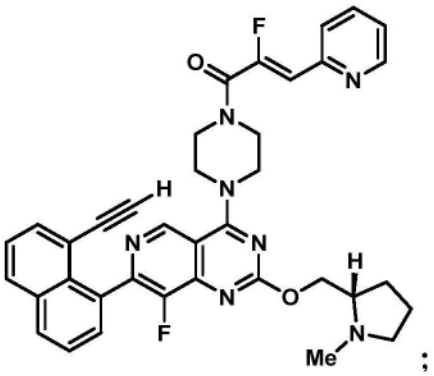
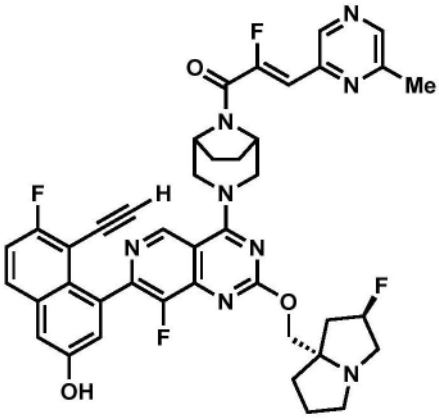
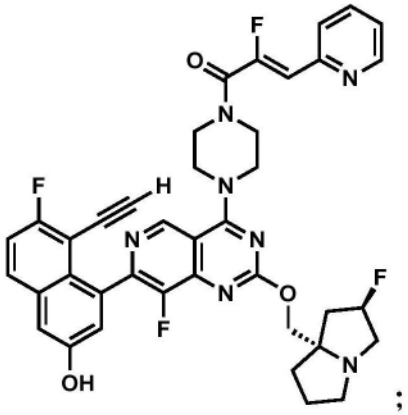
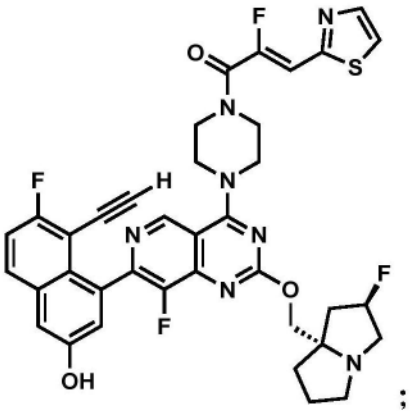
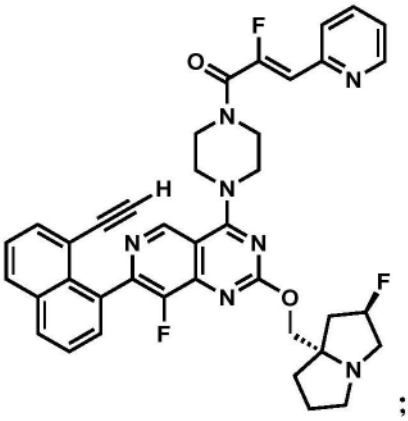
31.如权利要求1至29中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R'是氯。

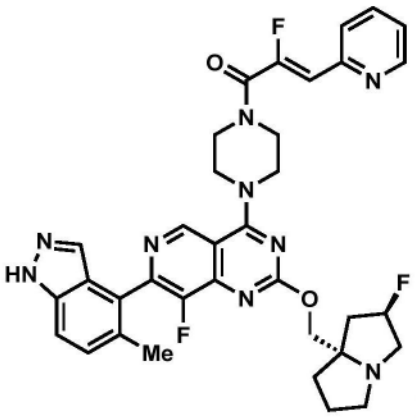
32.一种化合物,其选自由以下组成的组:

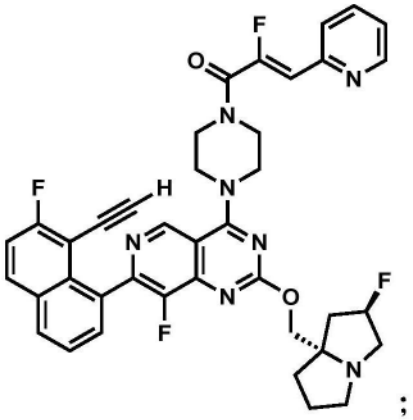

;

;

;

;

;

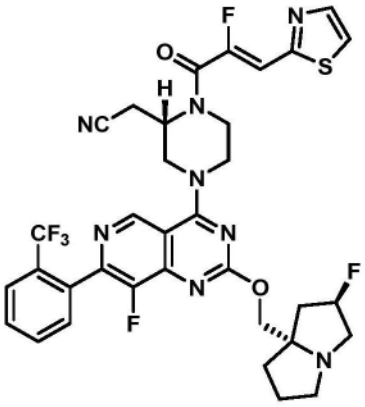

;

;

;

;

;

;

;

;

;

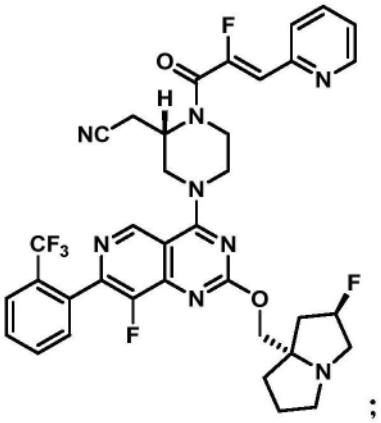

;

;

;

;

;

;

;

;

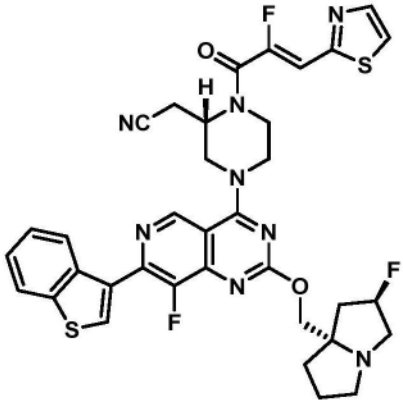

;

;

;

;

;

;

;

;

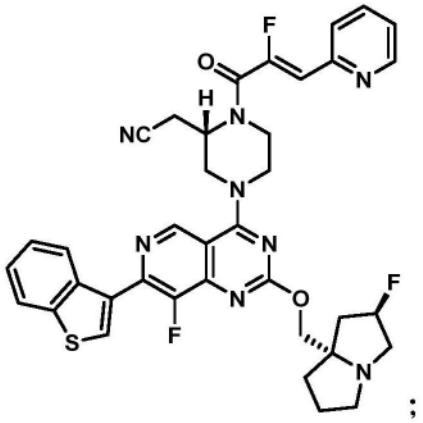

;

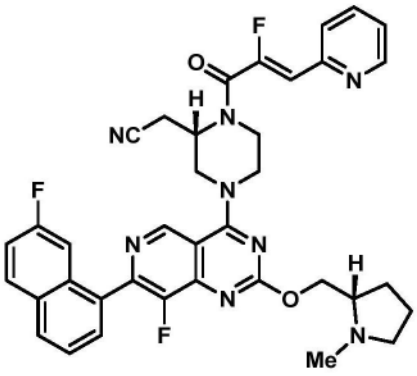

;

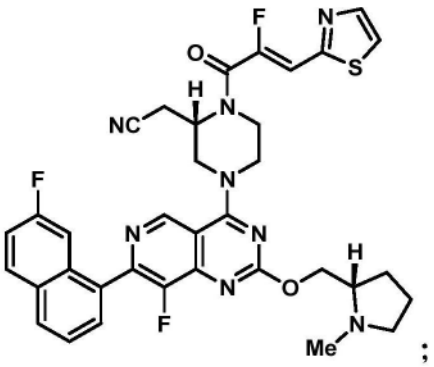

;

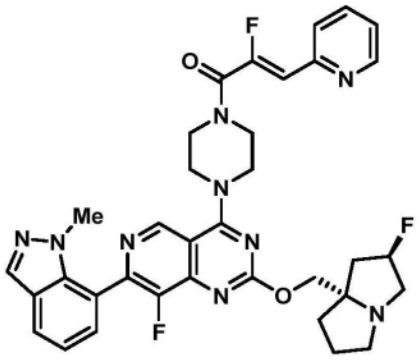
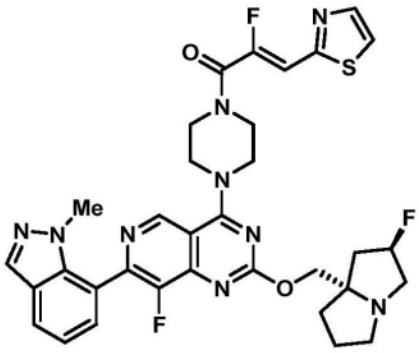
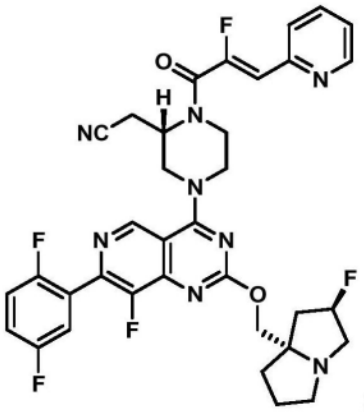
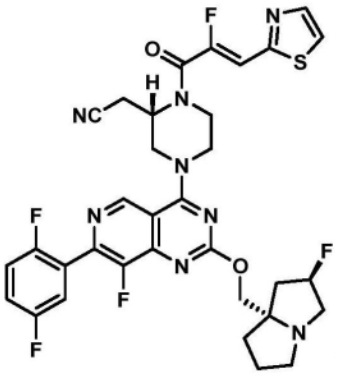
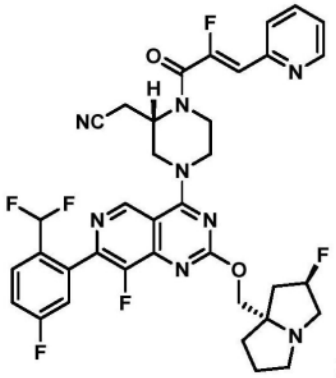
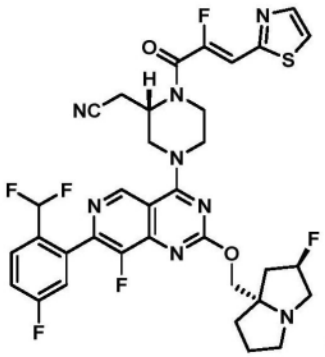
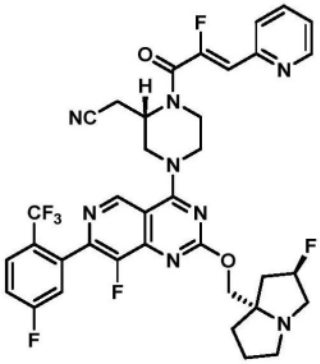
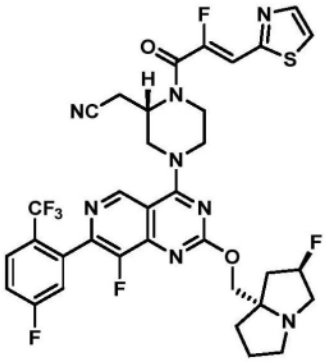
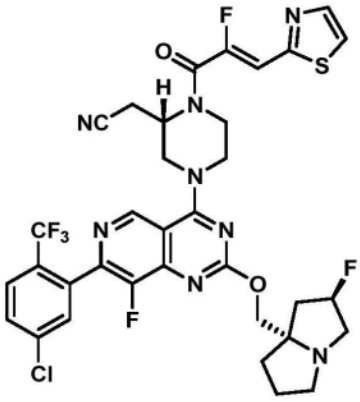
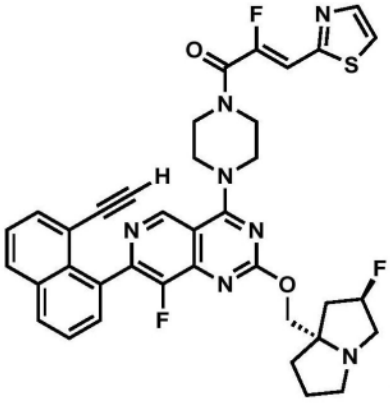

;

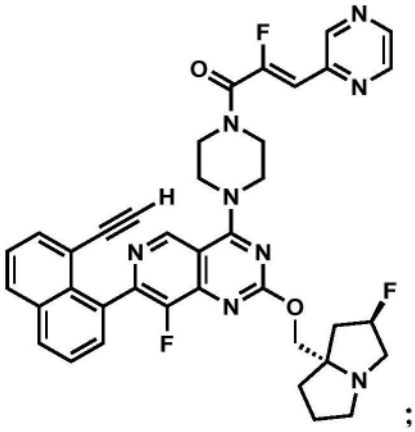
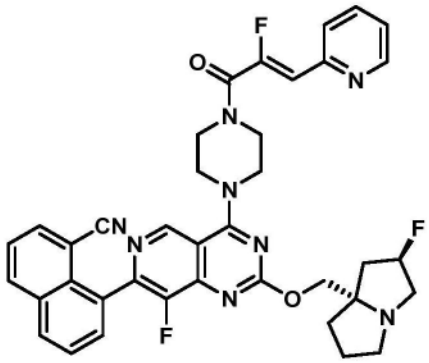
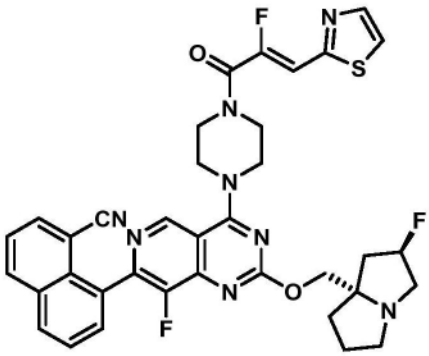
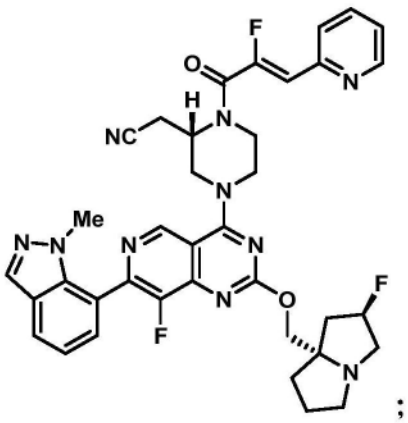
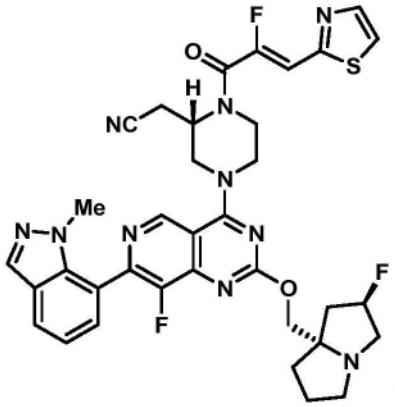
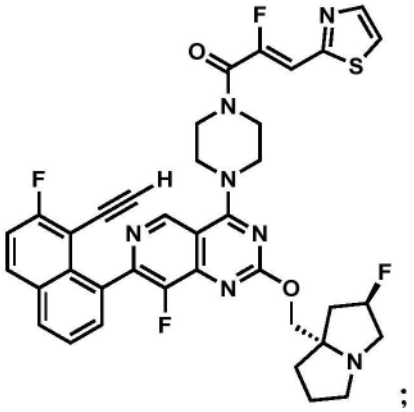
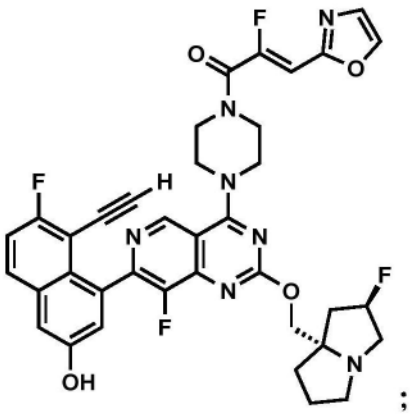
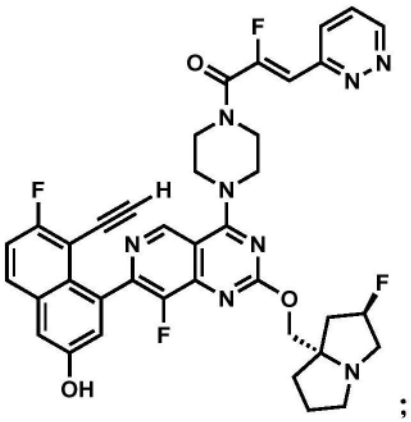

;

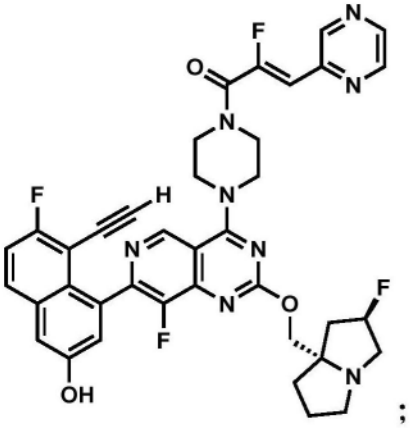
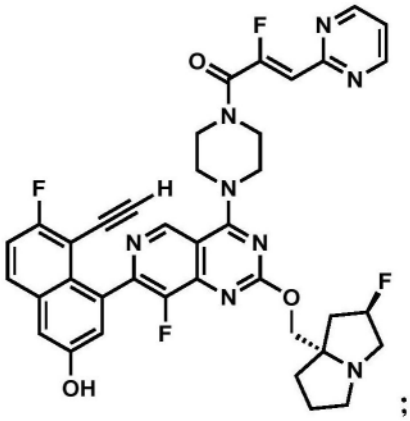
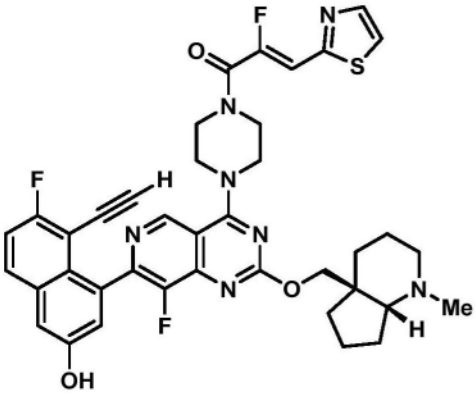
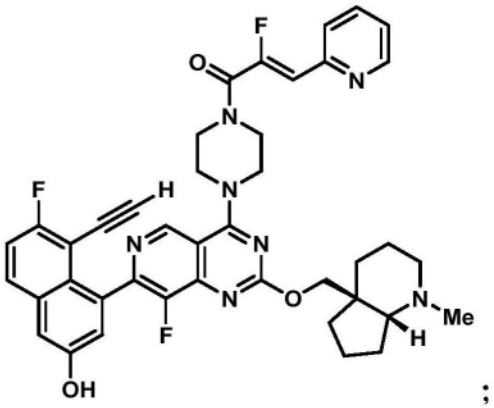
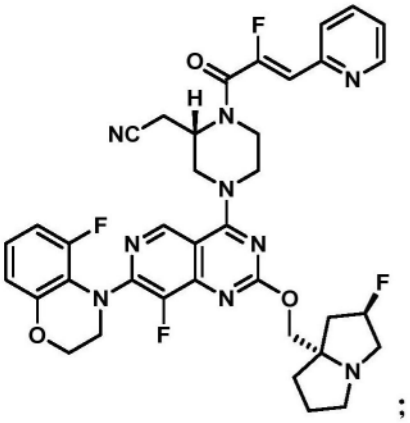
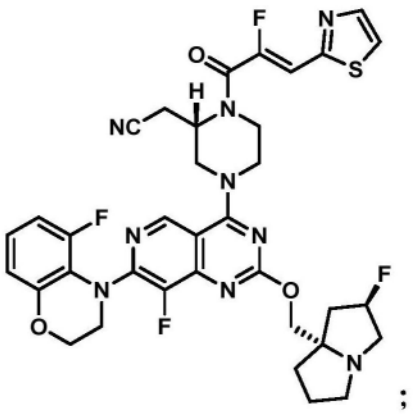
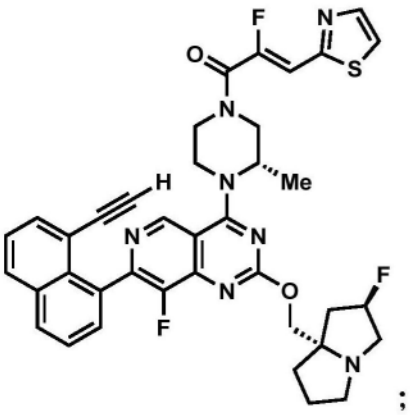
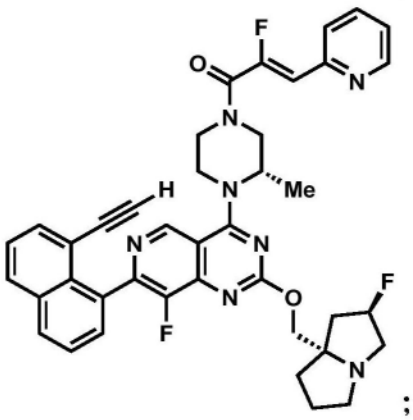

;

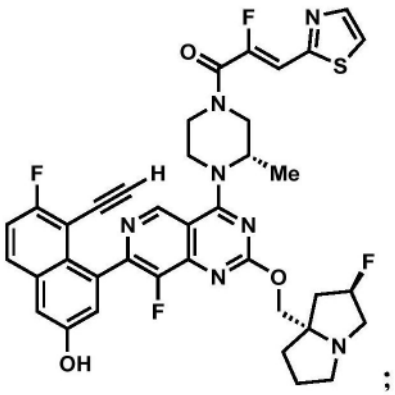

;

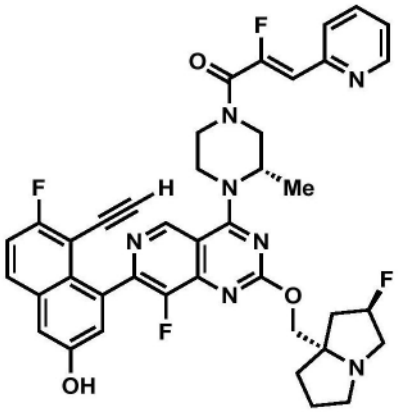

;

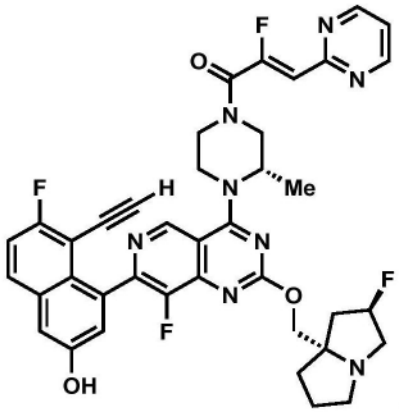

;

;

;

;

;

;

;

;

;


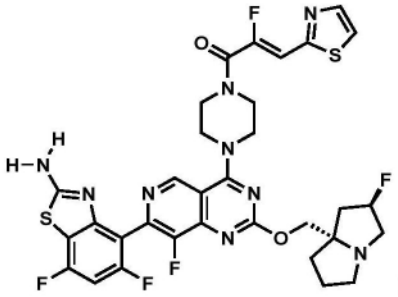

;

;

;

;

;

;

;

;

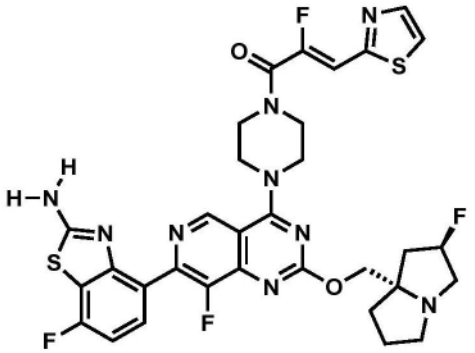

;

;

;

;

;

;

;

;

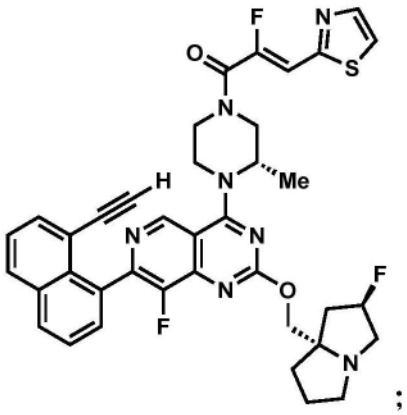

;

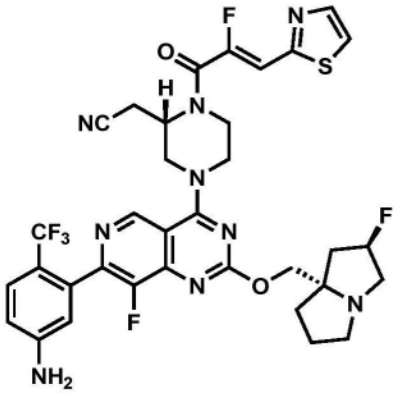
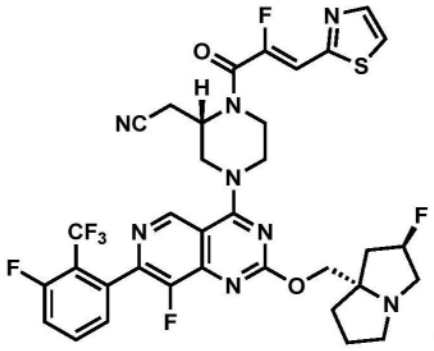
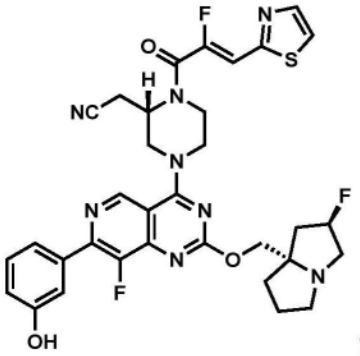
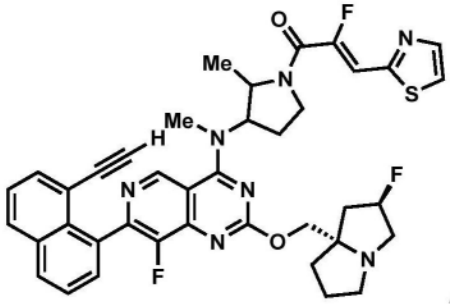

;

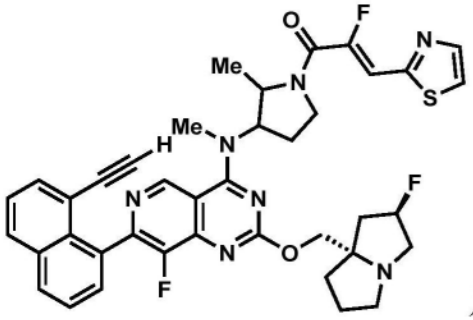

;

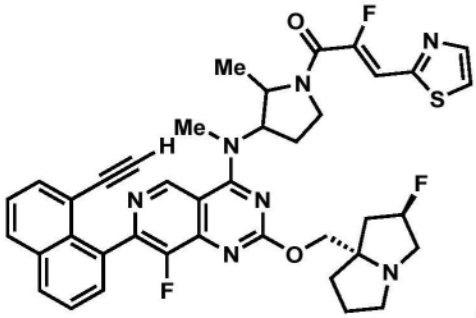

;

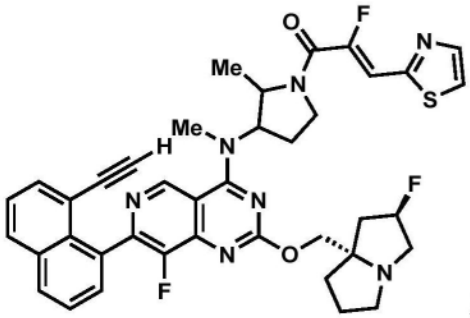

;

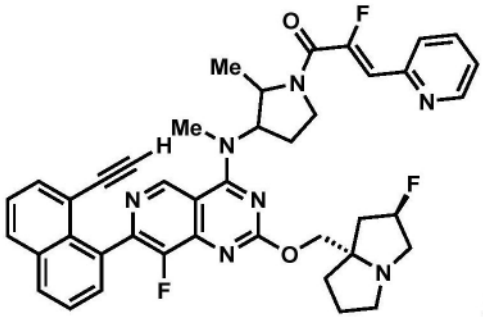

;


;

;

;

反式-异构体 1;

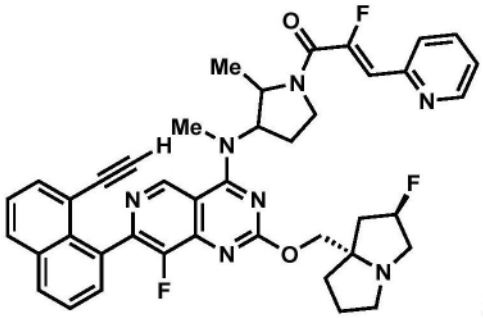

反式-异构体 2;


顺式-异构体 1;

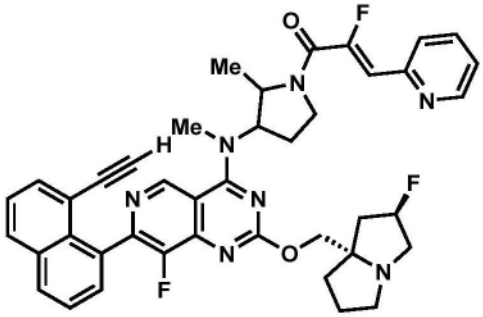

顺式-异构体 2;



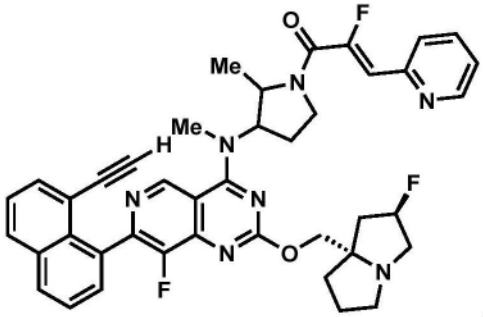
顺式-异构体 1；



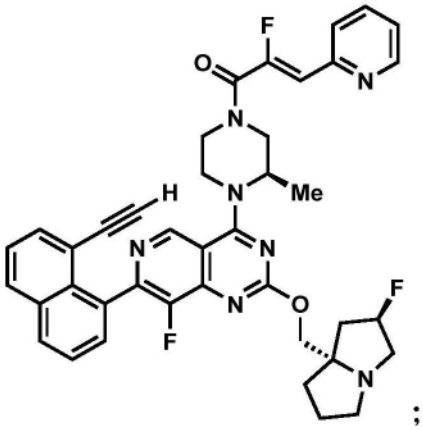
顺式-异构体 2；



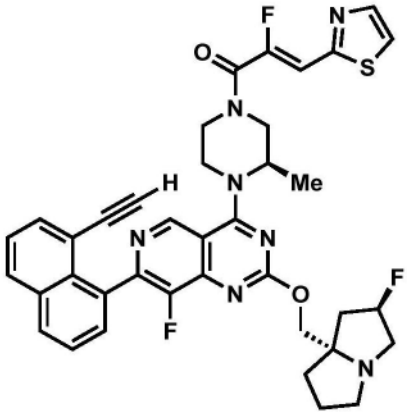
反式-异构体 1；



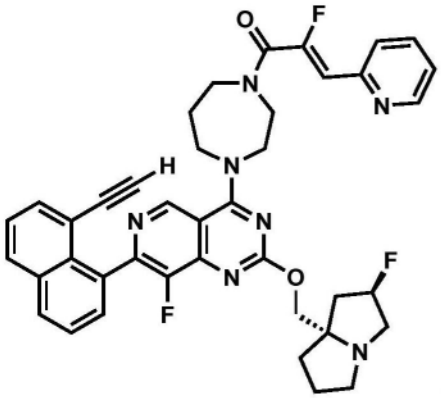
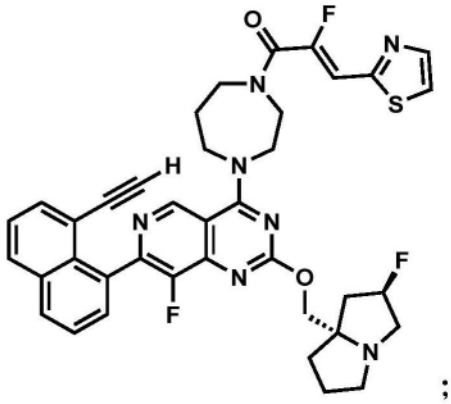
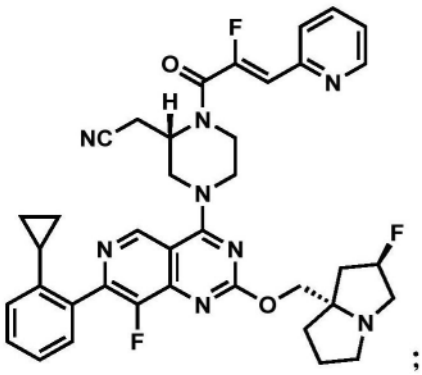
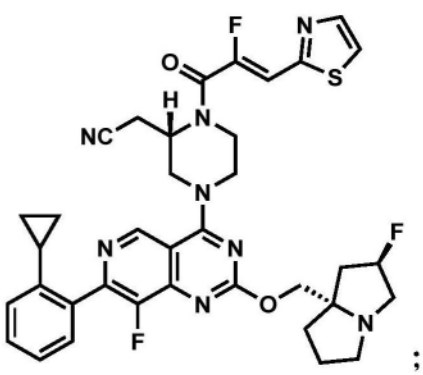
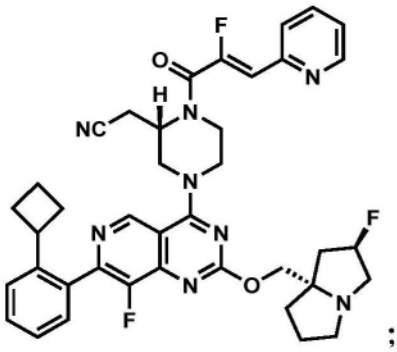
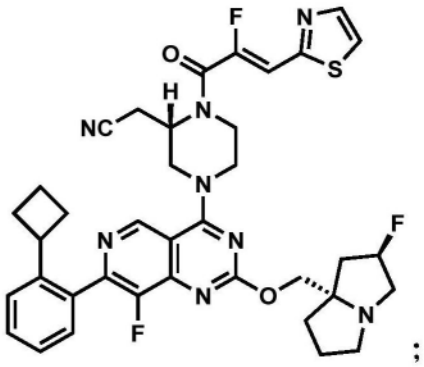
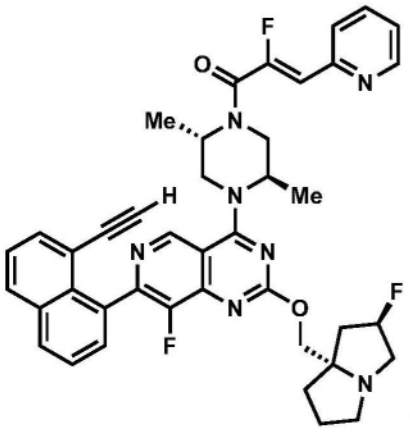
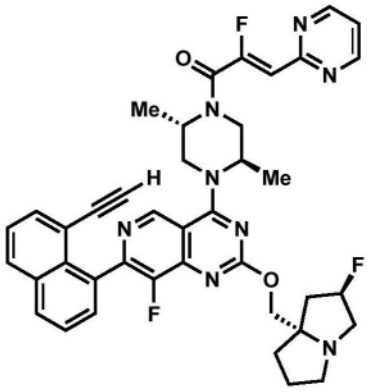
反式-异构体 2；

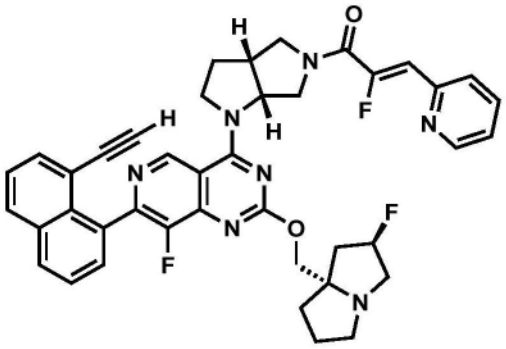
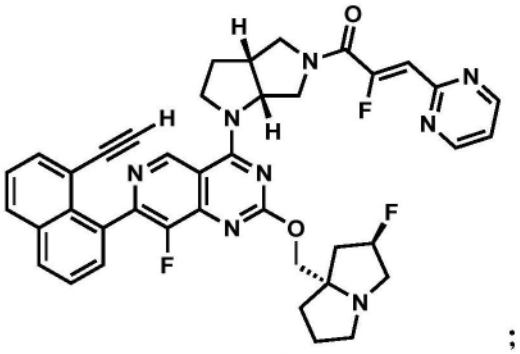
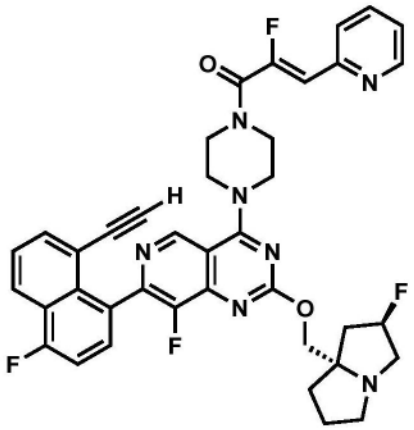
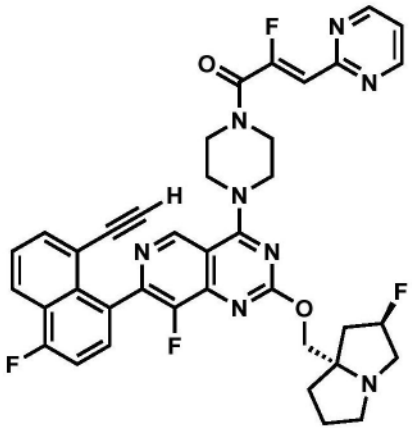
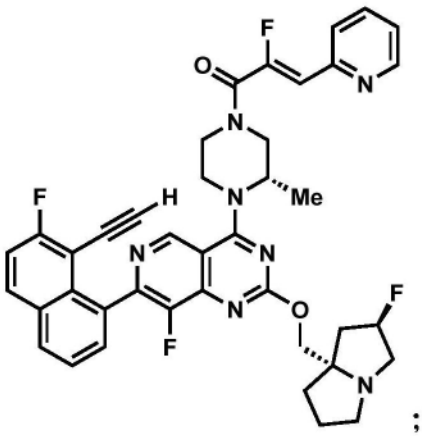
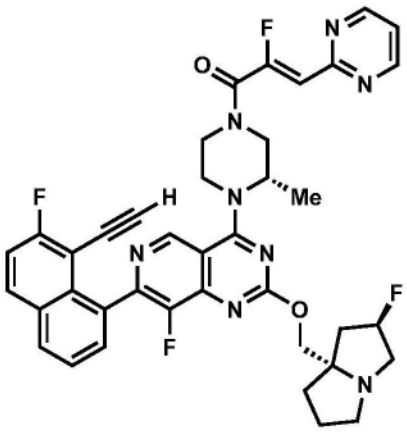
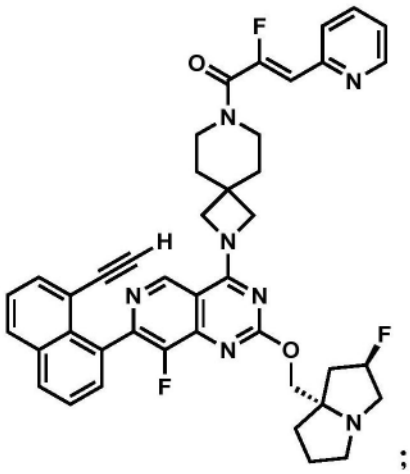
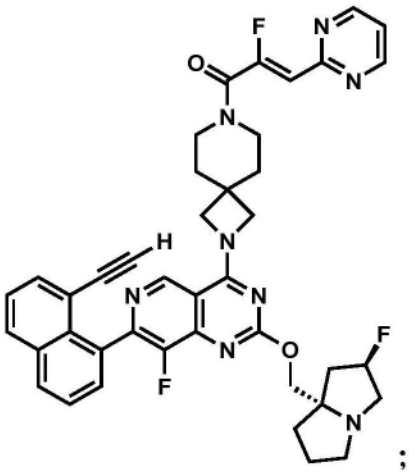


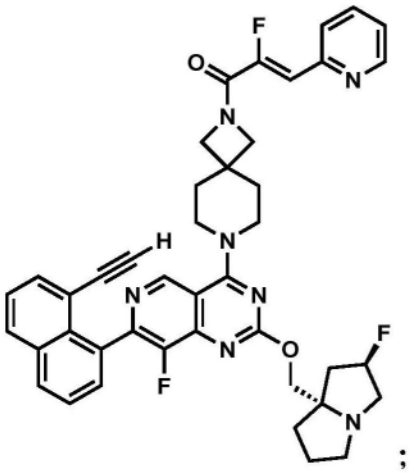
；

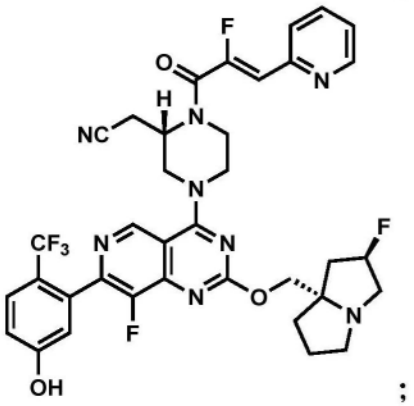


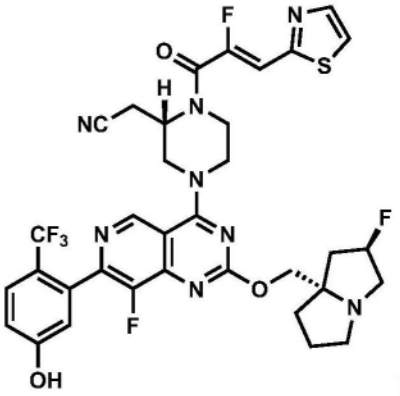
；

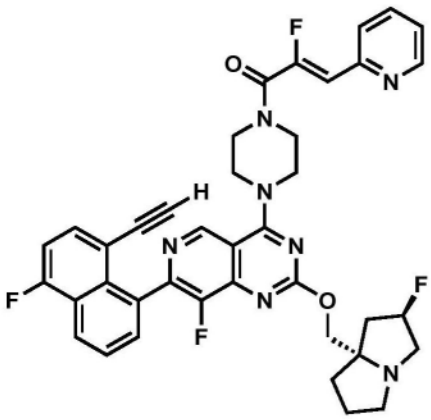

;

;

;

;

;

;

;

;

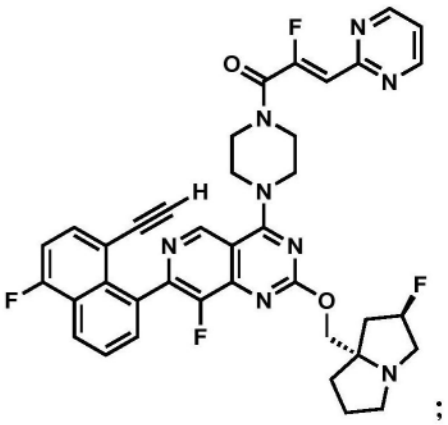

;

;

;

;

;

;

;

;

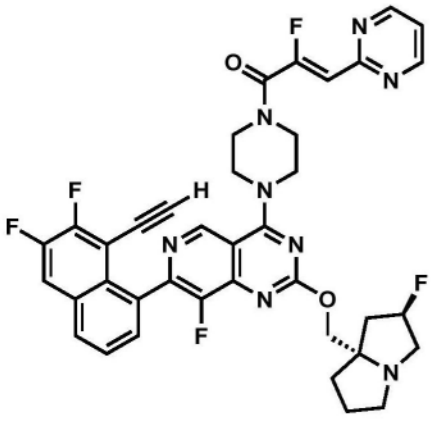

;

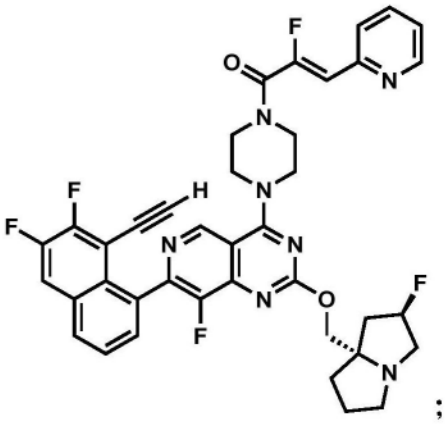

;

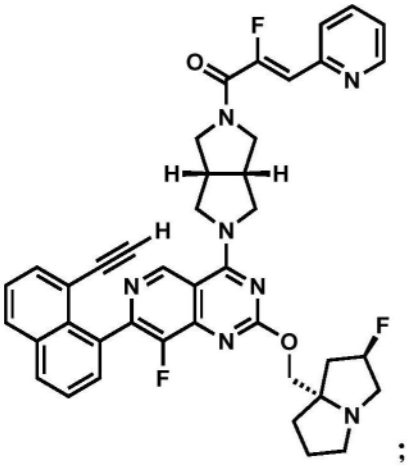
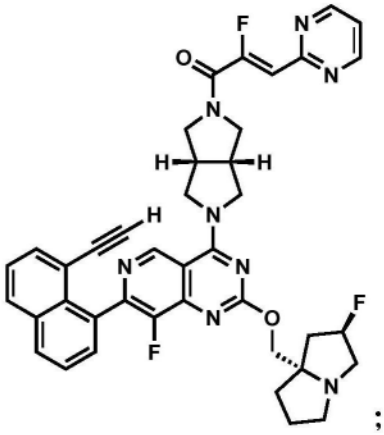
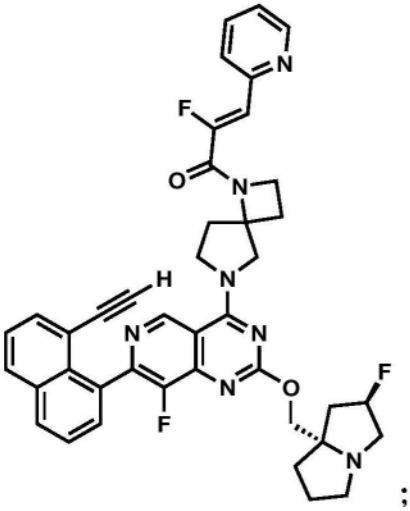
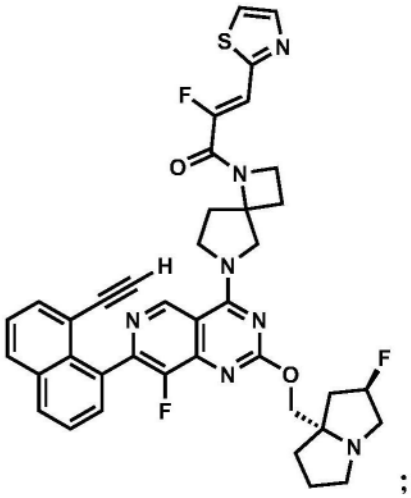
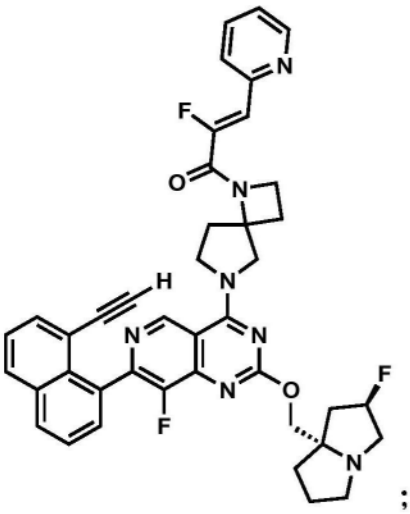
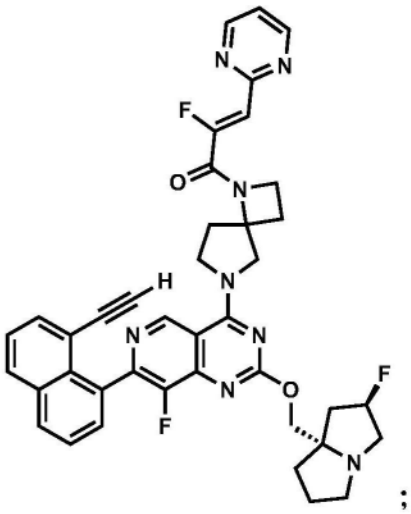

;

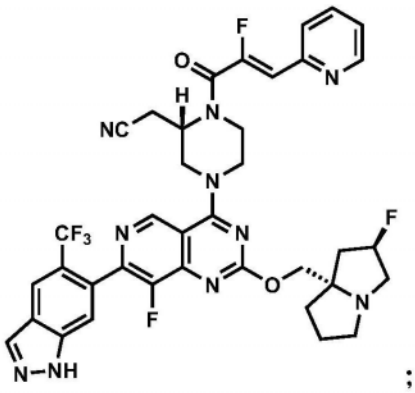
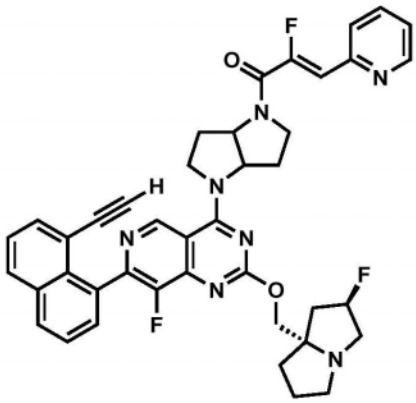
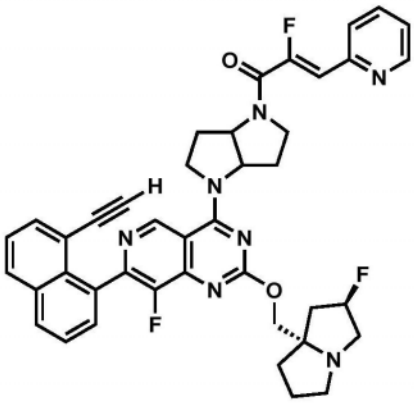
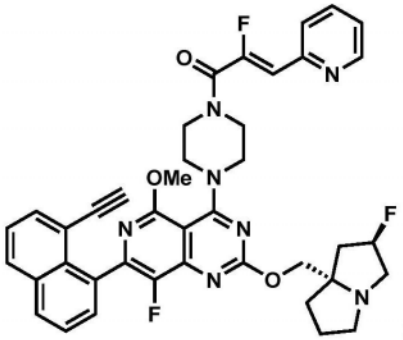
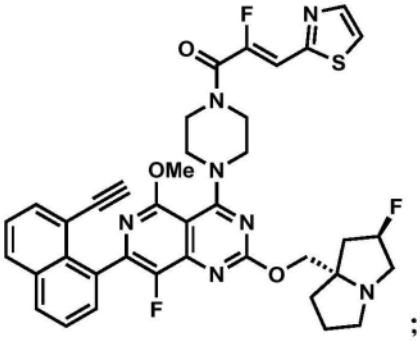
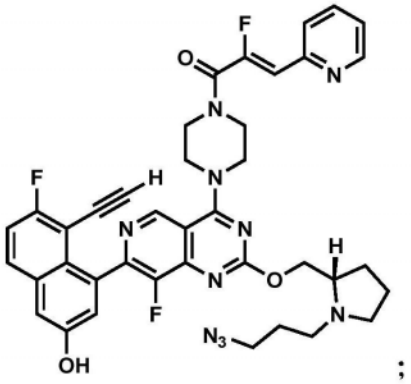
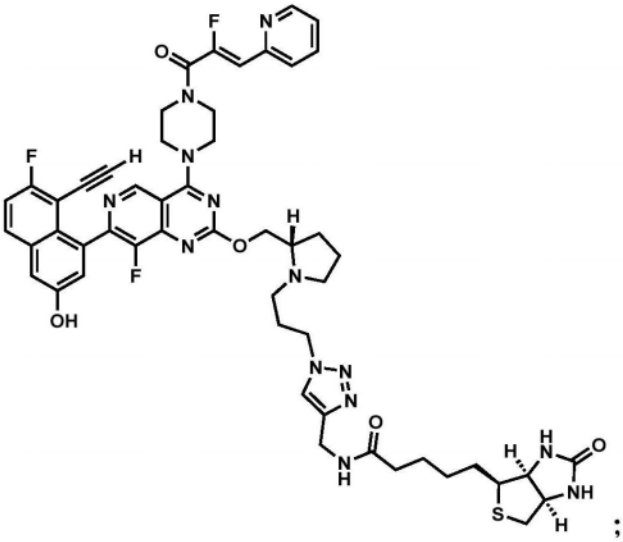

;

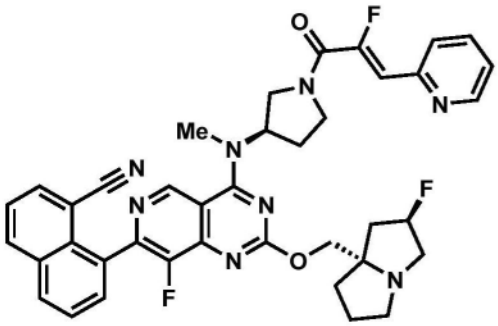
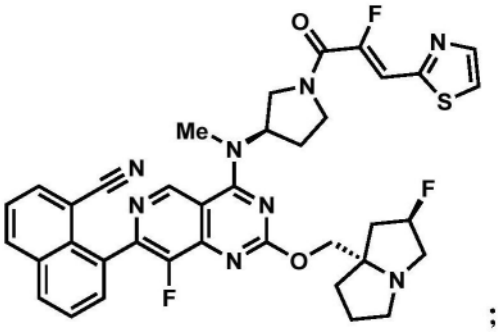
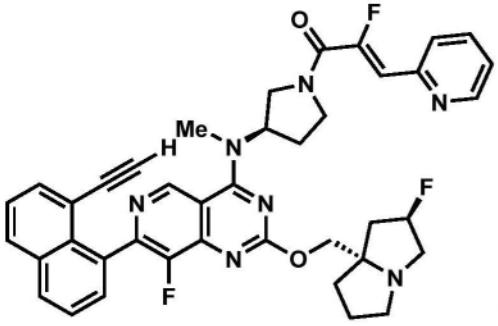
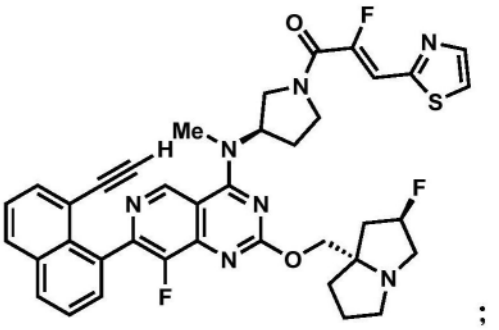
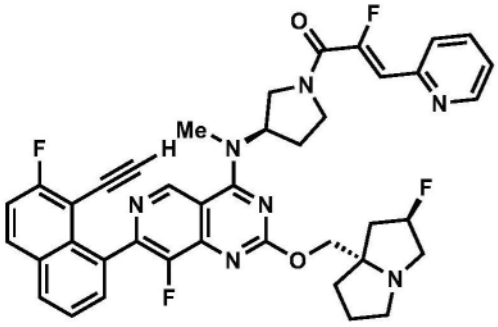
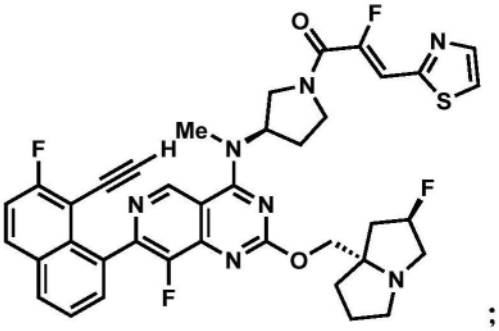
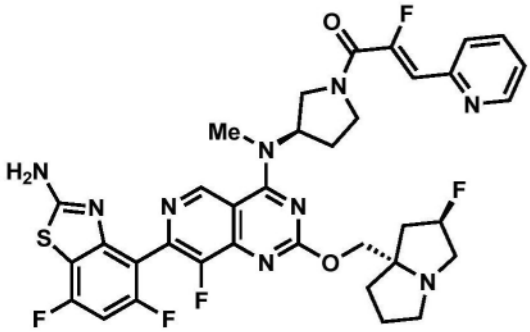
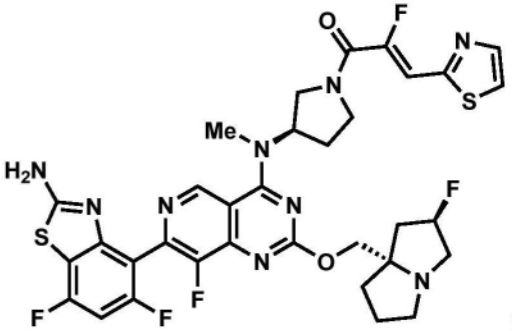
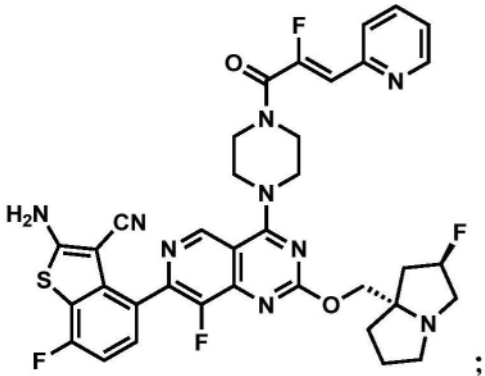
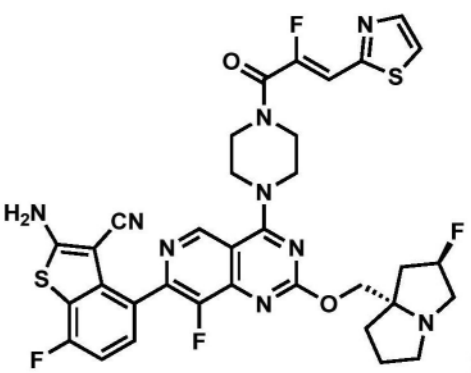

;

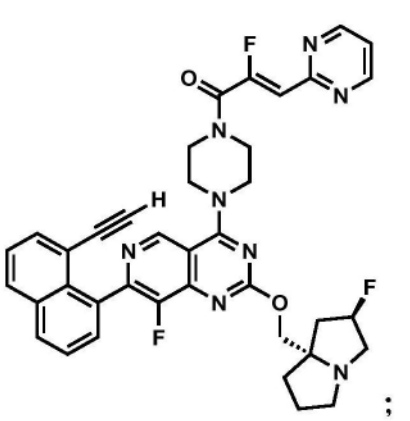
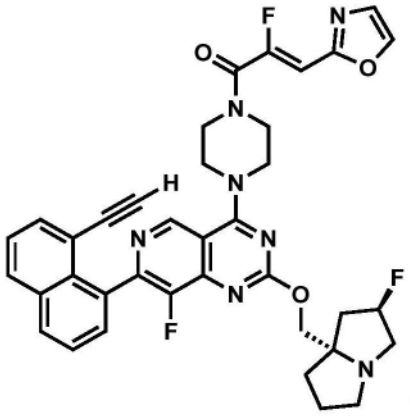
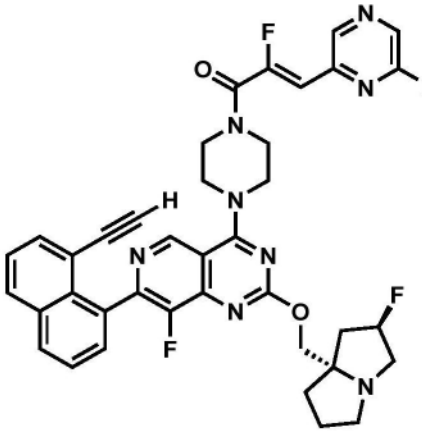
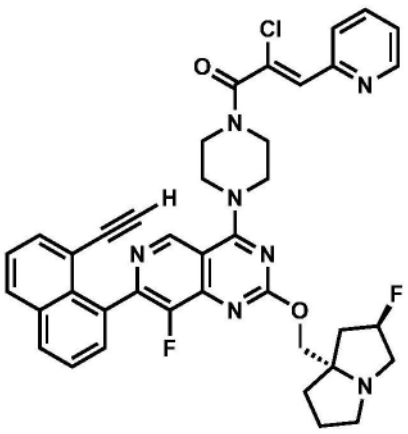
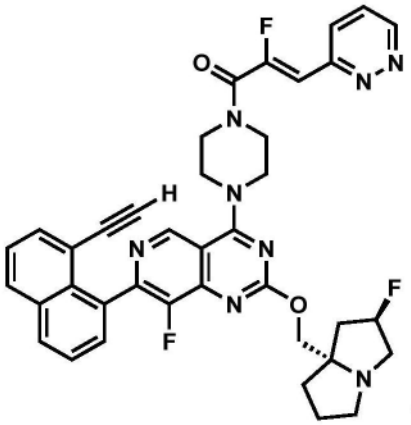
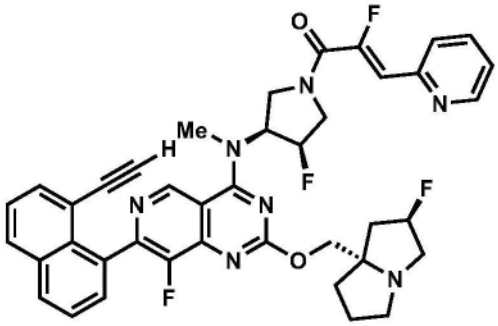
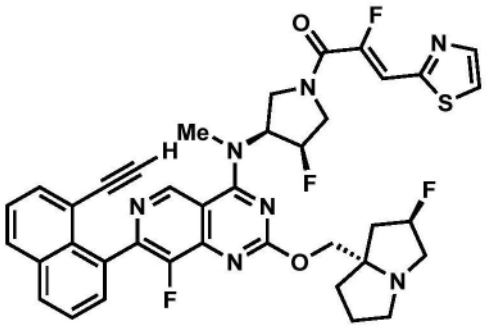
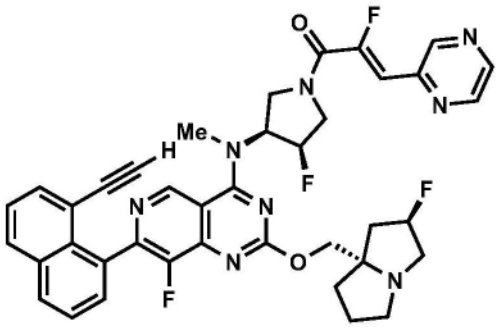

;

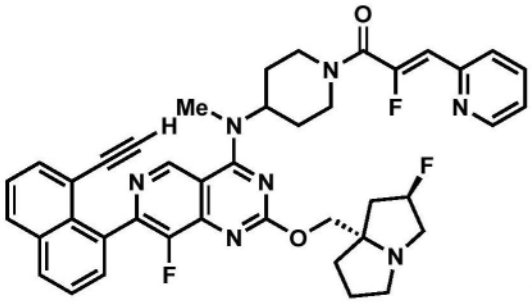
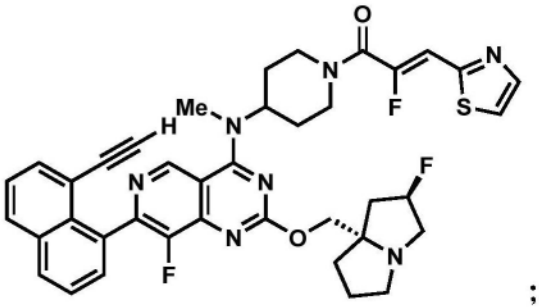
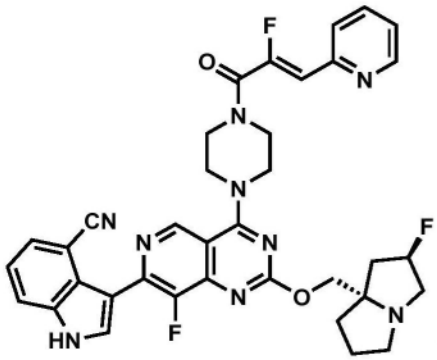
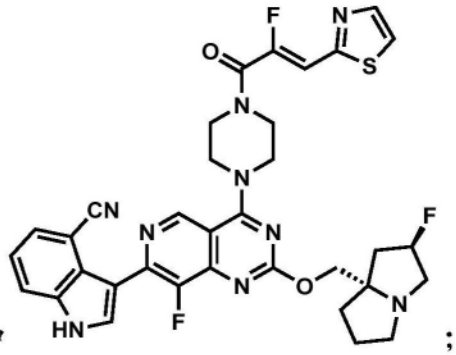

;


;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

；和

；

或其药学上可接受的盐。

33.一种化合物,其选自由以下组成的组：

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮；

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮；

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮；

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙-2-烯-1-酮；

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙-2-烯-1-酮；

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(5-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮；

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氯-3-(嘧啶-基)丙-2-烯-1-酮；

(Z)-3-(5-溴吡啶-2-基)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-

2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-3-(4-溴噻唑-2-基)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(哒嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-N-((1R,4R)-2-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-4-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰胺;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(6-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮;

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

2-((S)-4-(8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

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

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

(S,Z)-1-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(2-氟-5-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

(S,Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-2-氟-1-(4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(苯并[b]噻吩-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(苯并[b]噻吩-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(7-氟萘-1-基)-2-

(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(7-氟萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-2-氟-1-(4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-2-氟-1-(4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-4-(7-(2,5-二氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(2,5-二氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(哒嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮;

8-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈;

8-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟

四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈;

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(哒嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)

丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(2-氨基-5,7-二氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羟基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮反式-异构体1;

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮反式-异构体2;

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮顺式-异构体;

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氟-3-

(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮顺式-异构体2;

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮顺式-异构体1;

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮顺式-异构体2;

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮反式-异构体1;

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮反式-异构体2;

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3R)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3R)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((2S)-4-(7-(2-环丙基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((2S)-4-(7-(2-环丙基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((2S)-4-(7-(2-环丁基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((2S)-4-(7-(2-环丁基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌

嗪-2-基)乙腈;

(Z)-1-((2S,5R)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3R)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3aR,6aR)-1-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3aR,6aR)-1-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-4-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-4-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(2-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(2-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(7-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-羟基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-羟基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰

基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-5-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-5-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-6,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-6,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3aR,6aS)-5-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3aR,6aS)-5-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(6-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

(Z)-1-(6-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(6-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(6-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)-2-氟-3-

(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(S,Z)-1-(4-(2-((1-(3-叠氮基丙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

N-((1-(3-((S)-2-(((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰胺;

8-(8-氟-4-(((R)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈;

8-(8-氟-4-(((R)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈;

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

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3R)-3-((7-(2-氨基-5,7-二氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(5,7-二氟-4-(8-氟-4-(((R)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯;

2-氨基-7-氟-4-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-

(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈;

2-氨基-7-氟-4-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-2-氯-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(哒嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3S,4R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3S,4R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3S,4R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

3-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1H-吲哚-4-甲腈;以及

3-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1H-吲哚-4-甲腈;

或其药学上可接受的盐。

34.一种药物组合物,其包含如权利要求1至33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

35.一种口服剂型,其包含如权利要求1至33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

36.一种在有需要的受试者中治疗表达KRAS G12C突变的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用如权利要求1至33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

37.一种在有需要的受试者中治疗表达KRAS G12C突变的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用如权利要求1至33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

38.一种在有需要的受试者中治疗对KRAS G12C抑制敏感的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用如权利要求1至33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

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

40.一种用于在有需要的受试者中治疗癌症的方法,该方法包括向该受试者施用如权利要求1至33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,该癌症是非小细胞肺癌。

作为KRAS抑制剂的吡啶并[4,3-D]嘧啶衍生物

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求于2023年2月1日提交的美国临时申请号63/482,726和于2022年6月10日提交的美国临时申请号63/351,132的优先权权益,其各自通过引用以其整体并入本文。

技术领域

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

背景技术

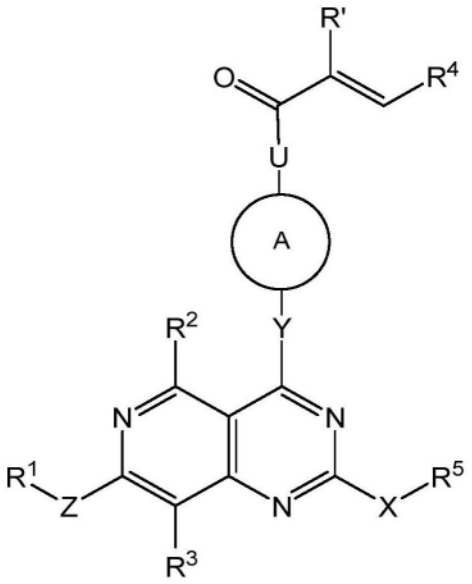
[0003] KRAS癌基因是参与许多细胞信号传导过程的GTP酶的RAS家族的成员。KRAS突变是存在于所有肿瘤(包括多达90％的胰腺癌)的最高达30％中的功能获得性突变。KRAS充当在失活(GDP结合)与活性(GTP结合)状态之间循环的分子开关以将从多种酪氨酸激酶接收的上游细胞信号转换至下游效应物,以调节多种过程,包括细胞增殖。导致KRAS一级氨基酸序列的密码子12和13处错义突变的单核苷酸取代占肺腺癌中KRAS驱动突变的大约40％,其中G12C颠换是最常见的激活突变。KRAS G12C突变发生在约13％的肺腺癌和约3％的结肠直肠腺癌中,并且也存在于乳腺癌、膀胱癌、宫颈癌、卵巢癌、胰腺癌和子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

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

发明内容

[0005] 本披露部分地基于以下发现,即与其他KRAS G12C抑制剂不同,本披露的化合物靶向KRAS G12C蛋白的活性KRAS G12C$^{(ON)}$形式。通过抑制KRAS,G12C的G12C^{ON}形式,预期所要求保护的化合物将降低癌症对KRAS G12C抑制的抗性和/或在临床上示出增加的效价。在不受理论束缚的情况下,KRAS G12C的G12C^{ON}形式的抑制可能是式(I)中吡啶并嘧啶环的位置4处的取代基的结果。

[0006] 在第一方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物:



(I);

或其药学上可接受的盐,其中:

[0007] U是键或NH;

[0008] Z是键、O、NR^e或CR^eR^f,其中R^e和R^f独立地是氢或C_1-C_3烷基;

[0009] R^1是芳基或杂芳基,其中芳基和杂芳基任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤代(halo)、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基;

[0010] R^2和R^3独立地选自氢、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、氰基、卤代、卤代C_1-C_3烷基、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_3烷基)、-C(O)N(C_1-C_3烷基)$_2$和羟基;

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

[0012] A是任选地含有一或两个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的四元至十元含氮单环或双环桥接、稠合、或螺环饱和、不饱和、或部分地不饱和环系统,其中环系统任选地被一、二、或三个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基烷基、C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基和氧代;

[0013] R'是卤代;

[0014] R^4是芳基或杂芳基环;其中环任选地被一、二、或三个独立地选自以下的取代基取代:C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、硝基和氧代;

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

[0016] R^5选自氢、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、芳基、芳基C_1-C_6烷基、羧基C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基、二(C_1-C_3烷基)氨基C_2-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基、杂芳基、杂芳基C_1-C_6烷基、杂环基、杂环基C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6烷基)、$NR^aR^bC_1$-C_6烷基,其中芳基、芳基C_1-C_6烷基的芳基部分、C_3-C_6环烷基、C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基的环烷基部分、杂芳基、杂芳基C_1-C_6烷基的杂芳基部分、杂环基、杂环基C_1-C_6烷基的杂环基部分任选地被一、二、三、或四个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、(C_1-

C_6烷基)氨基、(C_1-C_6烷基)氨基C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、叠氮基C_1-C_6烷基、羧基、氰基、二(C_1-C_6烷基)氨基、二(C_1-C_6烷基)氨基C_1-C_3烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、杂芳基C_1-C_3烷基、杂环基、杂环基C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基、硝基和氧代;其中杂芳基C_1-C_3烷基的杂芳基部分、杂环基和杂环基C_1-C_3烷基的杂环基部分进一步任选地被一、二、或三个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷基和(NR^xR^y)C_1-C_3烷基;或者

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

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

[0019] R^x和R^y之一是氢,并且另一个选自-C(O)C_1-C_6烷基杂环基,其中杂环基任选地被氧代基团取代。

[0020] 在一些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0021] U是键或NH;

[0022] Z是键、O、NR^e或CR^eR^f,其中R^e和R^f独立地是氢或C_1-C_3烷基;

[0023] R^1是芳基或杂芳基,其中芳基和杂芳基任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基;

[0024] R^2和R^3独立地选自氢、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、氰基、卤代、卤代C_1-C_3烷基、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_3烷基)、-C(O)N(C_1-C_3烷基)$_2$和羟基;

[0025] Y是键、O、$NR^g(CR^eR^f)_m$、NR^f、或CR^eR^f,其中m是1、2、或3,并且其中R^e、R^f和R^g独立地是氢或C_1-C_3烷基;

[0026] A是任选地含有一或两个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的四元至十元含氮单环或双环桥接、稠合、或螺环饱和、不饱和、或部分地不饱和环系统,其中环系统任选地被一、二、或三个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基烷基、C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基和氧代;

[0027] R'是卤代;

[0028] R^4是芳基或杂芳基环;其中环任选地被一、二、或三个独立地选自以下的取代基取代:C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、硝基和氧代;

[0029] X是O或NR^{16},其中R^{16}是氢或C_1-C_3烷基;

[0030] R^5选自氢、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、芳基、芳基C_1-C_6烷基、羧基C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基、二(C_1-C_3烷基)氨基C_2-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基、杂芳基、杂芳基C_1-C_6烷基、杂环基、杂环基C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6烷基)、$NR^aR^bC_1$-C_6烷基,其中芳基、芳基C_1-C_6烷基的芳基部分、C_3-C_6环烷基、C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基的环烷基部分、杂芳基、杂芳基C_1-C_6烷基的杂芳基部分、杂环基、杂环基C_1-C_6烷基的杂环基部分任选地被一、二、三、或四个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、(C_1-

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

[0031] R^5和R^{16}与它们所附接的氮原子一起形成任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的基团取代的杂环基团:一、二、三、或四个独立地选自以下的基团:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基烷基、C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基;以及

[0032] R^a和R^b之一选自氢和C_1-C_3烷基,并且另一个选自氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基羰基、C_1-C_3烷基羰基、芳基C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基。

[0033] 在一些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0034] U是键或NH;

[0035] Z是键、O、NR^e或CR^eR^f,其中R^e和R^f独立地是氢或C_1-C_3烷基;

[0036] R^1是芳基或杂芳基,其中芳基和杂芳基任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基;

[0037] R^2和R^3独立地选自氢、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、氰基、卤代、卤代C_1-C_3烷基、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_3烷基)、-C(O)N(C_1-C_3烷基)$_2$和羟基;

[0038] Y是键、O、$NR^g(CR^eR^f)_m$、NR^f、或CR^eR^f,其中m是1、2、或3,并且其中R^e、R^f和R^g独立地是氢或C_1-C_3烷基;

[0039] A是任选地含有一或两个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的四元至十元含氮单环或双环桥接、稠合、或螺环饱和、不饱和、或部分地不饱和环系统,其中环系统任选地被一、二、或三个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基烷基、C_1-C_3烷基、氰基、卤代、卤代C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基和氧代;

[0040] R'是卤代;

[0041] R^4是任选地含有一、二、或三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的五元或六元芳族环;其中环任选地被一、二、或三个独立地选自以下的取代基取代:C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、硝基和氧代;

[0042] X是O或NR^{16},其中R^{16}是氢或C_1-C_3烷基;

[0043] R^5选自氢、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、芳基、芳基C_1-C_6烷基、羧基C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基、二(C_1-C_3烷基)氨基C_2-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基、杂芳基、杂芳基C_1-C_6烷基、杂环基、杂环基C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6烷基)、$NR^aR^bC_1$-C_6烷基,其中芳基、芳基C_1-C_6烷基的芳基部分、C_3-C_6环烷基、C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基的环烷基部分、杂芳基、杂芳基C_1-C_6烷基的杂芳基部分、杂环基、杂环基C_1-C_6烷基的杂环基部分任选地被一、二、三、或四个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、(C_1-C_6烷基)氨基、(C_1-C_6烷基)氨基C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羧基、氰基、二(C_1-C_6烷基)氨基、二(C_1-C_6烷基)氨基C_1-C_3烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、杂环基、杂环基C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基、硝基和氧代;其中杂环基和杂环基C_1-C_3烷基的杂环基部分

进一步任选地被一、二、或三个独立地选自C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、卤代和卤代C_1-C_3烷基的基团取代;或者

[0044] R^5和R^{16}与它们所附接的氮原子一起形成任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的基团取代的杂环基团:一、二、三、或四个独立地选自以下的基团:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基烷基、C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基;以及

[0045] R^a和R^b之一选自氢和C_1-C_3烷基,并且另一个选自氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基羰基、C_1-C_3烷基羰基、芳基C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基。

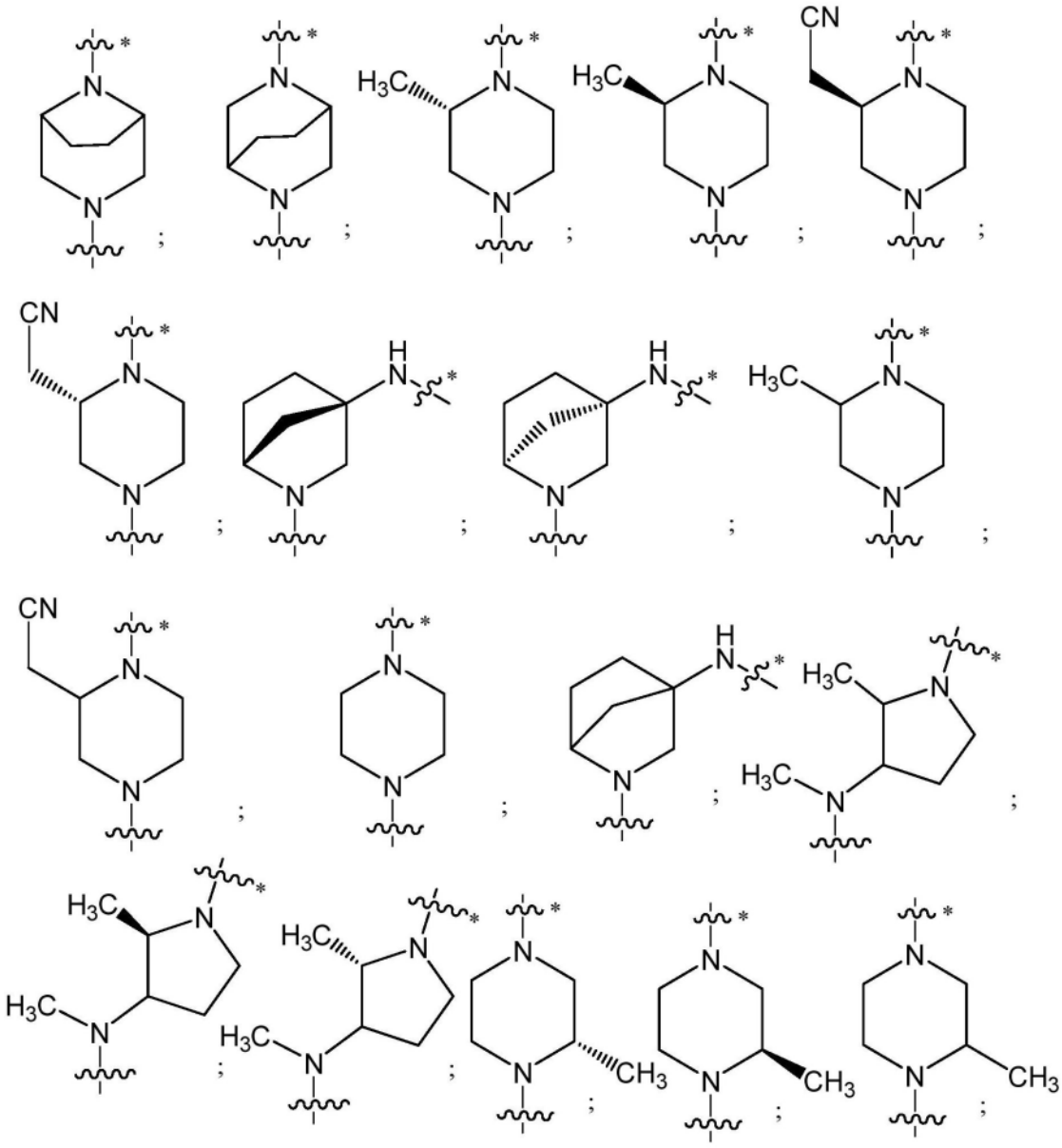
[0046] 在一些方面,R^4是任选地含有一、二、或三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的五元或六元芳族环。

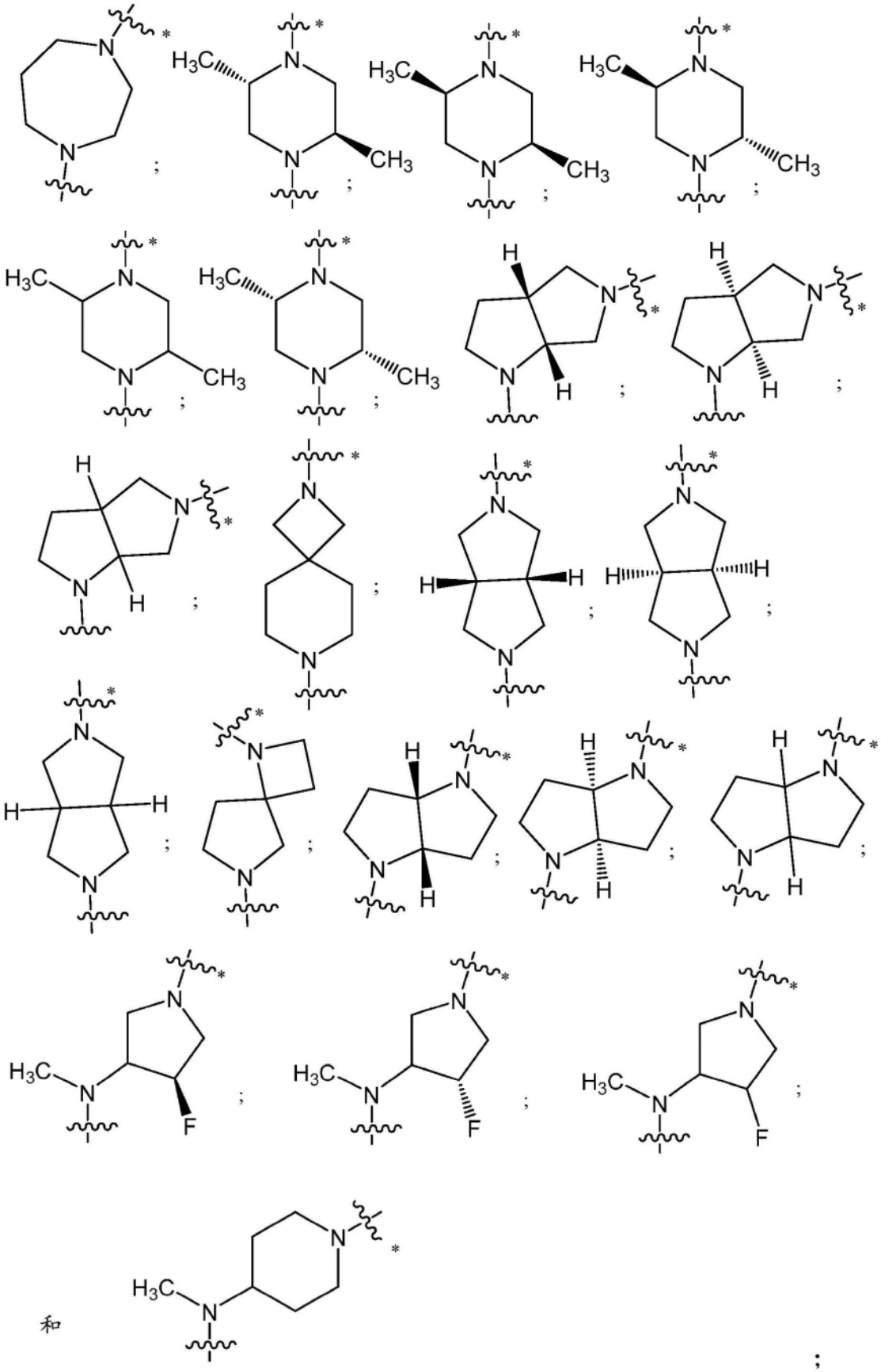
[0047] 在一些方面,Y是键。

[0048] 在一些方面,Y是NR^f。在某些方面,Y是NCH_3。

[0049] 在一些方面,A是任选地含有一或两个氮原子的四元至九元单环或双环桥接、螺环、或稠合饱和环系统。

[0050] 在一些方面,A-U是





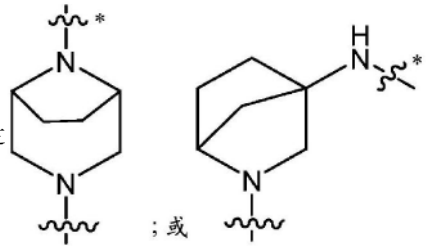
和

;

其中

~~~ *表示与羰基基团的附接点;以及
~~~

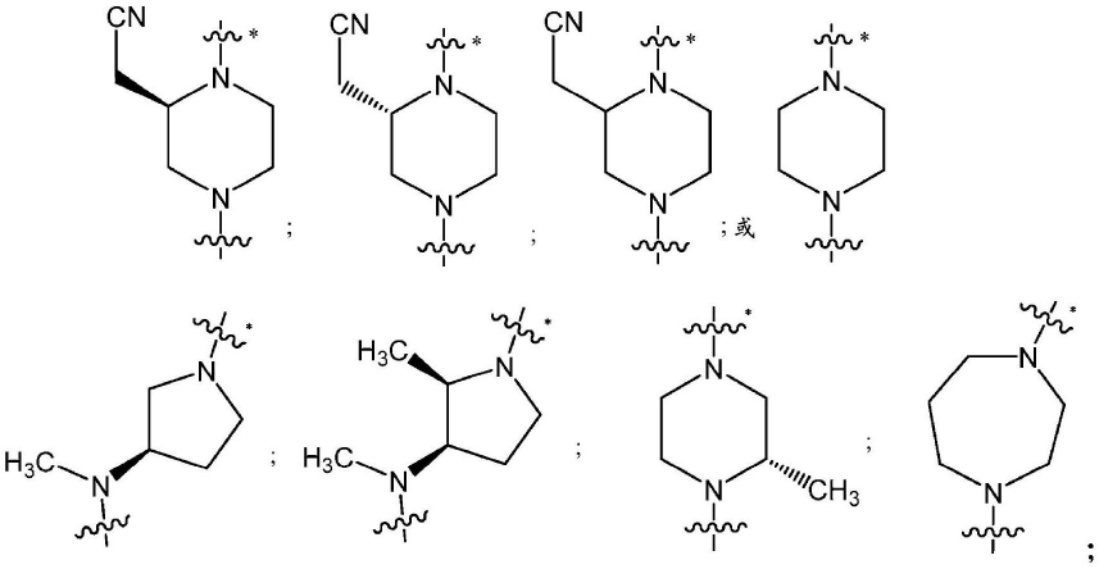
~~~ 表示与Y的附接点。

[0051] 在一些方面,A-U是  ;或;其中

~~~ *表示与羰基基团的附接点;以及

~~~ 表示与Y的附接点。

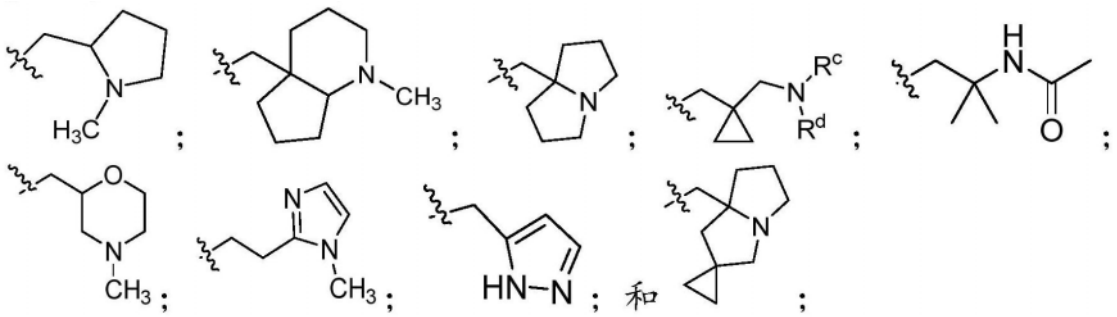
[0052] 在一些方面,A-U是



其中:

~~~ *表示与羰基基团的附接点;以及

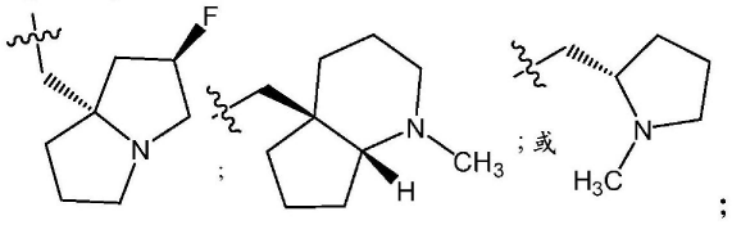
~~~ 表示与Y的附接点。

[0053] 在一些方面,R^2是氢或甲氧基。

[0054] 在一些方面,R^3是卤代。

[0055] 在一些方面,R^4选自咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、苯基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基和三唑基,其中每个环任选地被一、二、或三个独立地选自以下的基团取代:C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、硝基和氧代。在一些方面,R^4选自咪唑基、噁唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑基和噻唑基,其中每个环任选地被甲基或卤代取代。

[0056] 在一些方面,X是O。

[0057] 在一些方面,R^5选自:
~~~



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

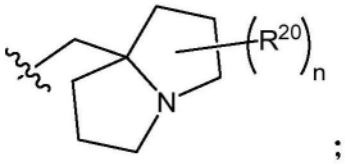
[0058] 在一些方面,R^5是-(C_1-C_3烷基)-R^6,其中R^6是三元至五元单环系统、八元或九元双环稠合饱和环系统、或十元三环饱和环系统,其中每个环系统任选地含有一个氮原子,并且其中每个环系统任选地被一或两个独立地选自C_1-C_3烷基、卤代和(4元至6元杂环基)C_1-C_3烷基的基团取代;其中(4元至6元杂环基)C_1-C_3烷基的杂环基部分进一步任选地被卤代基团取代。

[0059] 在一些方面,R^5是



[0060] 其中 表示与X的附接点。

[0061] 在一些方面,R^5是



其中:

n是0、1、或2;

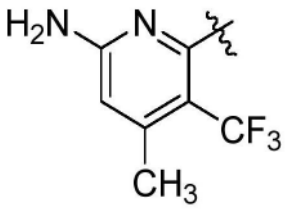
每个R^{20}是卤代;以及

表示与X的附接点。

[0062] 在一些方面,Z是键。

[0063] 在一些方面,R^1是含有一、二、或三个氮原子的单环杂芳基环,其中环任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基。

[0064] 在一些方面,R^1是



;

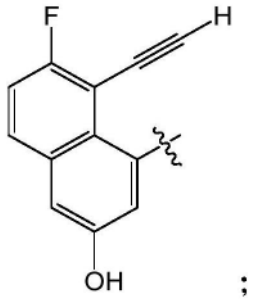
其中∿∿表示与母体分子部分的附接点。

[0065] 在一些方面,R^1是含有一、二、或三个选自氮和硫的杂原子的双环杂芳基环,其中环任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基。

[0066] 在一些方面,R^1是任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代的苯基环:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基。

[0067] 在一些方面,R^1是任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代的C_6-C_{10}芳基:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤代、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基。在一些方面,R^1是被一、二、三、四、或五个独立地选自C_1-C_3烷基、C_2-C_4炔基、卤代和羟基的取代基取代的萘基。在一些方面,R^1是萘基,其中萘基被一、二、或三个独立地选自C_2-C_4炔基、卤代和羟基的基团取代。

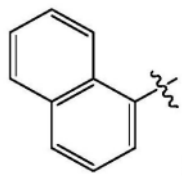
[0068] 在一些方面,R^1是



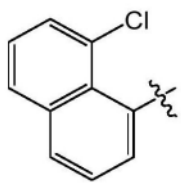
;

其中∿∿表示与母体分子部分的附接点。

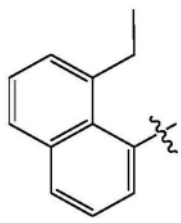
[0069] 在一些方面,R^1是



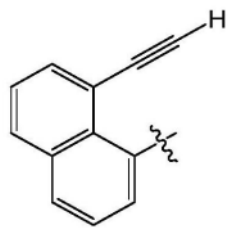
;



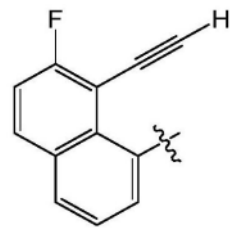
;



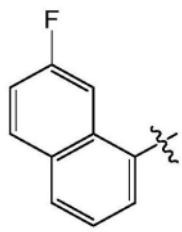
;



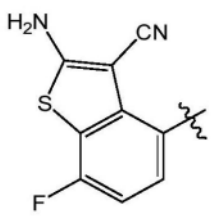
;



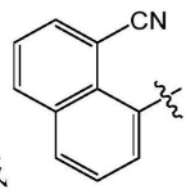
;



;



; 或

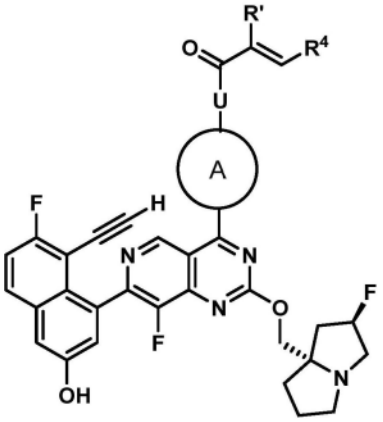


;

其中∿∿表示与母体分子部分的附接点。

[0070] 在一些方面,R'是氟。在一些方面,R'是氯。

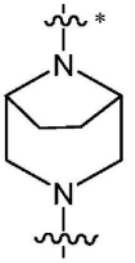
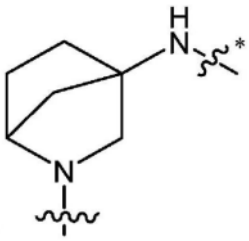
[0071] 在一些方面,本披露提供了一种具有式(IC)的化合物:



(IC);

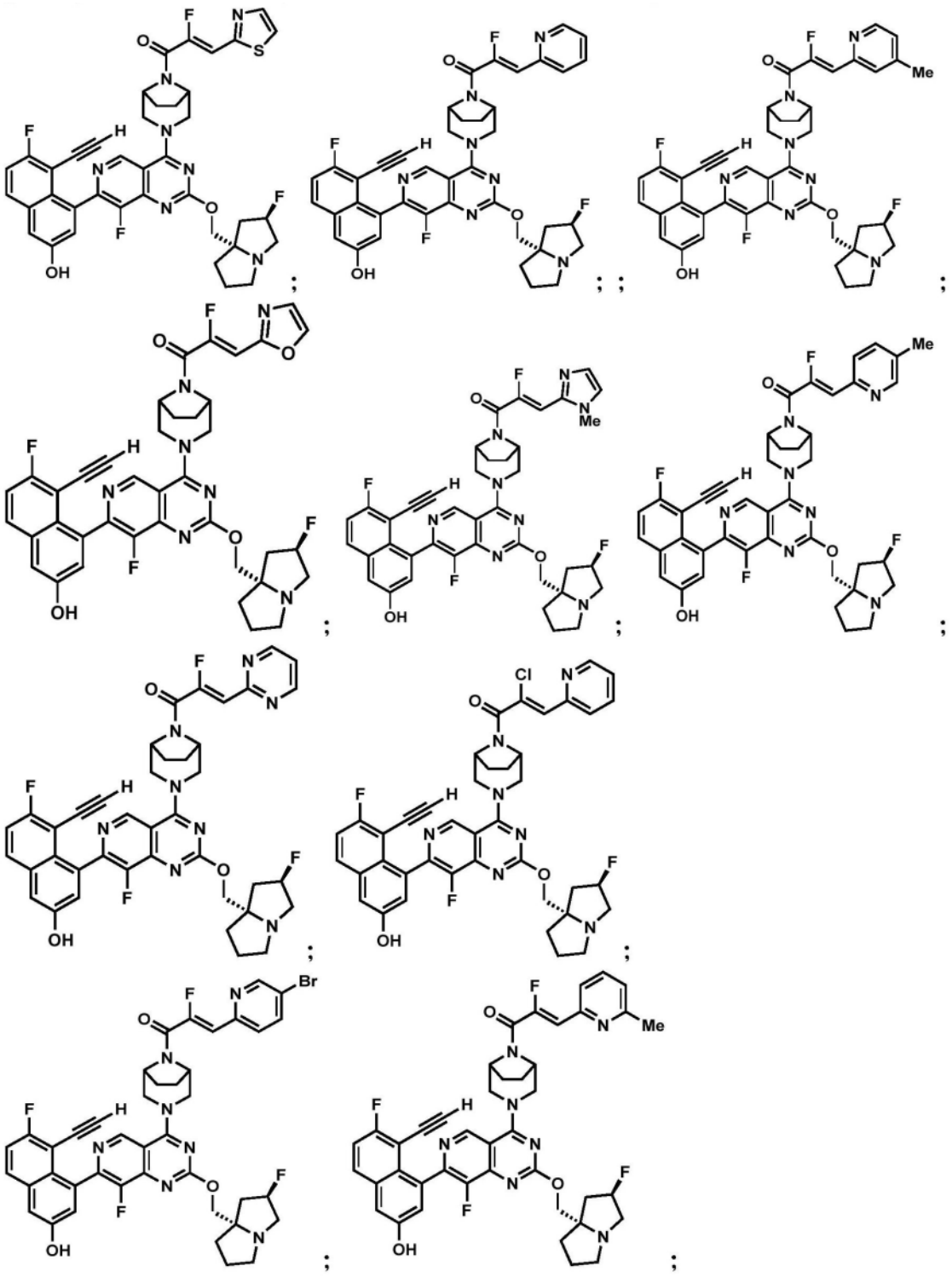
或其药学上可接受的盐,其中:

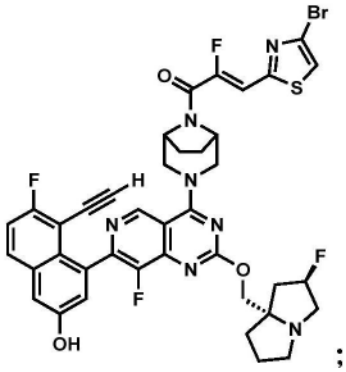
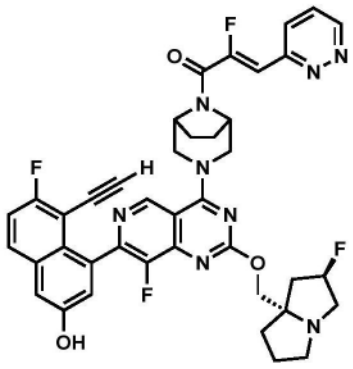
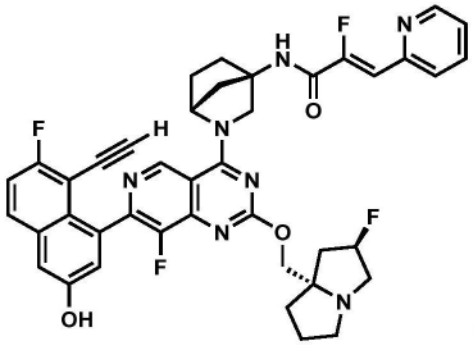
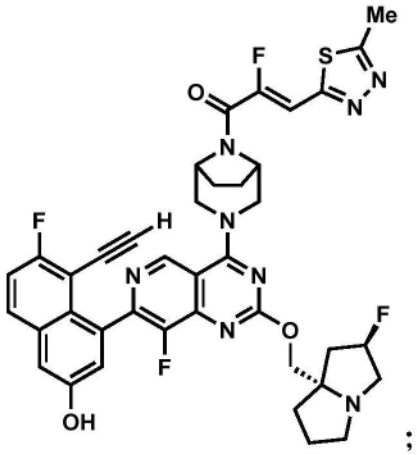
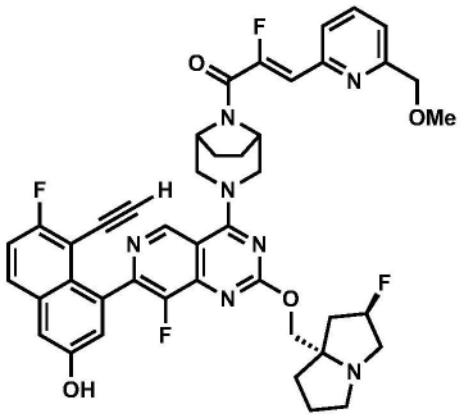
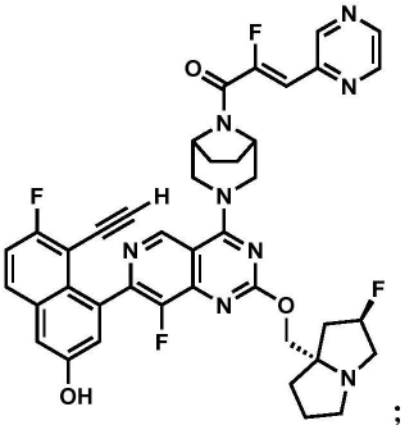
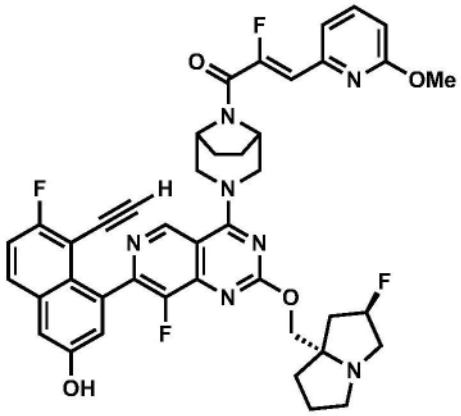
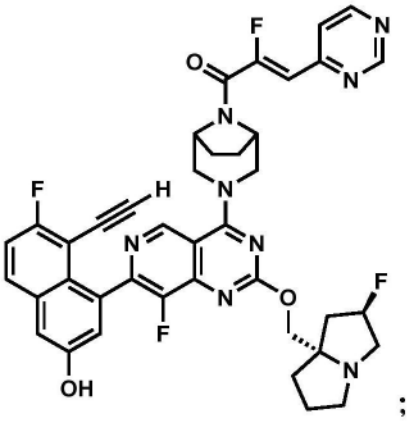
R'是氯或氟;

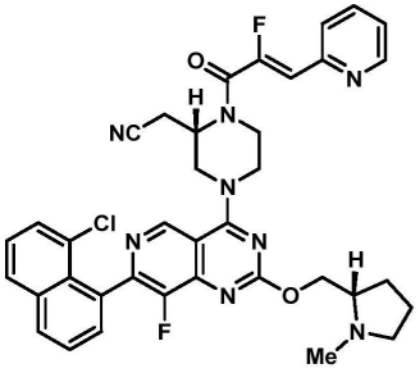
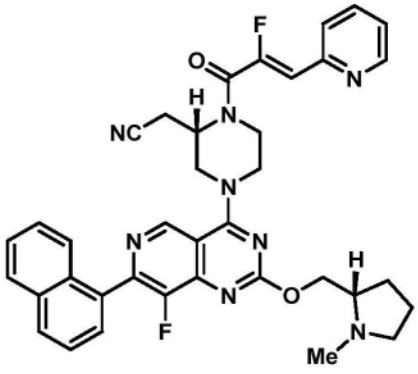
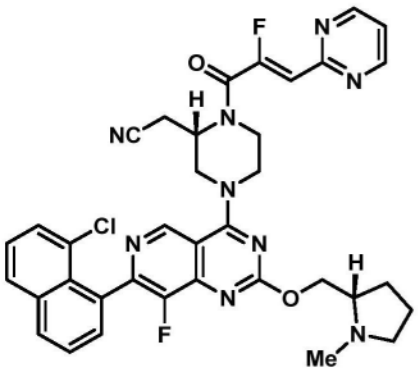
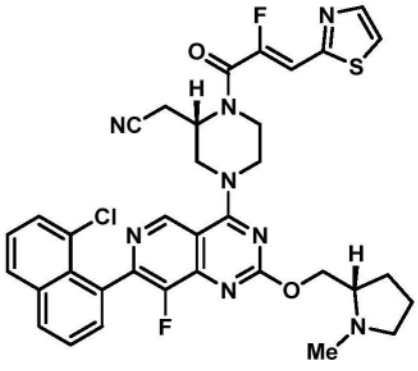
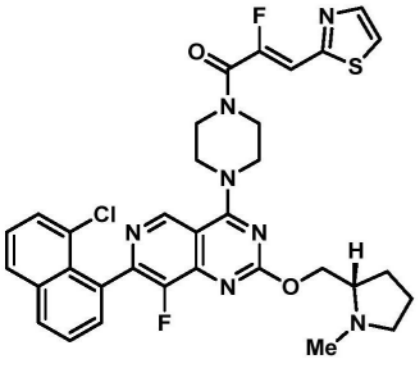
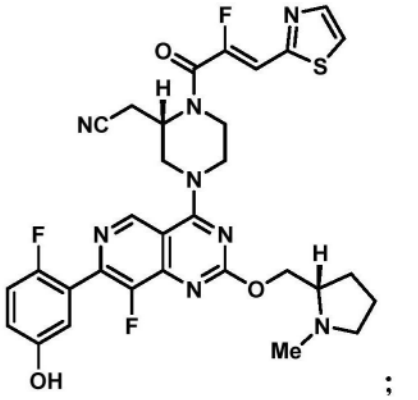
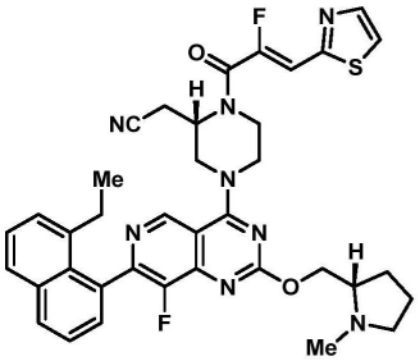
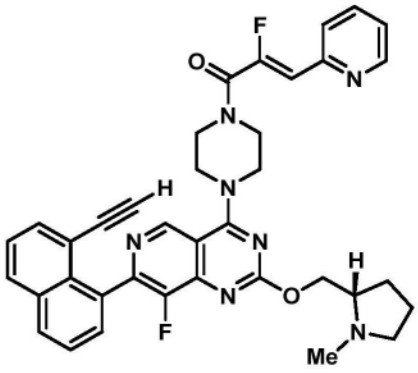
A-U是  ;或  ;

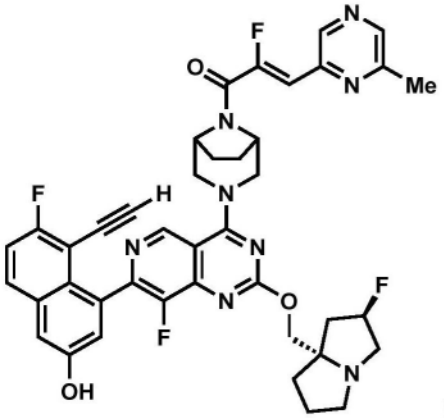
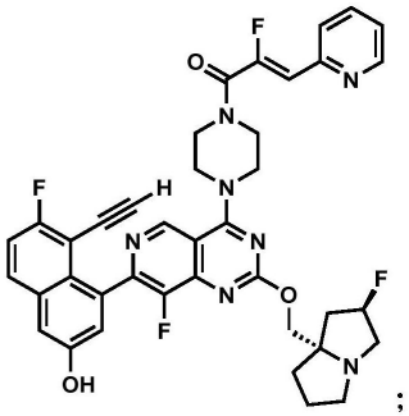
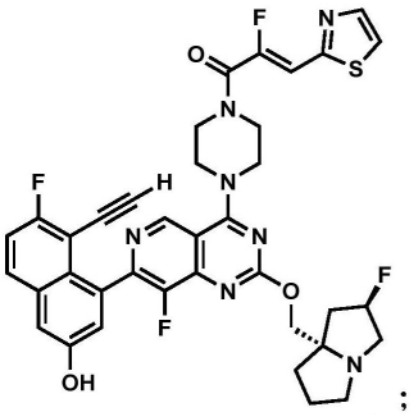
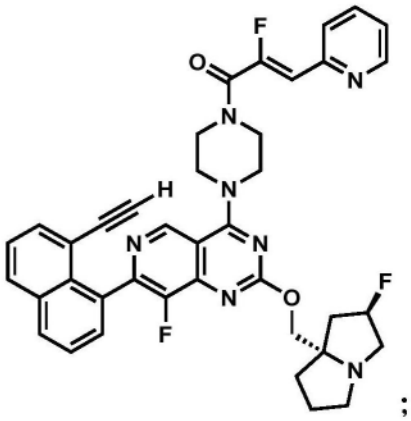
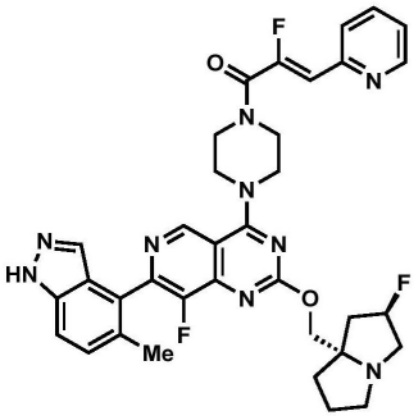
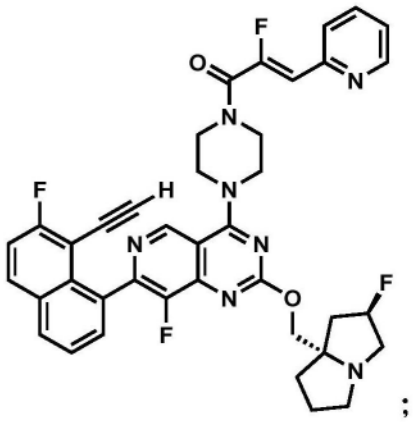
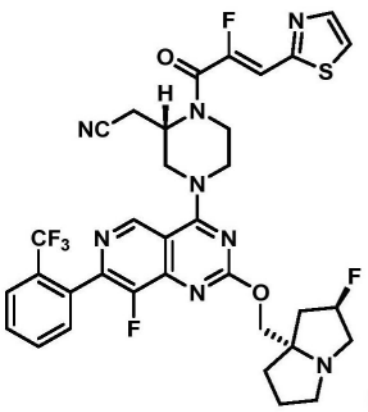
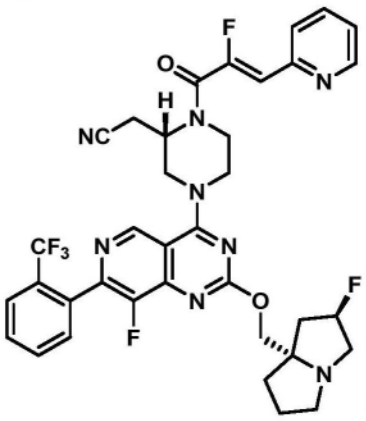
R^4选自咪唑基、噁唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基和噻唑基;其中每个环任选地被卤代或甲基基团取代。

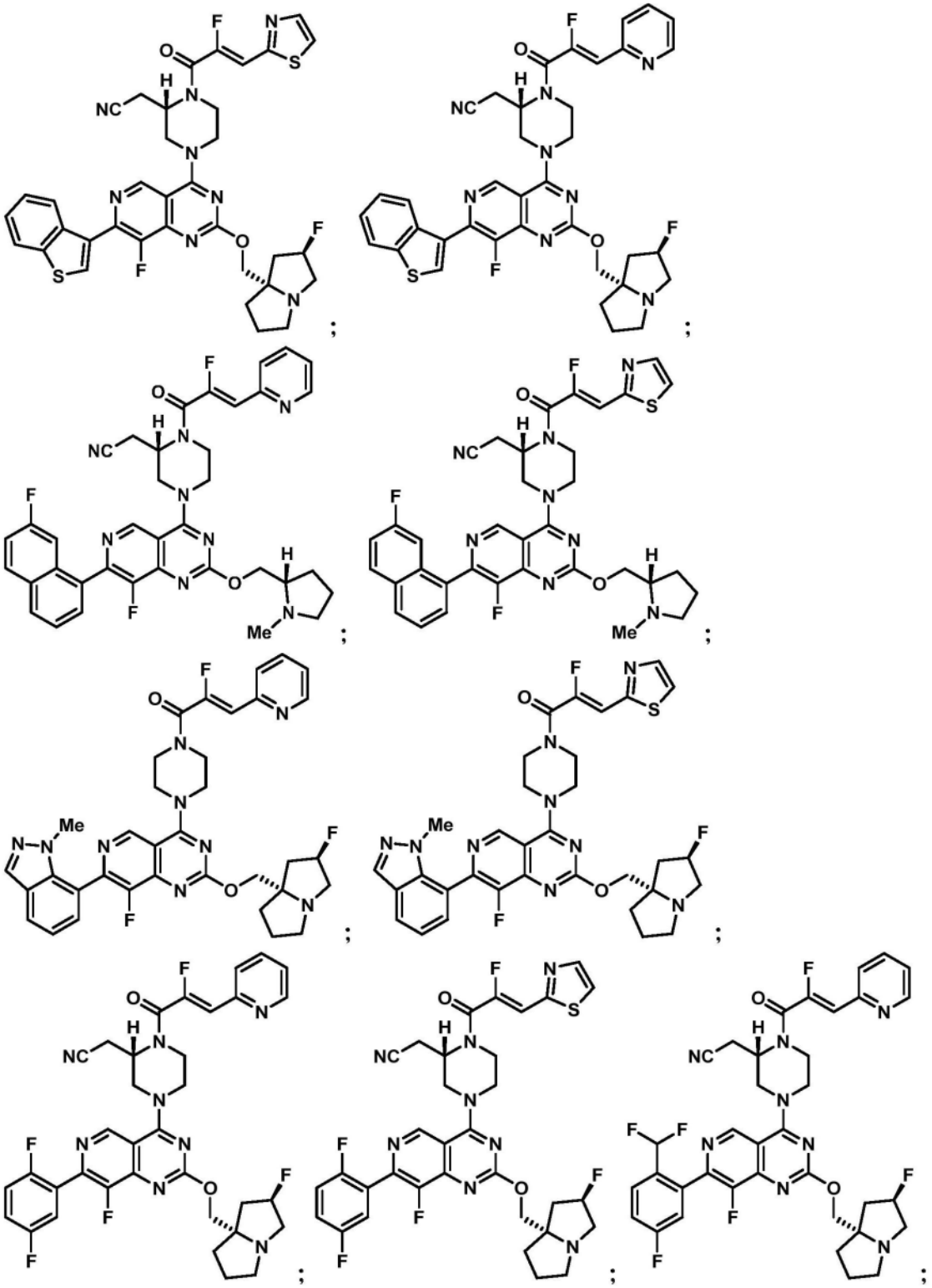
[0072] 在一些方面,本披露提供了一种化合物,其选自

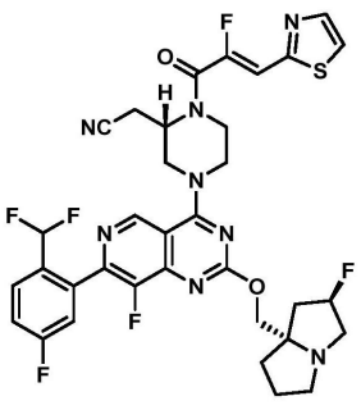
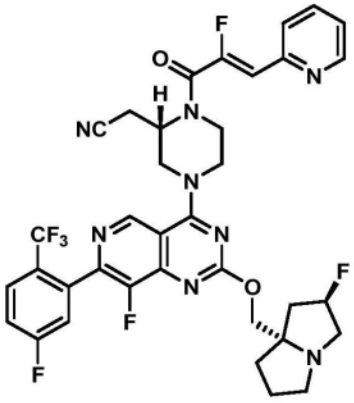
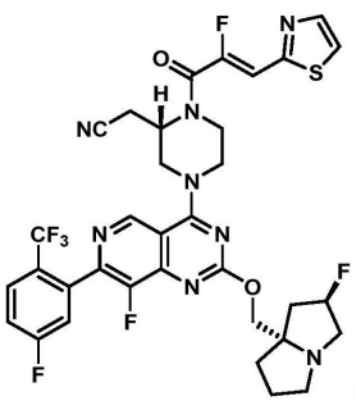
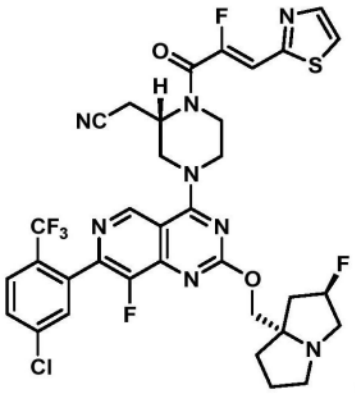
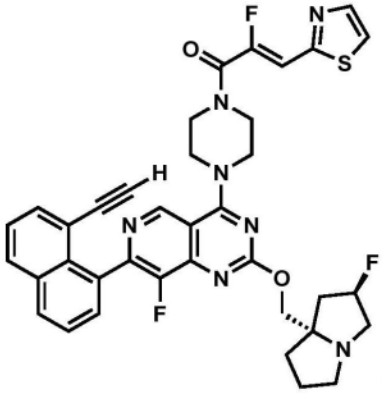
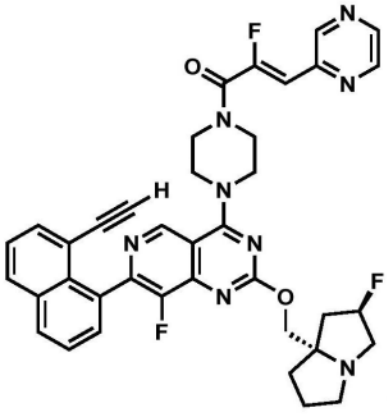
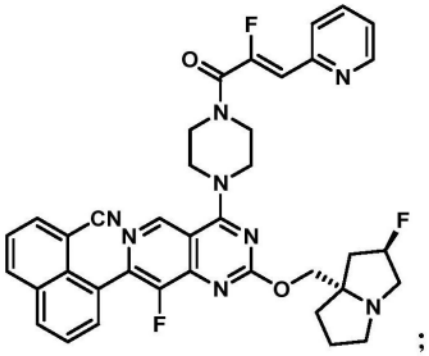
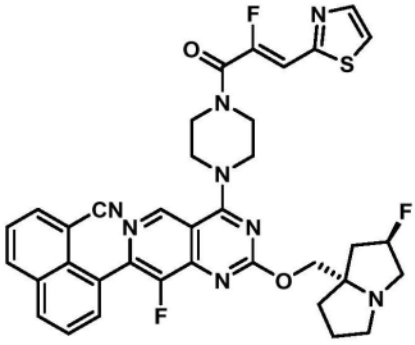
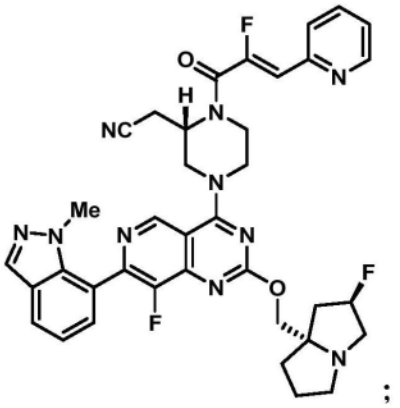


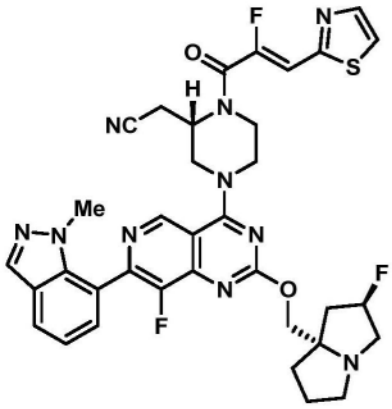
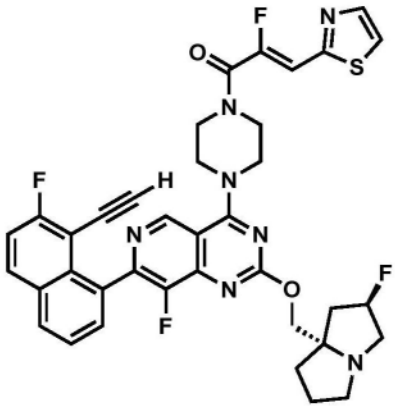
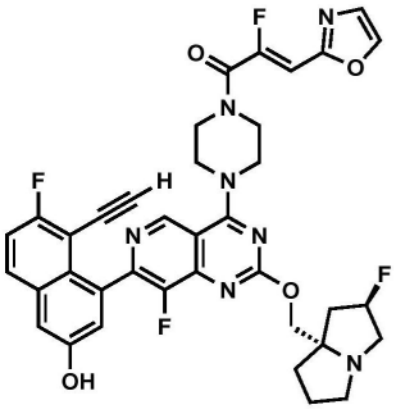
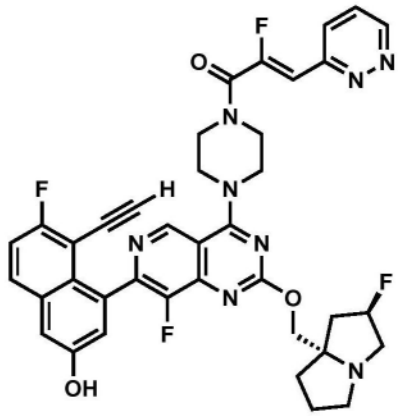
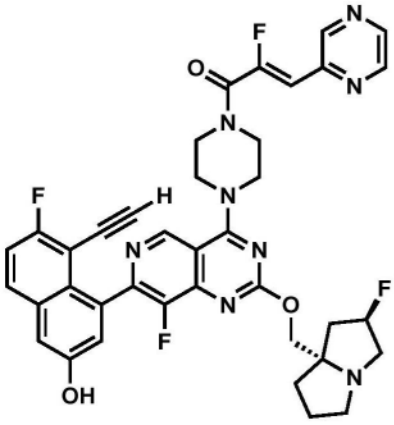
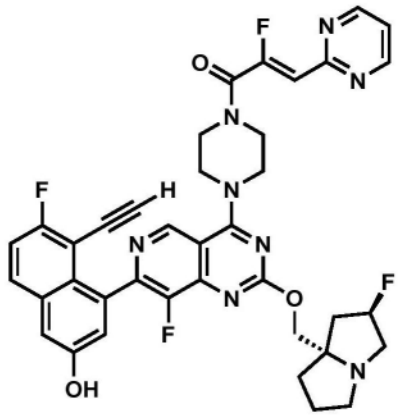
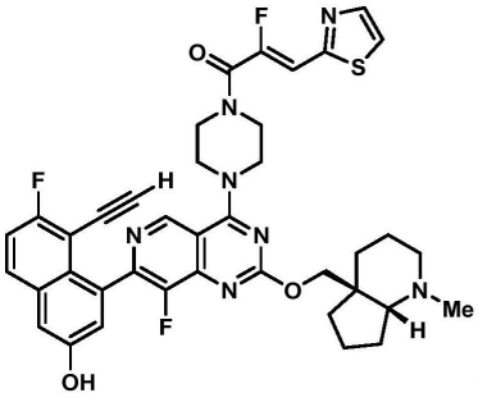
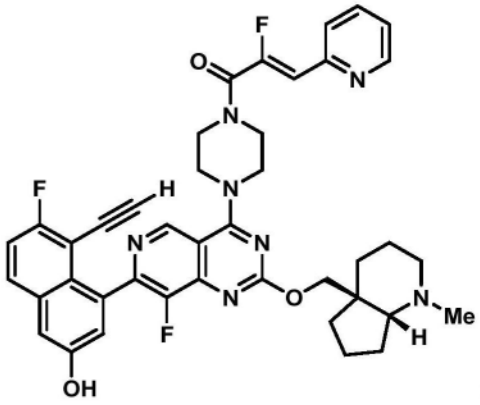

;

;

;
;

;

;

;

;

;

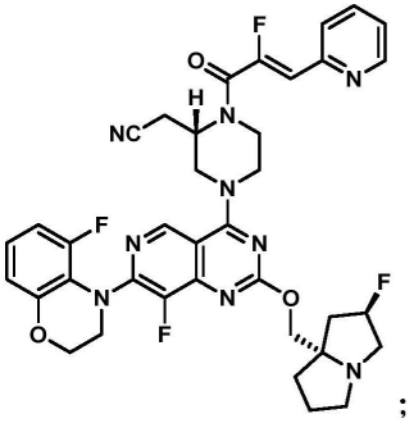
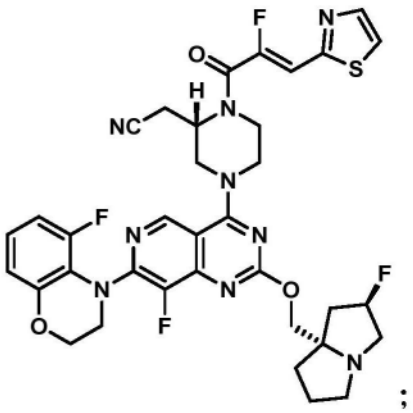
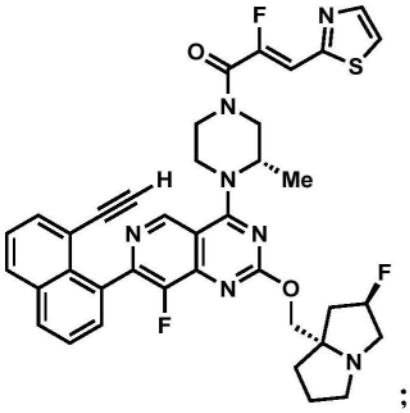
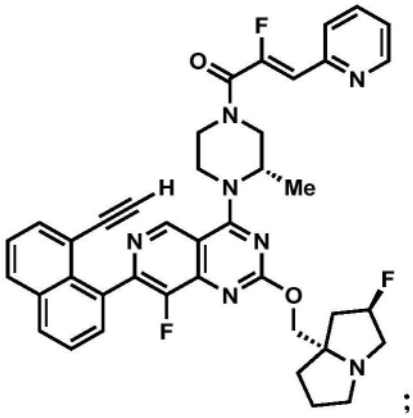
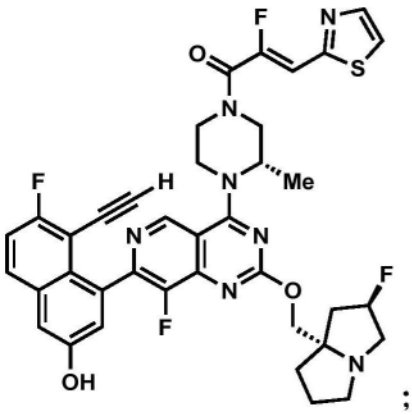
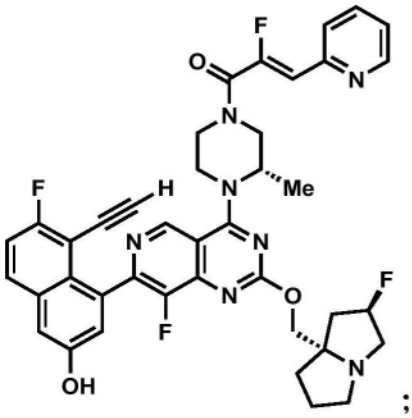
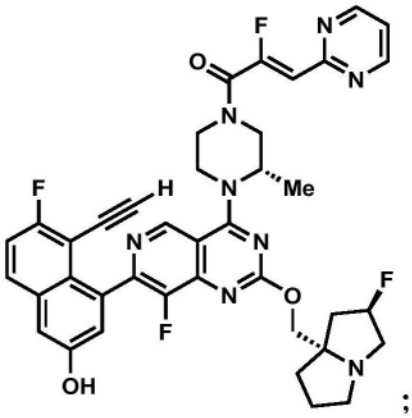

;

;

;

;

;

;

;

;

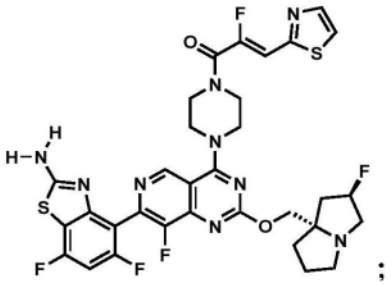

;

;

;

;

;

;

;

;

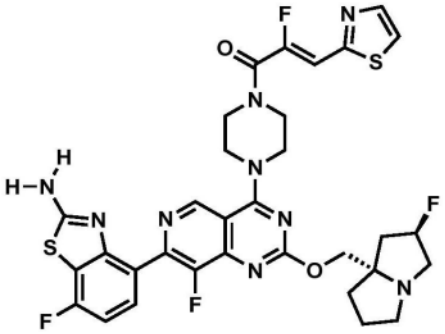


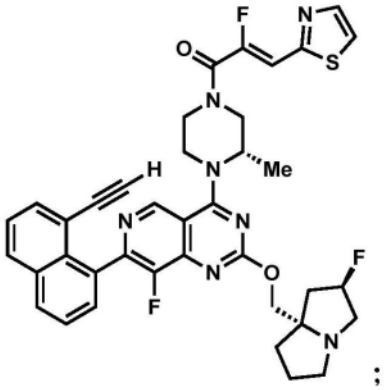

;

;

;

;

;

;

;

;

;

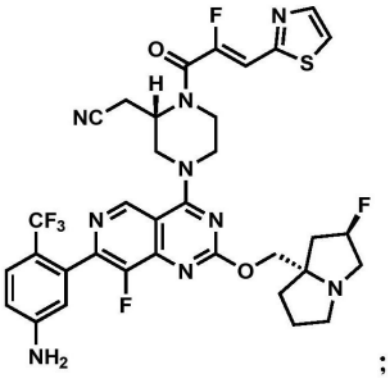

;

;

;

;

;

;

;

;

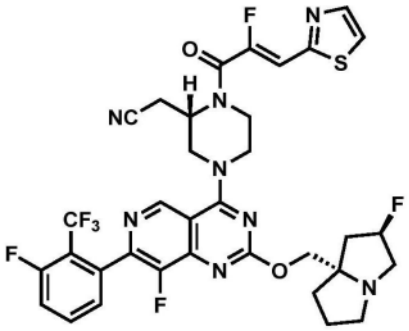

;

;

;

;

;

;

;

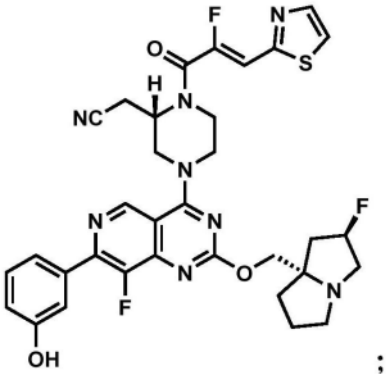

;

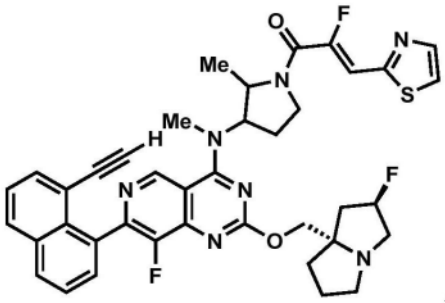

;

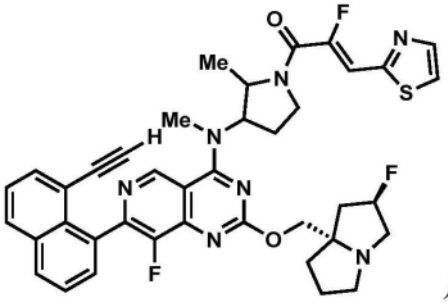

;

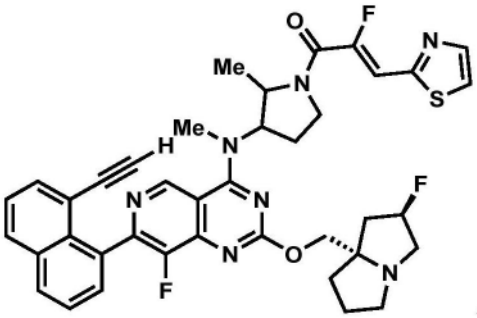

;


;

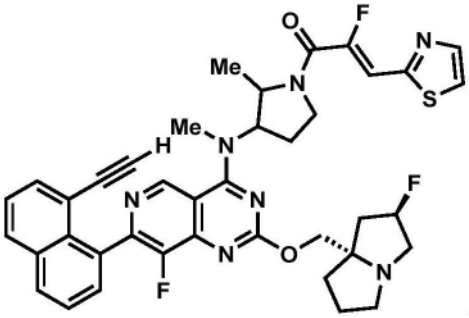

;


反式-异构体 1;

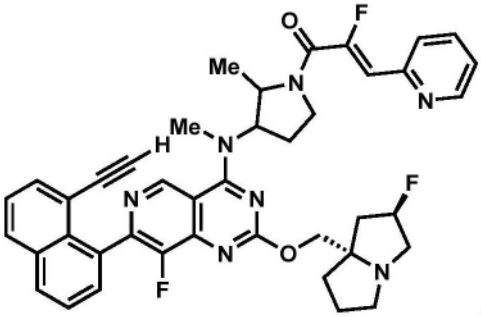

反式-异构体 2;



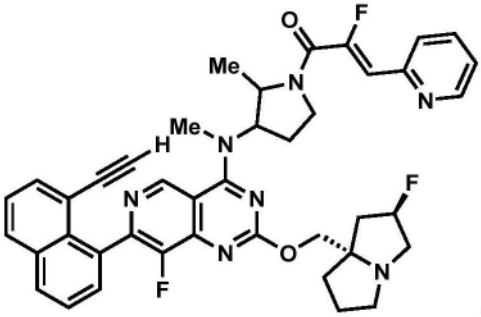
顺式-异构体 1；



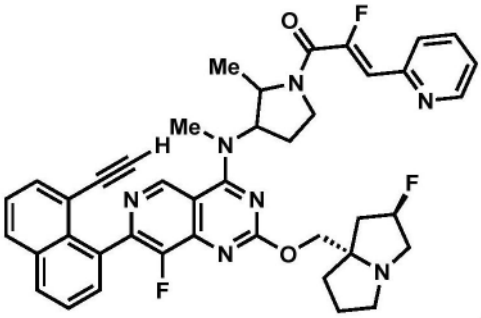
顺式-异构体 2；



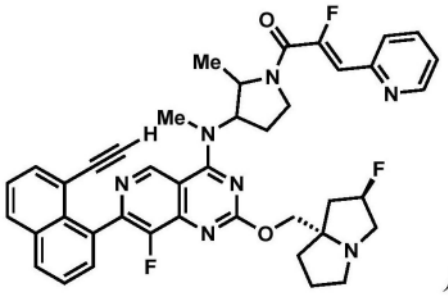
顺式-异构体 1；



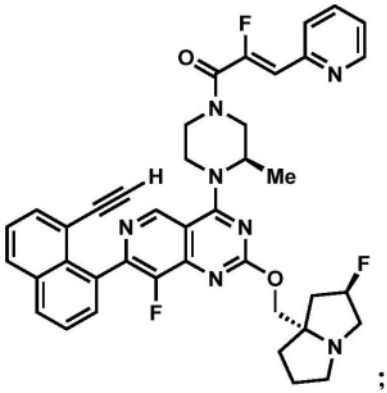
顺式-异构体 2；



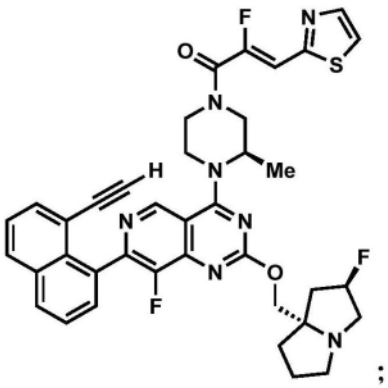
反式-异构体 1 ；



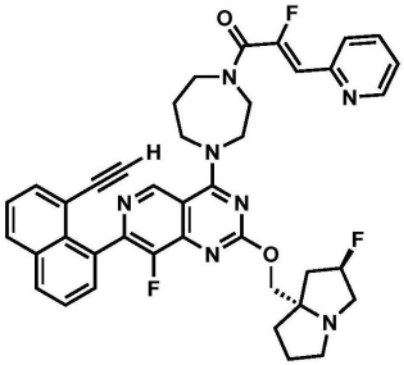
反式-异构体 2;



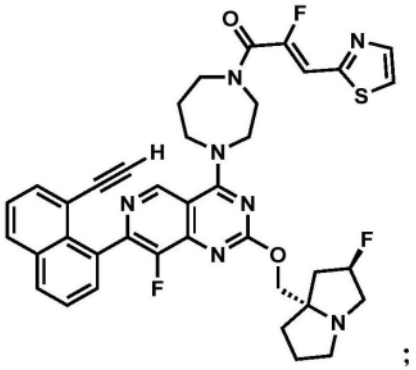
;



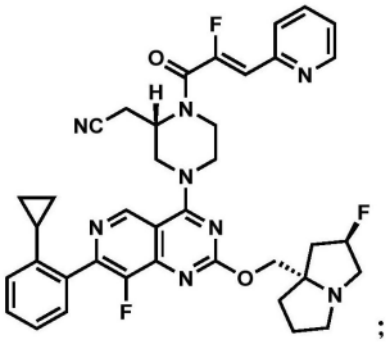
;



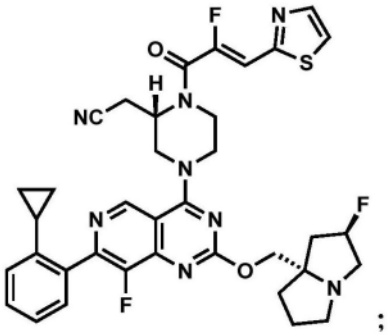
;



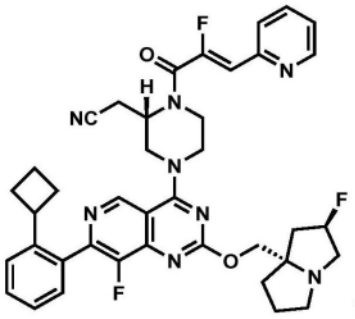
;



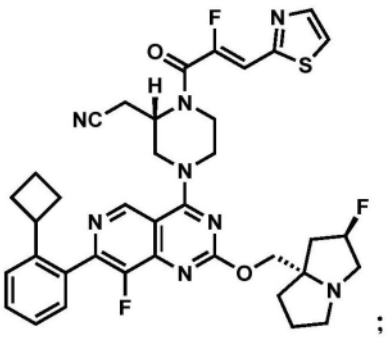
;



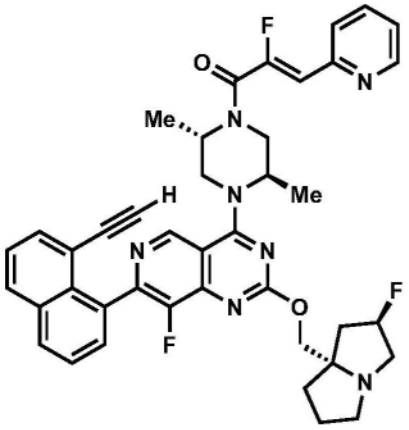
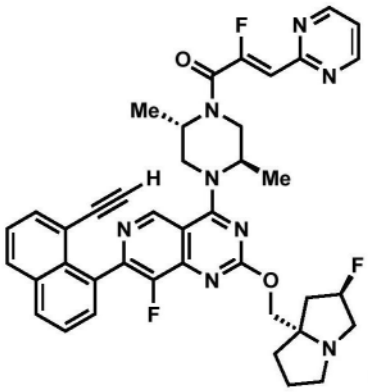
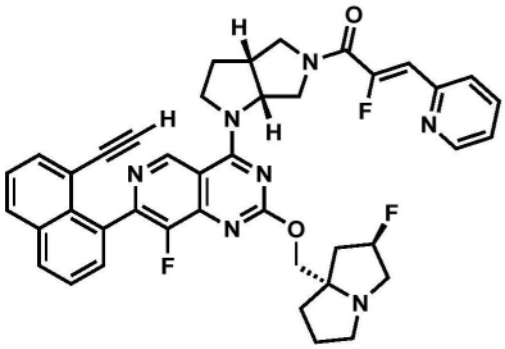
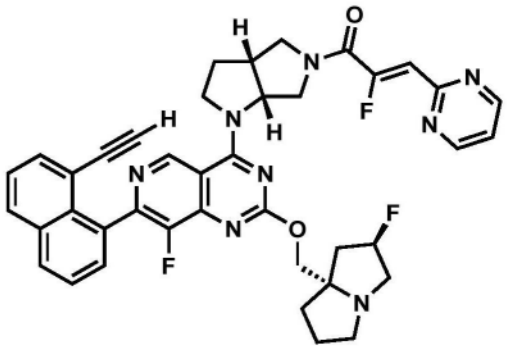
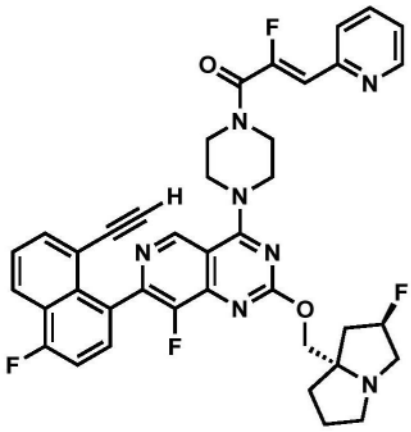
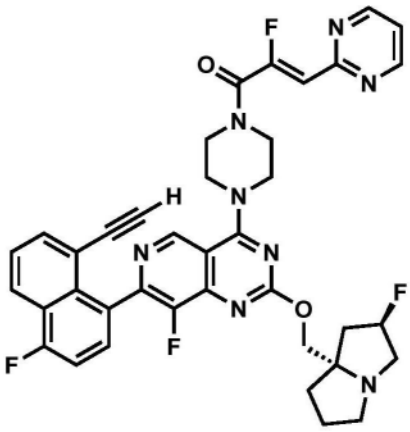
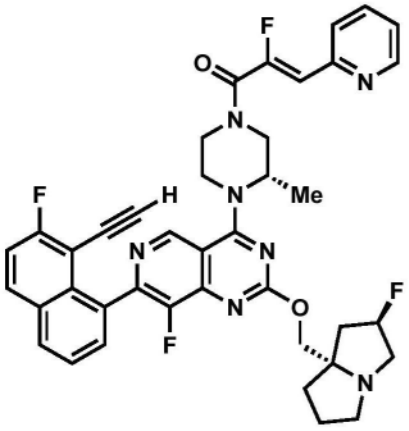
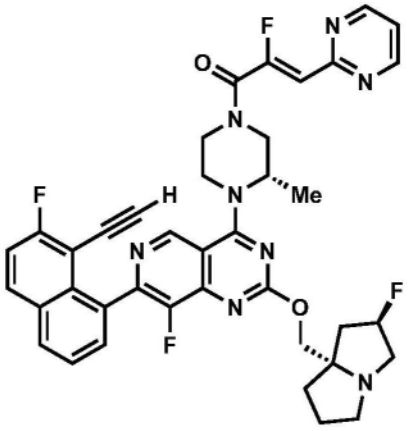
;

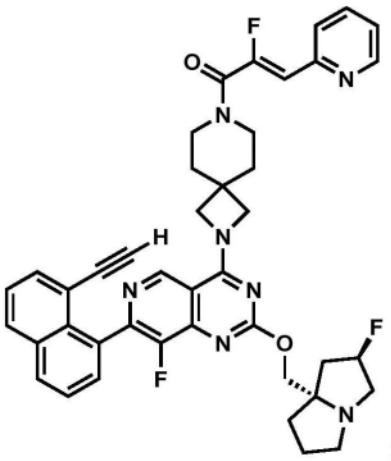
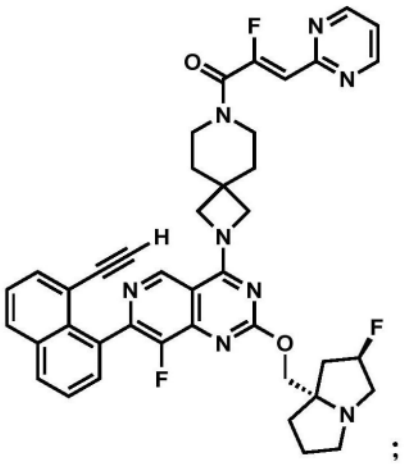
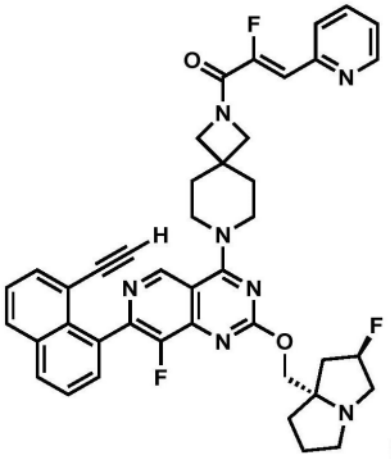
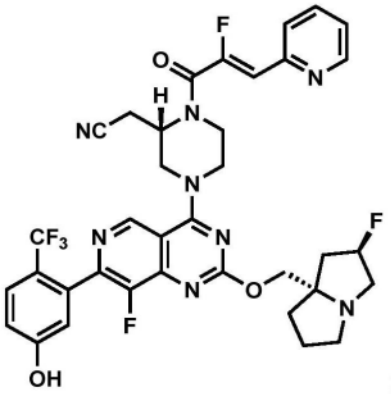
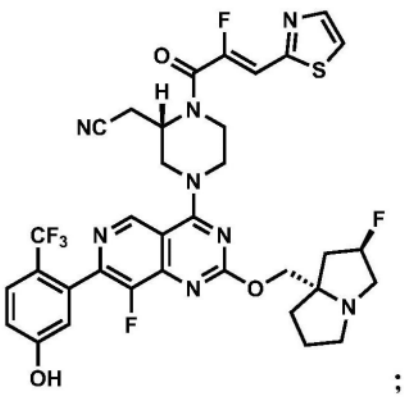
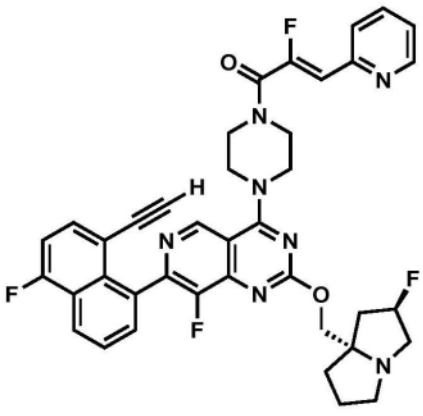
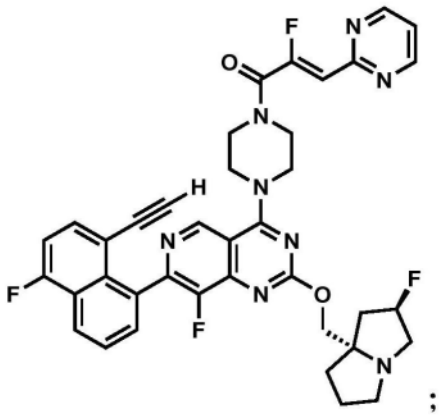


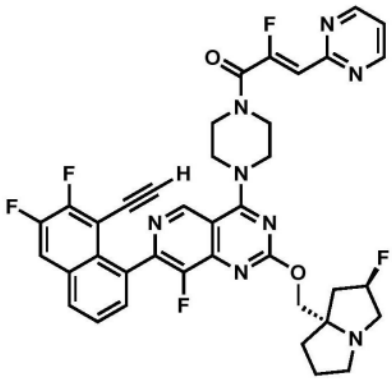
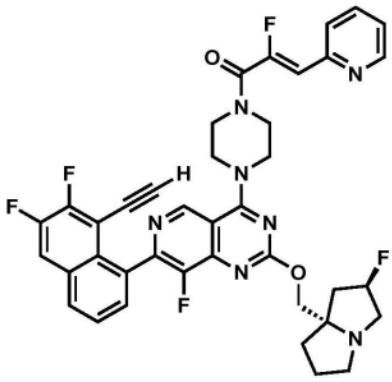
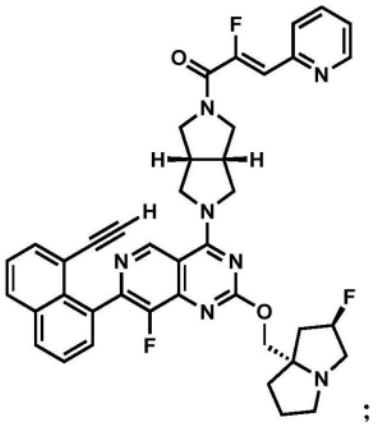
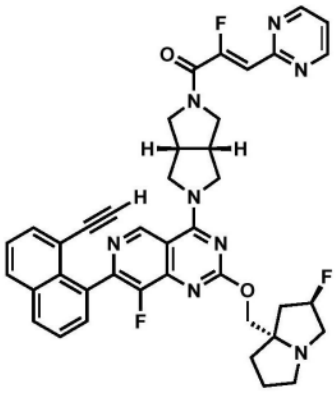
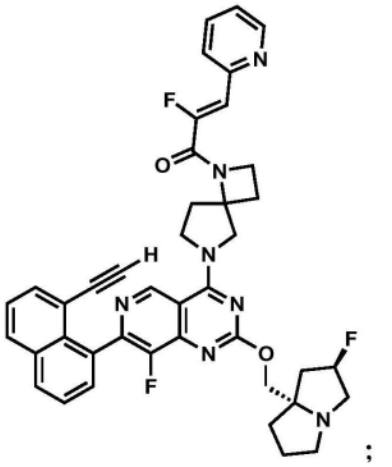
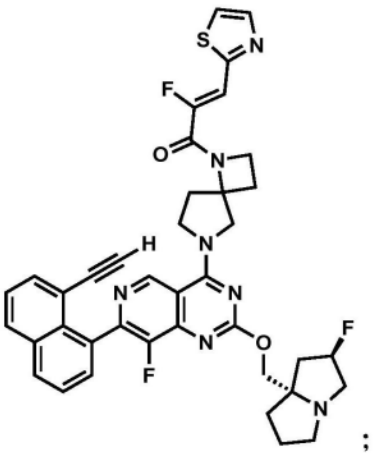
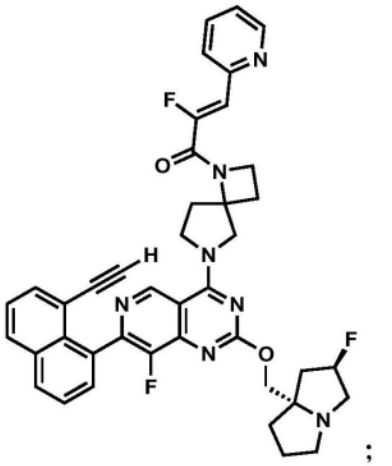
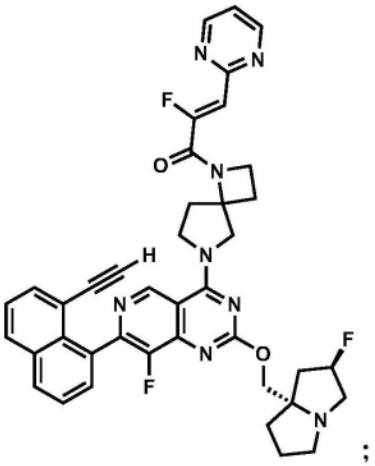
;

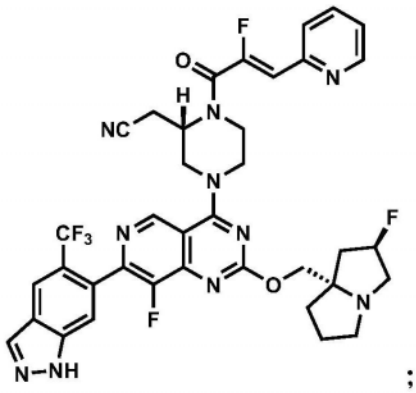
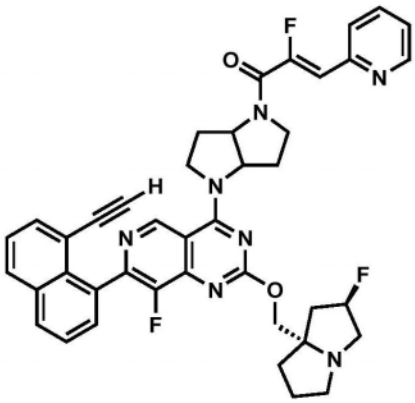
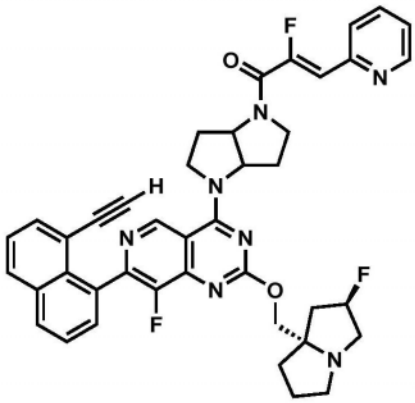
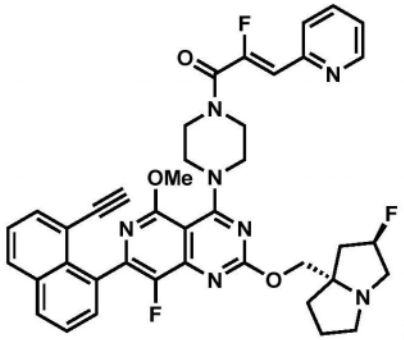
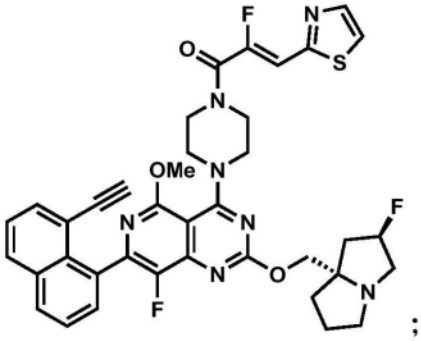
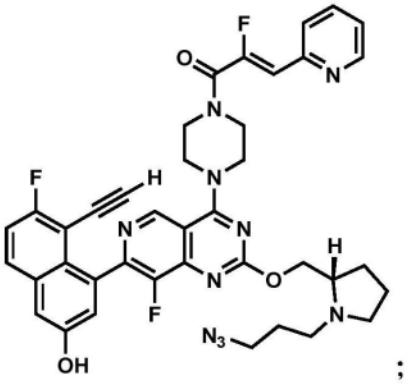
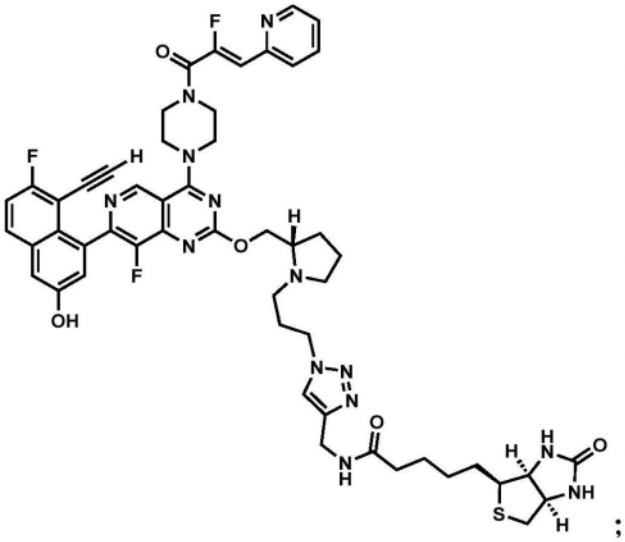


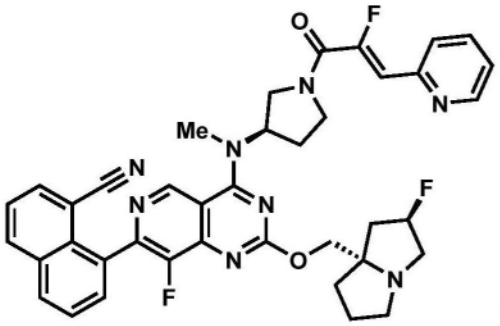
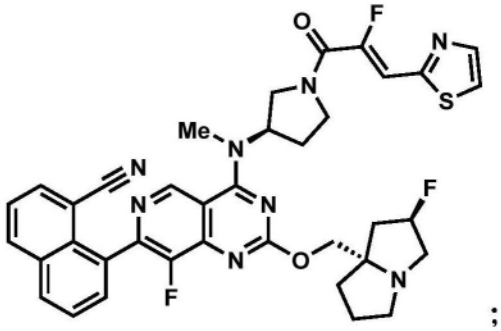
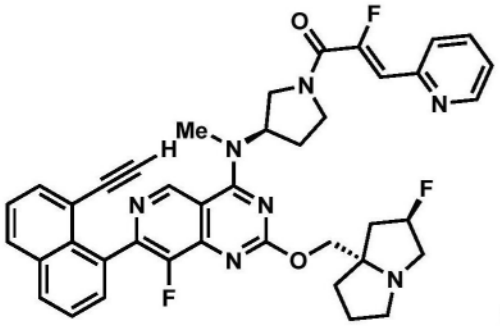
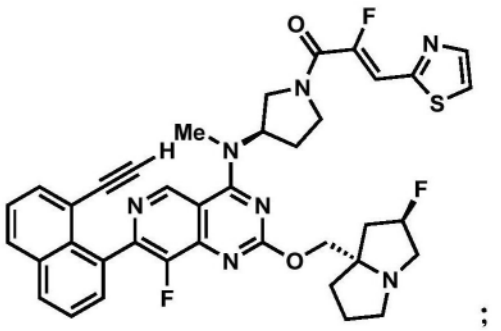
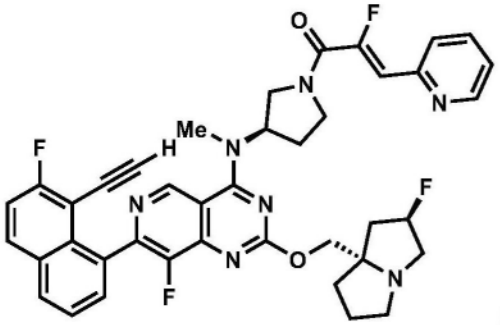
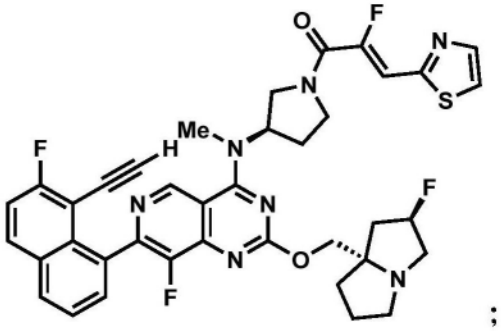
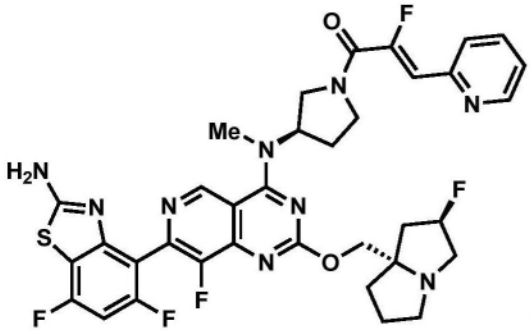
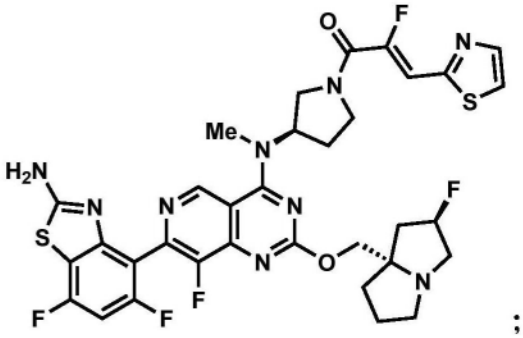
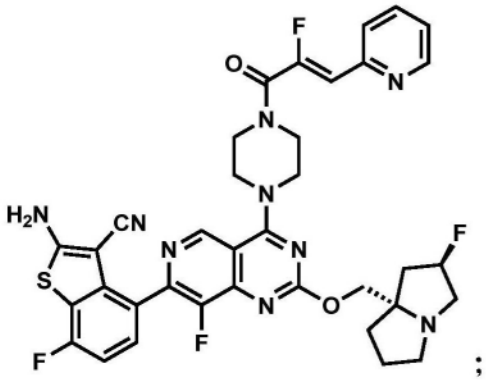
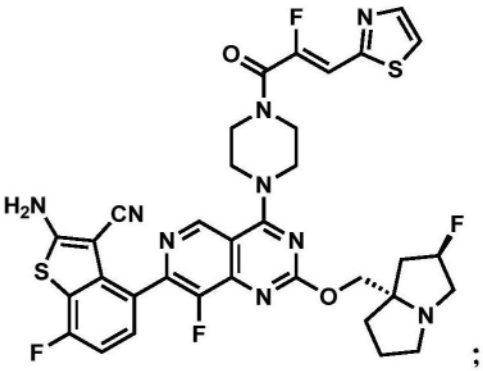
;

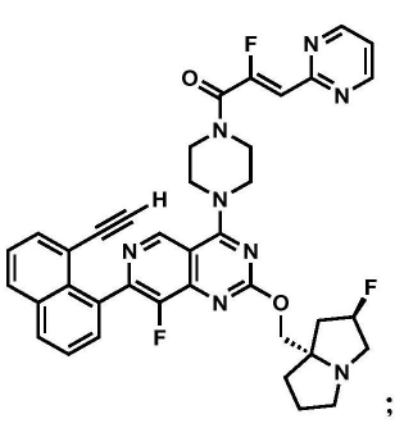
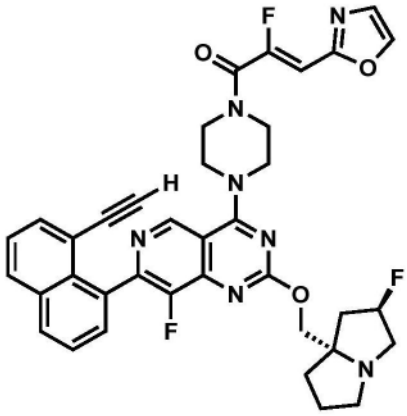
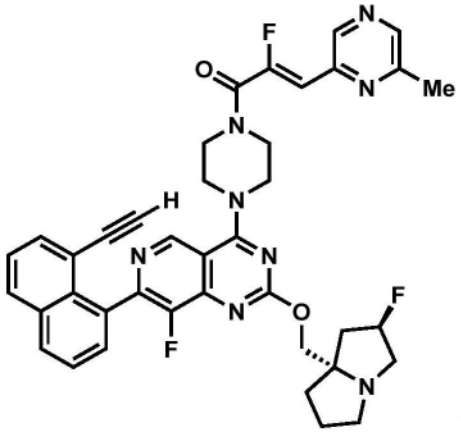
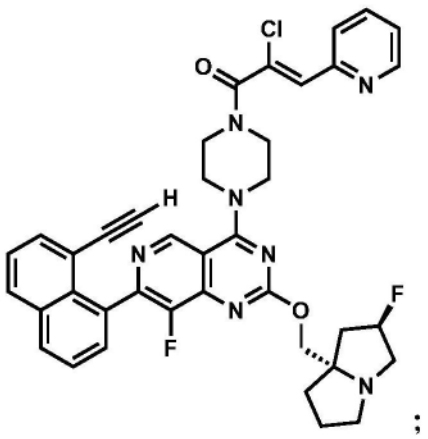
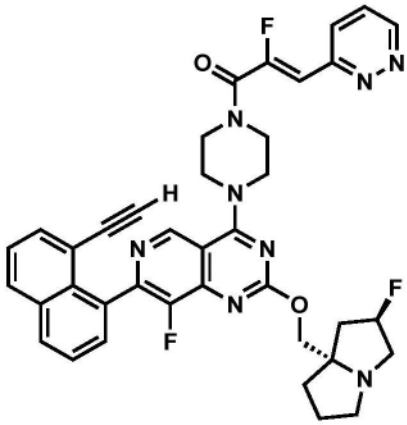
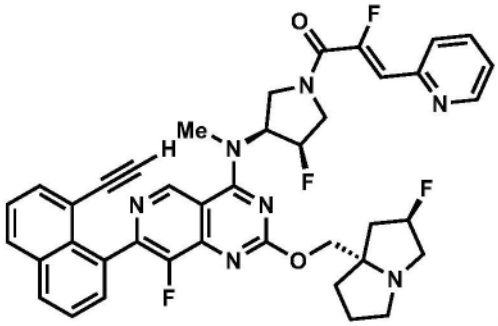
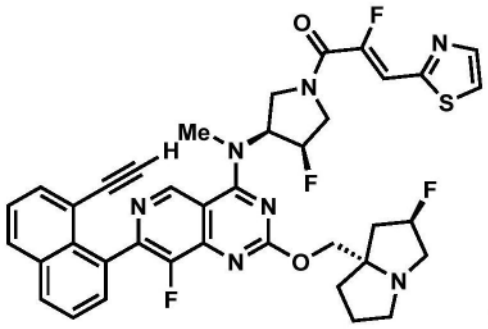
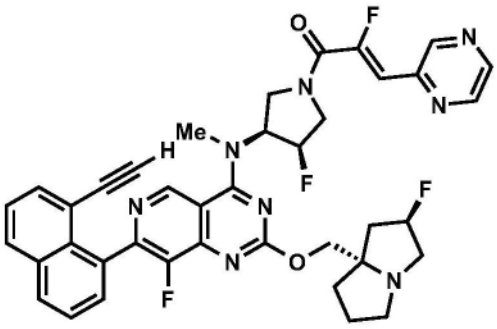

;

;

;

;

;

;

;

;

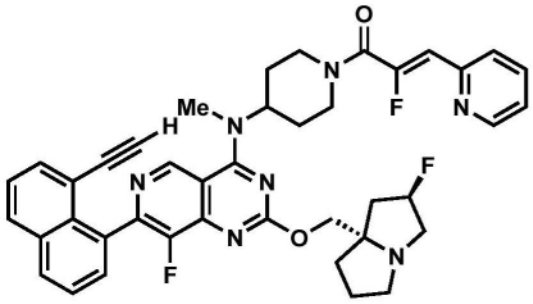
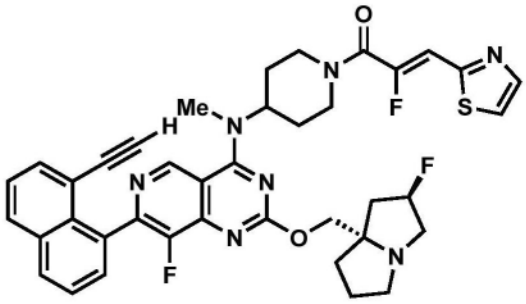
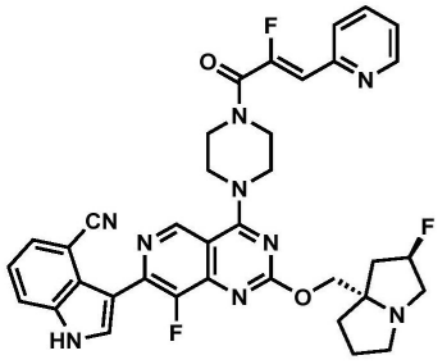
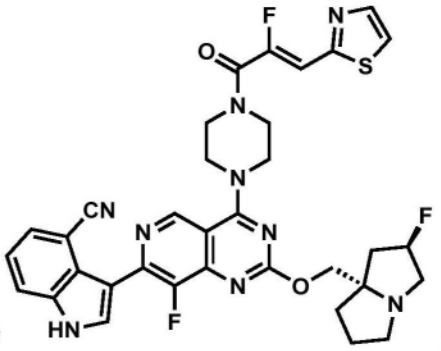

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

；和

；

或其药学上可接受的盐。

[0073] 在一些方面,本披露提供了一种化合物,其选自:

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪(pyrrolizin)-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(5-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氯-3-(嘧啶-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-3-(5-溴吡啶-2-基)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-

8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-3-(4-溴噻唑-2-基)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(哒嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-N-((1R,4R)-2-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-4-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰胺;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(6-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮;

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

2-((S)-4-(8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

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

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

(S,Z)-1-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(2-氟-5-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

(S,Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-2-氟-1-(4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(苯并[b]噻吩-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(苯并[b]噻吩-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(7-氟萘-1-基)-2-

(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(7-氟萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-2-氟-1-(4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-2-氟-1-(4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-4-(7-(2,5-二氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(2,5-二氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(哒嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮;

8-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈;

8-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((2R,7aS)-

2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈;

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(哒嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-

2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(2-氨基-5,7-二氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羟基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮反式-异构体1;

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮反式-异构体2;

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮顺式-异构体;

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-

氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮顺式-异构体2;

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮顺式-异构体1;

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮顺式-异构体2;

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮反式-异构体1;

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮反式-异构体2;

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3R)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3R)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((2S)-4-(7-(2-环丙基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((2S)-4-(7-(2-环丙基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((2S)-4-(7-(2-环丁基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((2S)-4-(7-(2-环丁基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌

嗪-2-基)乙腈;

(Z)-1-((2S,5R)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3R)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3aR,6aR)-1-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3aR,6aR)-1-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-4-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-4-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(2-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(2-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(7-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-羟基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-羟基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙

烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-5-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-5-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-6,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-6,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3aR,6aS)-5-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3aR,6aS)-5-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(6-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

(Z)-1-(6-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(6-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(6-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)-2-氟-

3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(S,Z)-1-(4-(2-((1-(3-叠氮基丙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

N-((1-(3-((S)-2-(((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰胺;

8-(8-氟-4-(((R)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈;

8-(8-氟-4-(((R)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈;

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

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3R)-3-((7-(2-氨基-5,7-二氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(5,7-二氟-4-(8-氟-4-(((R)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯;

2-氨基-7-氟-4-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-

2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈;

2-氨基-7-氟-4-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-2-氯-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(哒嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3S,4R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3S,4R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3S,4R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

3-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1H-吲哚-4-甲腈;以及

3-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((2R,7aS)-

2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1H-吲哚-4-甲腈;或其药学上可接受的盐。

[0074] 在一些方面,本披露提供了前述方面中任一项的化合物的阻转异构体。在某些方面,化合物是如本文所描述的稳定的阻转异构体。

[0075] 在一些方面,本披露提供了一种药物组合物,其包含前述方面中任一项的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0076] 在一些方面,本披露提供了一种口服剂型,其包含前述方面中任一项的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0077] 在一些方面,本披露提供了一种在有需要的受试者中治疗表达KRAS G12C、G12D和/或G12V突变的癌症的方法,该方法包括向受试者施用前述方面中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0078] 在一些方面,本披露提供了一种在有需要的受试者中治疗表达KRAS G12C突变的癌症的方法,该方法包括向受试者施用前述方面中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0079] 在一些方面,本披露提供了一种用于在有需要的受试者中治疗对KRAS G12C抑制敏感的癌症的方法,该方法包括向受试者施用前述方面中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0080] 在一些方面,本披露提供了一种用于在有需要的受试者中治疗癌症的方法,该方法包括向受试者施用前述方面中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中癌症是肺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、膀胱癌、宫颈癌、卵巢癌、胃癌或子宫癌。

[0081] 在一些方面,本披露提供了一种用于在有需要的受试者中治疗癌症的方法,该方法包括向受试者施用前述方面中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中癌症是非小细胞肺癌。

[0082] 在该方法的一些方面,化合物是前述方面中任一项的化合物的阻转异构体。在某些方面,化合物是如本文所描述的稳定的阻转异构体。

[0083] 在另一方面,本披露提供了一种用于抑制细胞中的KRAS G12C活性的方法,其包括使细胞与治疗有效量的如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物接触。在一个方面,接触是体外的。在一个方面,接触是体内的。

[0084] 在一些方面,本披露提供了一种体外或体内抑制细胞增殖的方法,该方法包括使细胞与治疗有效量的如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物接触。

[0085] 在另一方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在KRAS G12C的抑制中使用。

[0086] 在另一方面,本披露提供了一种如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物,用于在与KRAS G12C相关的疾病或障碍的治疗中使用。

[0087] 在另一方面,本披露提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗癌症的药物中的用途。在一些方面,癌症是肺癌。在一些方面,癌症是非小细胞肺癌。

[0088] 在另一方面,本披露提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接

受的盐在制造用于抑制KRAS G12C的活性的药物中的用途。

[0089] 在另一方面,本披露提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗与KRAS G12C相关的疾病或障碍的药物中的用途。

具体实施方式

[0090] 除非另有说明,否则假设具有未满足价的任何原子具有足以满足价的氢原子。

[0091] 除非上下文另外指出,否则单数形式“一个/种(a/an)”和“该(the)”包括复数个参考物。

[0092] 如本文所用,术语“或”是逻辑析取(即,和/或)并不指示互斥析取,除非如用术语“或者”、“除非”、“可替代地”和类似作用的词语明确指示。

[0093] 如本文所用,短语“或其药学上可接受的盐”是指至少一种化合物、或化合物的至少一种盐、或其组合。例如,“具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐”包括但不限于具有式(I)的化合物、两种具有式(I)的化合物、具有式(I)的化合物的药学上可接受的盐、具有式(I)的化合物和一种或多种具有式(I)的化合物的药学上可接受的盐以及两种或更多种具有式(I)的化合物的药学上可接受的盐。

[0094] 如本文所用,术语“C_2-C_4烯基”是指衍生自含有从二至四个碳原子和一个双键的直链或支链烃的基团。

[0095] 如本文所用,术语“C_1-C_3烷氧基”是指通过氧原子附接至母体分子部分的C_1-C_3烷基基团。

[0096] 如本文所用,术语“C_1-C_3烷氧基C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的C_1-C_3烷氧基基团。

[0097] 如本文所用,术语“C_1-C_3烷氧基羰基”是指通过羰基基团附接至母体分子部分的C_1-C_3烷氧基基团。

[0098] 如本文所用,术语“C_1-C_3烷基”是指衍生自含有从一至三个碳原子的直链或支链饱和烃的基团。

[0099] 如本文所用,术语“C_1-C_3烷基羰基”是指通过羰基基团附接至母体分子部分的C_1-C_3烷基基团。

[0100] 如本文所用,术语“C_2-C_4炔基”是指衍生自含有从二至四个碳原子和一个三键的直链或支链烃的基团。

[0101] 如本文所用,术语“氨基”是指-NH_2。

[0102] 如本文所用,术语“氨基C_1-C_3烷基”是指通过C_1-C_3烷基基团附接至母体分子部分的氨基基团。

[0103] 如本文所用,术语“芳基”是指苯基基团或其中的一个或两个环是苯基基团的二环稠合环系统。二环稠合环系统由与四至六元芳族或非芳族碳环稠合的苯基基团组成。本披露的芳基基团可以通过该基团中的任何可取代的碳原子与母体分子部分附接。芳基基团的代表性实例包括但不限于茚满基、茚基、萘基、苯基和四氢萘基。

[0104] 如本文所用,术语“芳基C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的芳基基团。

[0105] 如本文所用,术语“叠氮基”是指-N_3。

[0106] 如本文所用,术语“叠氮基C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的叠氮基基团。

[0107] 如本文所用,术语“羧基”是指-CO_2H。

[0108] 如本文所用,术语“羧基C_1-C_6烷基”是指被一、二、或三个羧基基团取代的C_1-C_6烷基基团。

[0109] 如本文所用,术语“C(O)-C_1-C_6烷基杂芳基”是指通过羰基基团附接至母体分子部分的杂芳基C_1-C_6烷基基团。

[0110] 如本文所用,术语“氰基”是指-CN。

[0111] 如本文所用,术语“C_3-C_4环烷基”是指具有三或四个碳原子和零个杂原子的饱和单环烃环系统。

[0112] 如本文所用,术语“C_3-C_6环烷基”是指具有三至六个碳原子和零个杂原子的饱和单环烃环系统。

[0113] 如本文所用,术语“C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的C_3-C_6环烷基。

[0114] 如本文所用,术语“二(C_1-C_6烷基)氨基”是指-$NR^zR^{z'}$,其中R^z和$R^{z'}$是相同或不同的C_1-C_6烷基基团。

[0115] 如本文所用,术语“二(C_1-C_3烷基)氨基C_2-C_6烷基”是指-(C_2-C_6烷基)$NR^zR^{z'}$,其中R^z和$R^{z'}$是相同或不同的C_1-C_6烷基基团。

[0116] 如本文所用,术语“卤代”和“卤素”是指F、Cl、Br、或I。

[0117] 如本文所用,术语“卤代C_1-C_3烷氧基”是指被一、二、或三个卤素原子取代的C_1-C_3烷氧基基团。

[0118] 如本文所用,术语“卤代C_1-C_3烷基”是指被一、二、或三个卤素原子取代的C_1-C_3烷基基团。

[0119] 如本文所用,术语“卤代C_1-C_6烷基”是指被一至六个卤素原子取代的C_1-C_6烷基基团。

[0120] 如本文所用,术语“杂芳基”是指芳族五元或六元环,其中至少一个原子选自N、O和S,并且其余原子是碳。术语“杂芳基”还包括:二环系统,其中杂芳基环与含有零个、一个或两个选自N、O和S的另外的杂原子的四至六元芳族环或非芳族环稠合;以及三环系统,其中二环系统与含有零个、一个或两个选自N、O和S的另外的杂原子的四至六元芳族环或非芳族环稠合。杂芳基基团通过该基团中的任何可取代的碳或氮原子与母体分子部分附接。杂芳基基团的代表性实例包括但不限于咯嗪、苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑、苯并噁二唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、异噁唑基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、噁二唑基、噁唑基、嘌呤、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、喹啉基、噻唑基、噻吩并吡啶基、噻吩基、三唑基、噻二唑基和三嗪基。

[0121] 在其中术语“杂芳基”包括双环系统的那些方面,具有至少一个选自N、O和S的原子的芳族五元或六元环稠合至含有零、一、或两个选自N、O和S的另外的杂原子的四元至六元芳族或非芳族环。在其中术语“杂芳基”包括三环系统的那些方面,前一句中所定义的双环系统稠合至含有零、一、或两个选自N、O和S的另外的杂原子的四元至六元芳族或非芳族环。

[0122] 如本文所用,术语“杂芳基C_1-C_3烷基”是指通过C_1-C_3烷基基团附接至母体分子部

分的杂芳基基团。

[0123] 如本文所用,术语“杂芳基C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的杂芳基基团。

[0124] 如本文所用,术语“杂环基”是指含有一、二、或三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的五元、六元、七元、八元、九元、十元、十一元、或十二元饱和或部分地不饱和的环。术语“杂环基”还包括其中杂环基环与一、二、或三个四元至六元芳族或非芳族碳环或单环杂环基基团稠合的基团。术语“杂环基”还包括如以上所描述的单环或多环杂环基基团,其进一步被一个或多个通过螺碳与杂环基基团附接的螺环基团取代。杂环基的实例包括但不限于二氢-1'H,3'H,5'H-二螺[环丙烷-1,2'-吡咯里嗪-6',1"-环丙烷]、六氢-2H-1,4-二氧杂-2a1-氮杂环戊二烯并[cd]并环戊二烯基、六氢吡咯里嗪基、吲哚啉基、吗啉基、八氢吲嗪基、八氢喹嗪基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基和硫代吗啉基。

[0125] 如本文所用,术语“杂环基C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的杂环基基团。

[0126] 如本文所用,术语“羟基”是指-OH。

[0127] 如本文所用,术语“羟基C_1-C_3烷基”是指通过C_1-C_3烷基基团附接至母体分子部分的羟基基团。

[0128] 如本文所用,术语“羟基C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的羟基基团。

[0129] 如本文所用,术语“NR^aR^b-C(O)”是指通过羰基基团附接至母体分子部分的NR^aR^b基团。

[0130] 如本文所用,术语“NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的NR^aR^b-C(O)-基团。

[0131] 如本文所用,术语“$NR^aR^bC_1$-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的NR^aR^b基团。

[0132] 如本文所用,术语“$NR^xR^yC_1$-C_3烷基”是指通过C_1-C_3烷基附接至母体分子部分的NR^xR^y基团。

[0133] 如本文所用,术语“硝基”是指-NO_2。

[0134] 如本文所用,术语“氧代”是指=O。

[0135] 本披露旨在包括存在于本发明化合物中的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。作为通用实例但无限制地,氢的同位素包括氘和氚。碳的同位素包括^{13}C和^{14}C。本披露的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所描述的那些的方法使用适当的同位素标记的试剂代替以其他方式采用的未标记的试剂来制备。此类化合物可以具有多种潜在用途,例如在确定生物活性中作为标准品和试剂。在稳定同位素的情况下,此类化合物可以具有有利地改变生物学、药理学、或药代动力学特性的潜力。

[0136] 本文所述的主题的另一方面是所披露的化合物作为放射性标记的配体用于开发配体结合测定或用于监测体内吸附、代谢、分布、受体结合或占据、或化合物处置的用途。例如,本文所描述的化合物可以使用放射性同位素制备,并且所得放射性标记的化合物可以用于开发结合测定或用于代谢研究。可替代地,并且出于同样的目的,本文所描述的化合物

可以通过使用本领域技术人员已知的方法进行催化氘化而转化为放射性标记的形式。

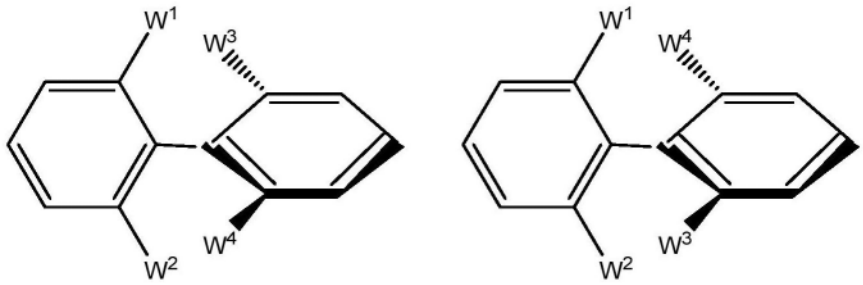
[0137] 本披露的某些化合物作为立体异构体存在。应当理解,当未指定立体化学时,本披露涵盖具有抑制KRAS G12C的能力的所有立体化学异构体形式、或其混合物。化合物的各个立体异构体可以由含有手性中心的可商购起始材料合成地制备,或通过制备对映异构产物的混合物,随后分离,诸如转化为非对映异构体的混合物,随后分离或重结晶、色谱技术、或在手性色谱柱上的直接分离对映异构体来制备。特定立体化学的起始化合物是可商购的或可以通过本领域中已知的技术制备和拆分。

[0138] 本披露的某些化合物作为阻转异构体存在。术语"阻转异构体"是指当由于与分子的其他部分的空间相互作用而阻止或大大减慢分子中围绕单键的旋转时出现的构象立体异构体,并且单键的两端处的取代基是不对称的(即,在不需要不对称的碳中心或立体中心的情况下产生光学活性)。在围绕单键的旋转势垒足够高并且构象之间的相互转换足够慢的情况下,可以允许异构体物质的分离和隔离。阻转异构体是在无单个不对称原子的情况下的对映异构体(或差向异构体)。

[0139] 如果相互转化的势垒足够高以允许在室温下经历很少或不经历相互转化持续至少一周,则阻转异构体可以被认为是稳定的。在一些方面,阻转异构体在室温下经历很少或不经历相互转化持续至少一年。在一些方面,当阻转异构化合物呈基本上纯的形式(其通常是固态)时,本披露的阻转异构化合物在室温下在一周期间不经历超过约5%的向其相对的阻转异构体的相互转化。在一些方面,本披露的阻转异构化合物在室温(大约25℃)下在一年期间不经历超过约5%的向其相对的阻转异构体的相互转化。在一些方面,本披露的阻转异构化合物足够稳定以在0℃下在所处的水性药物制剂中经历不超过约5%的相互转化持续至少一周。本发明的化学实体、药物组合物和方法意在包括所有此类可能的阻转异构体,包括外消旋混合物、非对映异构混合物、差向异构混合物、光学上纯的形式的单一阻转异构体和中间体混合物。

[0140] 对阻转异构体的热外消旋化的能量势垒可以通过对形成手性轴的一个或多个键的自由旋转的空间位阻来确定。某些联芳化合物展现出阻转异构现象,其中围绕缺乏C2对称性的环间键的旋转受到限制。异构化(对映异构化)的自由能势垒是环间键相对于旋转的稳定性的量度。光学和热激发可以促进此类异构体的外消旋化,这取决于电子和空间因素。

[0141] 邻位取代的联芳化合物可以展现出该类型的构象、旋转异构。此类联芳是对映异构的、手性阻转异构体,其中sp^2-sp^2碳-碳、芳基环之间的环间键具有足够高的能量势垒以防止自由旋转,并且其中取代基$W^1 \neq W^2$和$W^3 \neq W^4$使得分子不对称。



[0142] W^1:W^3、W^1:W^4、和/或W^2:W^4、W^2:W^3之间的空间相互作用足够大以使得平面构象处于能量最大值。当两个非平面、轴向手性对映异构体的相互转化足够慢,使得它们可以彼此自由分离时,则它们作为阻转异构体存在。以上所示出的图中的粗线和虚线指示由于旋转能量

势垒而受到空间限制的那些部分、或分子的部分。加粗的部分在页面的平面上方正交地存在,并且虚线部分在页面的平面下方正交地存在。分子的‘平坦’部分(这两个所描绘的联芳中的每个中的左环)在页面的平面中。

[0143] 本披露的药物组合物可以包括一种或多种药学上可接受的盐。“药学上可接受的盐”是指保留母体化合物的期望生物活性并且不赋予任何不期望的毒理学效应的盐(参见例如,Berge,S.M.等人,J.Pharm.Sci.[药物科学杂志],66:1-19(1977))。这些盐可以在本文所述的化合物的最终分离和纯化期间获得,或者通过使化合物的游离碱官能团与合适的酸单独反应,或通过使化合物的酸性基团与合适的碱反应来获得。酸加成盐包括衍生自无毒无机酸(如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、亚磷酸等)以及衍生自无毒有机酸(如脂族单羧酸和脂族二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸等)的盐。碱加成盐包括衍生自碱土金属(诸如钠、钾、镁、钙等)以及衍生自无毒有机胺(诸如N,N′-二苄基乙二胺、N-甲基葡糖胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、普鲁卡因等)的那些。

药物组合物

[0144] 在另一方面,本披露提供了含有与药学上可接受的载剂一起配制的本披露内所述的一种化合物或化合物组合的组合物,例如药物组合物。本披露的药物组合物也可以在组合疗法中施用,即,与如本文所描述的其他药剂组合施用。

[0145] 如本文所用,“药学上可接受的载剂”包括生理上相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。在一些方面,载剂适合用于静脉内、肌内、皮下、肠胃外、脊柱或表皮施用(例如,通过注射或输注)。根据施用途径,活性化合物可以包被在材料中以保护化合物免受酸和可能使化合物失活的其他自然条件的作用。

[0146] 可以使用本领域已知的各种方法中的一种或多种,经由一种或多种施用途径施用本披露的药物组合物。如本领域技术人员将理解的,施用途径和/或模式将取决于所期望的结果而变化。在一些方面,用于本披露的化合物的施用途径包括静脉内、肌内、皮内、腹膜内、皮下、脊柱或其他肠胃外施用途径,例如通过注射或输注。如本文所用的短语“肠胃外施用”意指除了肠道和局部施用以外的施用方式,通常通过注射施用,并且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬脑膜外以及胸骨内注射和输注。

[0147] 无菌可注射溶液可以通过以下方式来制备:视需要将活性化合物以所需量并入含有上文所列举成分中的一种或组合的适当溶剂中,然后进行灭菌微孔过滤。通常,通过将活性化合物掺入含有碱性分散介质和所需的来自上述那些的其他成分的无菌媒介物中来制备分散体。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,一些制备方法是减压干燥和冷冻干燥(冻干),其从活性成分加上任何另外的期望的成分的事先经无菌过滤的溶液产生该活性成分加上任何另外的期望的成分的粉末。

[0148] 可以用于本披露的药物组合物中的合适的水性和非水性载剂的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物、植物油和可注射有机酯。例如,可以通过使用包衣材料(例如卵磷脂)、在分散体的情况下通过维持所需粒径、以及通过使用表面活性剂来维持适宜的流动性。

[0149] 药学上可接受的载剂包括无菌水性溶液或分散体以及用于临时制备无菌可注射

溶液或分散体的无菌粉末。这样的介质和药剂用作药物活性物质的用途是本领域中已知的。除非任何常规介质或试剂与活性化合物不相容,则考虑该介质或试剂在本披露的药物组合物中的使用。也可以将补充性活性化合物掺入组合物中。

[0150] 治疗性组合物典型地必须在制造和储存条件下是无菌且稳定的。可以将组合物配制为溶液或具有适于高药物浓度的有序结构的液体。载剂可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其合适的混合物的溶剂或分散介质。例如,可以通过使用包衣(如卵磷脂)、通过在分散体的情况下通过维持所需粒径、以及通过使用表面活性剂来维持适宜的流动性。在许多情况下,希望在组合物中包括等渗剂,例如,糖、多元醇(如甘露醇、山梨醇)或氯化钠。可以通过在组合物中包括延迟吸收的药剂(例如,单硬脂酸盐和明胶)来实现可注射组合物的延长吸收。

[0151] 可替代地,本披露的化合物可以经由非肠胃外途径施用,例如局部、表皮或粘膜施用途径,例如,鼻内、口服、阴道、直肠、舌下或局部施用。

[0152] 本文考虑的任何药物组合物均可以例如经由任何可接受且合适的口服制剂口服递送。示例性口服制剂包括但不限于例如片剂、锭剂、糖锭剂、水性和油性悬浮液、可分散粉末或颗粒剂、乳剂、硬和软胶囊剂、液体胶囊剂、糖浆剂和酏剂。旨在用于口服施用的药物组合物可以根据本领域已知的用于制造旨在用于口服施用的药物组合物的任何方法来制备。为了提供药学上可口的制剂,根据本披露的药物组合物可以含有至少一种选自甜味剂、调味剂、着色剂、缓和剂、抗氧化剂和防腐剂的药剂。

[0153] 片剂可以例如通过将至少一种具有式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐与适合于制造片剂的至少一种无毒的药学上可接受的赋形剂混合来制备。

[0154] 水性悬浮液可以例如通过将至少一种具有式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐与至少一种适合于制造水性悬浮液的赋形剂混合来制备,该赋形剂包括但不限于例如助悬剂,例如像羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或润湿剂,例如像天然存在的磷脂,例如卵磷脂;环氧烷与脂肪酸的缩合产物,例如像聚氧乙烯硬脂酸酯;环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,例如像十七烷乙烯-氧基鲸蜡醇;环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,例如像聚氧乙烯山梨醇单油酸酯;以及环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物,例如像聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性悬浮液还可以含有至少一种防腐剂,例如像对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸正丙酯;至少一种着色剂;至少一种调味剂;和/或至少一种甜味剂,包括但不限于例如蔗糖、糖精和阿斯巴甜。

[0155] 油性悬浮液可以例如通过将至少一种具有式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐悬浮在植物油(例如像花生油、芝麻油和椰子油)或者悬浮在矿物油(例如像液体石蜡)中来制备。油性悬浮液还可以含有至少一种增稠剂,例如像蜂蜡、硬石蜡和鲸蜡醇。为了提供可口的油性悬浮液,可以将上文已经描述的至少一种甜味剂和/或至少一种调味剂添加到油性悬浮液中。油性悬浮液可以进一步含有至少一种防腐剂,包括但不限于例如抗氧化剂,例如像丁基羟基茴香醚和α-生育酚。

[0156] 可分散粉末和颗粒剂可以例如通过将至少一种具有式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐与至少一种分散剂和/或润湿剂、至少一种助悬剂和/或至少一种防腐剂混合来制备。合适的分散剂、润湿剂和助悬剂在上文已经有描述。示例性防腐剂包括但

不限于例如抗氧化剂,例如抗坏血酸。此外,可分散粉末和颗粒剂还可以含有至少一种赋形剂,包括但不限于例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0157] 活性化合物可以与载剂一起制备,这些载剂将防止化合物快速释放,如控制释放配制品,包括植入物、透皮贴剂和微胶囊化递送系统。可以使用可生物降解的生物相容性聚合物,如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐类、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯类和聚乳酸。用于制备这样的配制品的许多方法是获得专利权的或是本领域技术人员通常已知的。参见例如,Robinson,J.R.,编辑,Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems[缓控释药物递送系统],Marcel Dekker,Inc.[马塞尔德克尔公司],纽约(1978)。

[0158] 治疗性组合物可以用本领域中已知的医疗装置来施用。例如,在一个方面,本披露的治疗组合物可以用无针皮下注射装置施用,诸如美国专利号5,399,163、5,383,851、5,312,335、5,064,413、4,941,880、4,790,824或4,596,556中所披露的装置。可用于本披露的熟知植入物和模块的实例包括:美国专利号4,487,603,该专利披露了一种用于以受控的速率分配药物的可植入微输注泵;美国专利号4,486,194,该专利披露了一种用于通过皮肤施用药物的治疗装置;美国专利号4,447,233,该专利披露了一种用于以精确的输注速率递送药物的药物输注泵;美国专利号4,447,224,该专利披露了一种用于连续药物递送的可变流量可植入输注设备;美国专利号4,439,196,该专利披露了一种具有多室隔室的渗透药物递送系统;和美国专利号4,475,196,该专利披露了一种渗透药物递送系统。这些专利通过引用并入本文。许多其他这样的植入物、递送系统以及模块是本领域技术人员已知的。

[0159] 在某些方面,本披露的化合物可以肠胃外施用,即通过注射施用,包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心脏内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外以及胸骨内注射和/或输注。

[0160] 在一些方面,本披露的化合物可以口服施用,即,经由明胶胶囊剂、片剂、硬或软胶囊剂、或液体胶囊剂。

KRAS抑制剂的用途/治疗方法

[0161] 本文所描述的治疗剂的施用可以包括治疗有效量的治疗剂的施用。如本文所用的术语“治疗有效量”是指但不限于治疗通过施用包含本文所描述的KRAS抑制剂的组合物可治疗的病症的治疗剂的量。该量足以展现可检测的治疗或改善效果。效果可以包括例如但不限于本文所列病症的治疗。用于受试者的精确有效量将取决于受试者的大小和健康状况、正在治疗的病症的性质和程度、治疗医师的建议和选择用于施用的疗法或疗法的组合。

[0162] 对于本文所描述的化合物的施用,剂量的范围是从约0.0001至100mg/kg宿主体重并且更通常地0.01至40mg/kg宿主体重。示例性治疗方案需要每天施用一次、每周施用两次、每周施用三次、每周施用一次、每两周施用一次、每三周施用一次、每四周施用一次、每月施用一次、每3个月施用一次或每三至6个月施用一次。

[0163] 所披露的化合物强烈抑制锚定非依赖性细胞生长,并且因此具有抑制肿瘤转移的潜力。因此,在另一方面,本披露提供了一种用于抑制肿瘤转移的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含本文所披露的任何化合物和药学上可接受的载剂的药物组合物。

[0164] 在血液恶性肿瘤(例如,影响血液、骨髓和/或淋巴结的癌症)中也已经识别出Ras突变,包括但不限于KRAS突变。因此,某些方面涉及向需要治疗血液恶性肿瘤的患者施用所

披露的化合物(例如,呈药物组合物的形式)。此类恶性肿瘤包括但不限于白血病和淋巴瘤。例如,本发明所披露的化合物可以用于治疗疾病,诸如急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性单核细胞性白血病(AMoL)和/或其他白血病。在其他方面,这些化合物可用于治疗淋巴瘤,诸如霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤的所有亚型。

[0165] 确定肿瘤或癌症是否包含KRAS突变可以通过评估编码KRAS蛋白的核苷酸序列、通过评估KRAS蛋白的氨基酸序列、或通过评估推定的KRAS突变蛋白的特征来进行。野生型人KRAS蛋白的序列是本领域中已知的。

[0166] 用于检测KRAS突变的方法是本领域技术人员已知的。这些方法包括但不限于聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)测定、聚合酶链反应-单链构象多态性(PCR-SSCP)测定、实时PCR测定、PCR测序、突变等位基因特异性PCR扩增(MASA)测定、直接测序、引物延伸反应、电泳、寡核苷酸连接测定、杂交测定、TaqMan测定、SNP基因分型测定、高分辨率熔融测定和微阵列分析。在一些方面,对样品进行KRAS突变评价,包括通过实时PCR。在实时PCR中,使用对KRAS突变具有特异性的荧光探针。当存在突变时,探针结合并且检测荧光。在一些方面,使用例如KRAS基因中特定区域(例如,外显子2和/或外显子3)的直接测序方法来识别KRAS突变。该技术将识别所测序的区域中的所有可能突变。

[0167] 用于检测KRAS蛋白中的突变的方法是本领域技术人员已知的。这些方法包括但不限于使用对突变蛋白具有特异性的结合剂(例如,抗体)检测KRAS突变体、蛋白质电泳和蛋白质印迹以及直接肽测序。

[0168] 用于确定肿瘤或癌症是否包含KRAS突变的方法可以使用多种样品。在一些方面,样品取自患有肿瘤或癌症的受试者。在一些方面,样品取自患有癌症或肿瘤的受试者。在一些方面,样品是新鲜的肿瘤/癌症样品。在一些方面,样品是冷冻的肿瘤/癌症样品。在一些方面,样品是福尔马林固定的石蜡包埋的样品。在一些方面,将样品加工为细胞裂解物。在一些方面,将样品加工为DNA或RNA。本披露还涉及一种治疗哺乳动物中过度增殖性障碍的方法,其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本披露的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。在一些方面,所述方法涉及癌症的治疗,如急性骨髓性白血病、青少年癌症、儿童肾上腺皮质癌、AIDS相关癌症(例如,淋巴瘤和卡波西氏肉瘤)、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干神经胶质瘤、脑肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌肿瘤、非典型畸胎样瘤、胚胎肿瘤、生殖细胞肿瘤、原发性淋巴瘤、宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、心脏肿瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性髓增生性障碍、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、肝外导管原位癌(DCIS)、胚胎肿瘤、CNS癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、嗅神经胶质瘤、尤文氏肉瘤、颅外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、眼癌、骨纤维性组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤、毛细胞性白血病、头颈癌、心脏癌、肝癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞肿瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、肾癌、喉癌、唇部和口腔癌、肝癌、小叶原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、伴隐匿原发灶的转移性鳞状颈癌、中线道癌、口腔癌、多发性内分泌瘤病综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞瘤、蕈样肉芽肿、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性瘤、多发性骨髓瘤、梅克尔细胞癌、恶性间皮瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、鼻腔和副鼻

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

[0169] 在某些方面,本披露涉及用于治疗肺癌的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的任何上述化合物(或包含其的药物组合物)。在某些方面,肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC),例如腺癌、鳞状细胞肺癌或大细胞肺癌。在其他方面,肺癌是小细胞肺癌。用所披露的化合物可治疗的其他肺癌包括但不限于腺体肿瘤、类癌肿瘤和未分化癌。可以根据本披露的方法用本披露的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、互变异构体、水合物或衍生物治疗的受试者包括例如已经被诊断为患有以下的受试者:急性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、青少年癌症、儿童肾上腺皮质癌、AIDS相关癌症(例如,淋巴瘤和卡波西氏肉瘤)、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干神经胶质瘤、脑肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌肿瘤、非典型畸胎样瘤、胚胎肿瘤、生殖细胞肿瘤、原发性淋巴瘤、宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、心脏肿瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性髓增生性障碍、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、肝外导管原位癌(DCIS)、胚胎肿瘤、CNS癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、嗅神经胶质瘤、尤文氏肉瘤、颅外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、眼癌、骨纤维性组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤、毛细胞性白血病、头颈癌、心脏癌、肝癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞肿瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、肾癌、喉癌、唇部和口腔癌、肝癌、小叶原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、伴隐匿原发灶的转移性鳞状颈癌、中线道癌、口腔癌、多发性内分泌瘤病综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞瘤、蕈样肉芽肿、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性瘤、多发性骨髓瘤、梅克尔细胞癌、恶性间皮瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、鼻腔和副鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、唇部和口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、乳头状瘤病、副神经节瘤、副鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、胃(胃)癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管的移行细胞癌、滋养细胞肿瘤、儿童罕见癌症、尿道癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、或病毒诱导的癌症。在一些方面,用本披露的化合物治疗的受试者包括已经被诊断为患有非癌性过度增殖性障碍,诸如皮肤的良性增生(例如,银屑癣)、再狭窄、或前列腺(例如,良性前列腺肥大症(BPH))的受试者。本披露进一步提供了通过使蛋白质与有效量的本披露的化合物接触来调节突变体KRAS蛋白活性的方法。调节可以是抑制或激活蛋白质活性。在一些方面,本披露提供了通过使突变体KRAS蛋白与有效量的本披露的化合物在溶液中接触来抑制蛋白质活性的方法。在一些方面,本披露提供了通过接触表达目的蛋白质的

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

[0170] 许多化学治疗剂目前是本领域中已知的并且可以与本披露的化合物组合使用。在一些方面,化学治疗剂选自由以下组成的组:有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素、血管生成抑制剂和抗雄激素。

[0171] 本文所描述的化合物可以与本文所披露的药剂或其他合适的药剂组合使用,这取决于所治疗的病症。因此,在一些方面,本披露的该一种或多种化合物将如以上所描述的与其他药剂共同施用。当用于组合疗法中时,本文所描述的化合物与第二药剂同时地或单独地施用。该组合施用可以包括以相同剂型同时施用这两种药剂、以不同剂型同时施用和单独施用。即,本文所描述的化合物和以上所描述的任何药剂可以以相同剂型一起配制并且同时地施用。可替代地,可以同时地施用本披露的化合物和以上所描述的任何药剂,其中两种药剂以单独的制剂存在。在另一个替代性方案中,本披露的化合物可以紧接着任何以上所描述的药剂施用,或反之亦然。在单独施用方案的一些方面,本披露的化合物和以上所描述的任何药剂间隔几分钟、或间隔几小时、或间隔几天施用。

[0172] 这些化合物可以通过本领域已知的方法(包括下文所述的那些方法并且包括本领域技术内的变化形式)来制备。一些试剂和中间体是本领域已知的。其他试剂和中间体可以使用容易获得的材料通过本领域已知的方法来制备。用于描述化合物的合成的任何变量(例如,编号的"R"取代基)仅旨在说明如何制备化合物,而不应与权利要求中或本说明书的其他部分中所使用的变量混淆。以下方法用于说明目的,并且不意图限制本披露的范围。

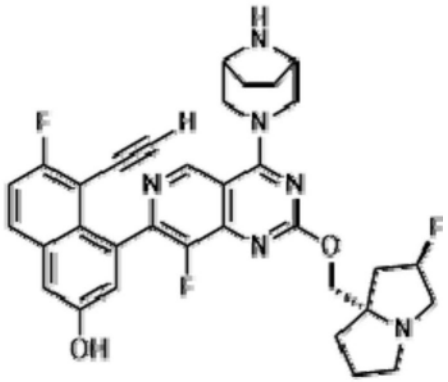
合成

[0173] 本文所描述的方面在以下实例中进一步定义。应当理解,这些实例仅以说明的方

式给出。从以上讨论和实例中,本领域技术人员可以确定本文所描述的方面的基本特征,并且在不脱离其精神和范围的情况下,可以进行各种变化和修改以使其适应各种用途和条件。因此,本文所描述的方面不受本文以下所阐述的说明性实例的限制,而是由所附权利要求限定。

缩写

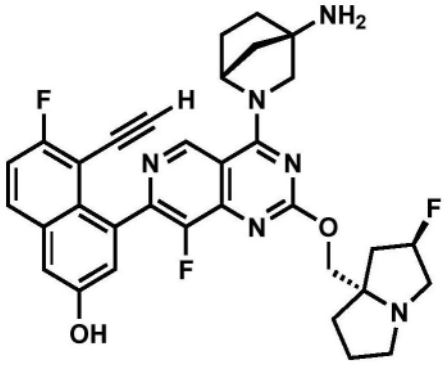
[0174] 在以下实例部分和本文别处中使用以下缩写:对于乙酸铵,AA;对于N,N-二甲基甲酰胺,DMF;对于二甲基亚砜,DMSO;对于乙基,Et;对于乙酸乙酯,EtOAc;对于小时,h;对于乙腈,MeCN或CAN;对于甲醇,MeOH;对于三氟乙酸,TFA;以及对于四氢呋喃,THF。



中间体 1

(4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚)

[0175] 该化合物根据以下中所描述的合成程序制备:WO 2021/041671。

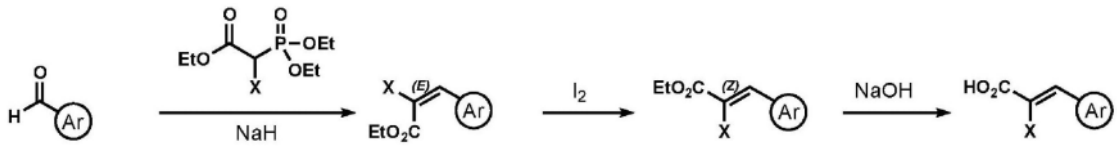


中间体 2

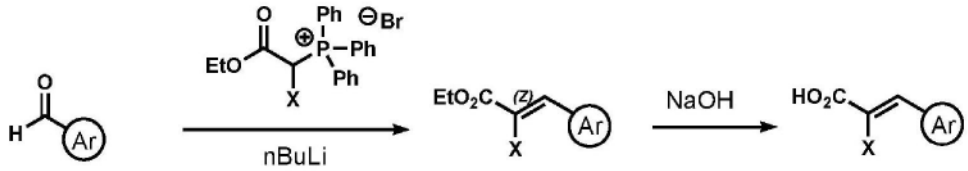
4-(4-((1R,4R)-4-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚

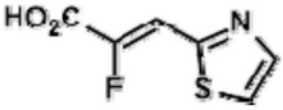
[0176] 该化合物通过类似于对于中间体1所描述的程序制备,用适当的起始材料替代。

杂芳基中间体的制备



;或者





中间体3

(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸

步骤1:(E)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0177] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(1.1g,4.5mmol)溶解于THF(25mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,0.18g,4.5mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加噻唑-2-甲醛(0.51g,4.5mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭。将溶液用水(20mL)和EtOAc(150mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×50mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→60%丙酮/己烷)纯化以提供(E)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸乙酯(10:1E/Z,如通过^{1}H NMR所判断,620mg,3.1mmol,68%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_9FNO_2S$的计算值[M+H]$^+$202.0;实测值202.2;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.94(d,J=3.2Hz,1H),7.52(d,J=3.2Hz,1H),7.34(d,J=22.2Hz,1H),4.43(q,J=7.2Hz,2H),1.41(t,J=7.2Hz,3H)。

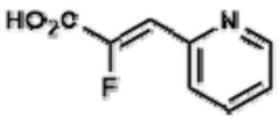
步骤2:(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0178] 将(E)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸乙酯(620mg,3.1mmol)溶解于甲苯(15mL)中,并且添加碘(39mg,0.15mmol)。将反应混合物在100℃下加热7天。将溶液浓缩并且通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提供(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸乙酯(509mg,2.5mmol,82%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_9FNO_2S$的计算值[M+H]$^+$202.0;实测值202.0;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.96(dd,J=3.2,2.6Hz,1H),7.57(d,J=3.2Hz,1H),7.43(dd,J=33.3,0.8Hz,1H),4.38(q,J=7.2Hz,2H),1.39(t,J=7.1Hz,3H)。

步骤3:(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸的制备

[0179] 将(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸乙酯(510mg,2.5mmol)溶解于MeOH(15mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,2.5mL,2.5mmol)。将反应混合物搅拌5h。将

溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(1.5mL)并且将水性溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,2.5mL,2.5mmol)。在10min之后,白色固体沉淀出。将固体通过过滤收集并且用MeCN洗涤。将固体在真空下干燥以提供呈白色固体的(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(337mg,1.9mmol,77%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_6H_5FNO_2S$的计算值$[M+H]^+$174.0;实测值173.8;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.04(s,2H),7.29(d,J=34.5Hz,1H)。



中间体4

(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸

步骤1:(E)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0180] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(1.5g,6.2mmol)溶解于THF(31mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,0.25g,6.2mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加吡啶甲醛(0.66g,6.2mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(15mL)淬灭。将溶液用水(20mL)和EtOAc(100mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×50mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提供(E)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(3:1E/Z混合物,如通过^1H NMR所判断,910mg,4.6mmol,75%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{10}H_{11}FNO_2$的计算值$[M+H]^+$196.1;实测值196.1;所报道的E异构体:^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.59(dd,J=4.9,1.8Hz,1H),7.67(ddd,J=7.9,7.6,1.8Hz,1H),7.56(d,J=7.9Hz,1H),7.21(dd,J=7.6,4.9Hz,1H),6.90(d,J=20.4Hz,1H),4.25(q,J=7.2Hz,2H),1.23(t,J=7.1Hz,3H)。

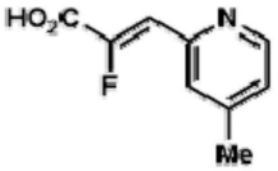
步骤2:(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0181] 将(E)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(420mg,2.1mmol)溶解于甲苯(10mL)中,并且添加碘(27mg,0.15mmol)。将反应混合物在100℃下加热7天。将溶液浓缩并且通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提供(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(240mg,1.2mmol,58%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{10}H_{11}FNO_2$的计算值$[M+H]^+$196.1;实测值196.1;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.66(ddd,J=5.0,1.8,0.8Hz,1H),7.88(ddd,J=8.0,1.2,0.8Hz,1H),7.75(ddd,J=8.0,7.8,1.8Hz,1H),7.25(ddd,J=7.8,5.0,1.2Hz,1H),7.14(d,J=34.9Hz,1H),4.36(q,J=7.2Hz,2H),1.38(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤3:(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸的制备

[0182] 将(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(415mg,2.1mmol)溶解于MeOH(15mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,2.1mL,2.1mmol)。将反应混合物搅拌5h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(2.0mL)并且将水性溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,2.1mL,2.1mmol)。在10min之后,白色固体沉淀出。将固体通过过滤收集并且用Et_2O洗涤。将固体在真空下干燥以提供呈白色固体的(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(235mg,1.4mmol,66%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_7FNO_2$的计算值$[M+H]^+$168.0;实测值167.8。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.66(ddd,J=4.8,1.8,0.8Hz,1H),7.89(ddd,J=8.0,7.5,1.8Hz,1H),7.81(ddd,J=8.0,1.1,0.8Hz,1H),7.40(dd,J=7.5,4.8,1.1Hz,1H),6.97(d,J=

35.3Hz,1H)。



中间体5

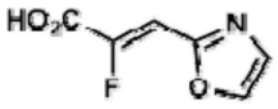
(Z)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙烯酸

步骤1:(Z)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0183] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(250mg,1.0mmol)溶解于THF(5mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,41mg,1.0mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加2-甲酰基-4-甲基吡啶(125mg,1.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。将溶液用水(10mL)和EtOAc(50mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×20mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,30mm x 100mm,5μm颗粒;流速:42.5mL/min;柱温:25℃;梯度:95:5H_2O:MeCN:0.05% TFA→5:95H_2O:MeCN:0.05% TFA;λ=220nm)纯化以提供(Z)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(32mg,0.15mmol,15%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{11}H_{13}FNO_2$的计算值$[M+H]^+$210.2;实测值209.8;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.51(d,J=5.0Hz,1H),7.70(s,1H),7.11(d,J=35.0Hz,1H),7.07(d,J=5.0Hz,2H),4.35(q,J=7.2Hz,2H),2.40(s,3H),1.37(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙烯酸的制备

[0184] 将(Z)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(32mg,0.15mmol)溶解于MeOH(1.5mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,0.15mL,0.15mmol)。将反应混合物搅拌2h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(1.0mL)并且将水性溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,0.15mL,0.15mmol)。将溶液冷冻并且直接冻干以提供呈白色固体的(Z)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙烯酸(27mg,0.15mmol,假定定量收率;含有1当量NaCl)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_8FNO_2$的计算值$[M+H]^+$182.1;实测值182.1。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.51(d,J=4.9Hz,1H),7.65(s,1H),7.24(d,J=4.9Hz,1H),6.94(d,J=35.3Hz,1H),2.36(s,3H)。



中间体6

(Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸

步骤1:(E)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0185] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(250mg,1.0mmol)溶解于THF(5mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,41mg,1.0mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加噁唑-2-甲醛(100mg,1.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。将溶液用水(10mL)和EtOAc

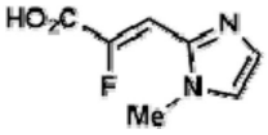
(50mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×20mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提供(E)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸乙酯(6:1E/Z,如通过1H NMR所判断,165mg,0.89mmol,86%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_9FNO_3$的计算值[M+H]$^+$186.0;实测值186.0;所报道的E异构体:^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.69(d,J=0.7Hz,1H),7.25(d,J=0.7Hz,1H),6.62(d,J=17.6Hz,1H),4.35(q,J=7.2Hz,2H),1.32(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0186] 将(E)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸乙酯(165mg,0.89mmol)溶解于甲苯(2mL)中,并且添加碘(11mg,0.045mmol)。将反应混合物在100℃下加热7天。将溶液浓缩并且通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提供(Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸乙酯(22mg,0.12mmol,13%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_9FNO_3$的计算值[M+H]$^+$186.0;实测值185.9 ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.77(s,1H),7.32(s,1H),6.96(d,J=31.0Hz,1H),4.37(q,J=7.2Hz,2H),1.38(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤3:(Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸的制备

[0187] 将(Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸乙酯(22mg,0.12mmol)溶解于MeOH(1mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,0.12mL,0.12mmol)。将反应混合物搅拌4h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(0.3mL)并且将水性溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,0.12mL,0.12mmol)。将溶液冷冻并且直接冻干以提供呈白色固体的(Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸(18mg,0.12mmol,假定定量收率;含有1当量NaCl)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_6H_5FNO_3$的计算值[M+H]$^+$158.0;实测值157.8;^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.30(s,1H),7.47(s,1H),6.90(d,J=32.2Hz,1H)。



中间体7

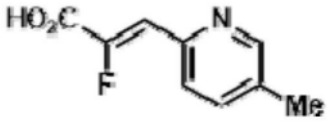
(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙烯酸

步骤1:(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0188] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(250mg,1.0mmol)溶解于THF(5mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,41mg,1.0mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加1-甲基咪唑-2-甲醛(114mg,1.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。将溶液用水(10mL)和EtOAc(50mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×20mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,30mm x 100mm,5μm颗粒;流速:42.5mL/min;柱温:25℃;梯度:95:5H_2O:MeCN:10mM AA→100%5:95H_2O:MeCN:10nM AA;λ=220nm)纯化以提供(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙烯酸乙酯(16mg,0.08mmol,8%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_{12}FN_2O_2$的计算值[M+H]$^+$199.1;实测值198.9;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.22(d,J=0.7Hz,1H),6.94(d,J=0.7Hz,1H),6.84(d,J=30.5Hz,1H),4.33(q,J=7.1Hz,2H),3.71(s,3H),1.35(t,J=7.1Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙烯酸的制备

[0189] 将(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙烯酸乙酯(16mg,0.08mmol)溶解于MeOH(1mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,0.08mL,0.08mmol)。将反应混合物搅拌2h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(0.3mL)并且将水性溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,0.08mL,0.08mmol)。将溶液冷冻并且直接冻干以提供呈白色固体的(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙烯酸(13mg,0.08mmol,假定定量收率;含有1当量NaCl)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_7H_8FN_2O_2$的计算值$[M+H]^+$171.0;实测值170.9;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.31(s,1H),7.11(s,1H),6.87(d,J=31.6Hz,1H),3.72(s,3H)。



中间体8

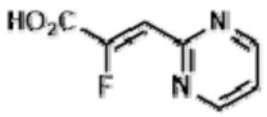
(Z)-2-氟-3-(5-甲基吡啶-2-基)丙烯酸

步骤1:(Z)-2-氟-3-(5-甲基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0190] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(250mg,1.0mmol)溶解于THF(5mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,41mg,1.0mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加5-甲基吡啶甲醛(125mg,1.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(15mL)淬灭。将溶液用水(20mL)和EtOAc(100mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×50mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,30mm x 100mm,5μm颗粒;流速:42.5mL/min;柱温:25℃;梯度:95:5H_2O:MeCN:0.05% TFA→100%5:95H_2O:MeCN:0.05% TFA;λ=220nm)纯化以提供(Z)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(12mg,0.06mmol,6%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{11}H_{13}FNO_2$的计算值$[M+H]^+$210.2;实测值210.1 ^{1}H NMR(500MHz,$CDCL_3$)δ8.49(d,J=1.8Hz,1H),7.79(d,J=8.2Hz,1H),7.55(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),7.12(d,J=35.3Hz,1H),4.35(q,J=7.2Hz,2H),2.37(s,3H),1.37(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(5-甲基吡啶-2-基)丙烯酸的制备

[0191] 将(Z)-2-氟-3-(5-甲基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(12mg,0.06mmol)溶解于MeOH(0.5mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,0.06mL,0.06mmol)。将反应混合物搅拌2h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(1.0mL)并且将水性溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,0.06mL,0.06mmol)。将溶液冷冻并且直接冻干以提供呈白色固体的(Z)-2-氟-3-(5-甲基吡啶-2-基)丙烯酸(10mg,0.06mmol,假定定量收率;含有1当量NaCl)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_8FNO_2$的计算值$[M+H]^+$182.1;实测值181.6;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.51(s,1H),7.74-7.69(m,2H),6.95(d,J=35.4Hz,1H),2.33(s,3H)。



中间体9

(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸

步骤1:(E)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

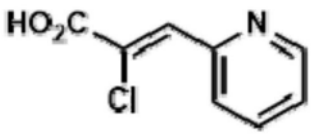
[0192] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(1.6g,6.6mmol)溶解于THF(50mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,0.26g,6.6mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加嘧啶-2-甲醛(0.71g,6.6mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭。将溶液用水(20mL)和EtOAc(150mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×50mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→90% EtOAc/己烷)纯化以提供(E)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯(5:1E/Z,如通过1H NMR所判断,592mg,3.0mmol,46%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_{10}FN_2O_2$的计算值[M+H]$^+$197.2;实测值197.1;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.70(d,J=4.9Hz,2H),7.18(t,J=4.9Hz,1H),6.77(d,J=17.5Hz,1H),4.28(q,J=7.2Hz,3H),1.39(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0193] 将(E)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯(592mg,3.0mmol)溶解于甲苯(15mL)中,并且添加碘(38mg,0.15mmol)。将反应混合物在100℃下加热7天。将溶液浓缩并且通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提供(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯(253mg,1.3mmol,43%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_{10}FN_2O_2$的计算值[M+H]$^+$197.2;实测值196.6;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.83(d,J=4.9Hz,2H),7.21(t,J=4.9Hz,1H),7.13(d,J=30.8Hz,1H),4.38(q,J=7.2Hz,2H),1.39(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤3:(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸的制备

[0194] 将(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯(253mg,1.3mmol)溶解于MeOH(10mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,1.3mL,1.3mmol)。将反应混合物搅拌2h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(1.0mL)并且将水性溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,2.5mL,2.5mmol)。在10min之后,白色固体沉淀出。将固体通过过滤收集并且在真空下干燥以提供呈白色固体的(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(190mg,1.1mmol,88%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_7H_6FN_2O_2$的计算值[M+H]$^+$169.1;实测值168.8;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=4.9Hz,2H),7.46(t,J=4.9Hz,1H),6.94(d,J=31.5Hz,1H)。



中间体10

(Z)-2-氯-3-(吡啶-2-基)丙烯酸

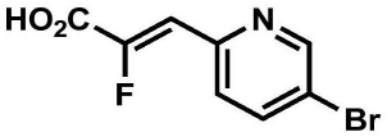
步骤1:(Z)-2-氯-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0195] 将2-氯-2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(300mg,1.2mmol)溶解于THF(5.8mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,46mg,1.2mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加吡啶甲醛(124mg,1.2mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(15mL)淬灭。将溶液用水(5mL)和EtOAc(50mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×50mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提供(Z)-2-氯-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(79mg,0.37mmol,32%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{10}H_{11}ClNO_2$的计算值[M+H]$^+$212.0;实测值211.6;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.62(ddd,J=4.8,

1.8,1.0Hz,1H),8.06(dt,J＝8.0,1.0Hz,1H),7.97(s,1H),7.69(ddd,J＝8.0,7.6,1.8Hz,1H),7.20(ddd,J＝7.6,4.8,1.0Hz,1H),4.28(q,J＝7.1Hz,2H),1.30(t,J＝7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氯-3-(吡啶-2-基)丙烯酸的制备

[0196] 将(Z)-2-氯-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(79mg,0.37mmol)溶解于MeOH(2mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,0.37mL,0.37mmol)。将反应混合物搅拌2h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(1.0mL)并且将水性溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,0.37mL,0.37mmol)。在10min之后,将溶液直接浓缩以提供呈白色固体的(Z)-2-氯-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(60mg,0.33mmol,88%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_7ClNO_2$的计算值$[M+H]^+$184.0;实测值183.8;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.72(ddd,J＝4.8,1.8,1.0Hz,1H),8.08(dt,J＝8.0,1.0Hz,1H),7.96(ddd,J＝8.0,7.6,1.8Hz,1H),7.93(s,1H),7.46(ddd,J＝7.6,4.8,1.0Hz,1H)。



中间体11

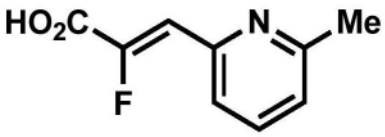
(Z)-3-(5-溴吡啶-2-基)-2-氟丙烯酸

步骤1:(Z)-2-氟-3-(5-溴吡啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0197] 在0℃下,将(2-乙氧基-1-氟-2-氧代乙基)三苯基溴化鏻(2.4g,5.4mmol,根据U.S.9,345,791中所描述的合成程序制备)在THF(30mL)中搅拌。向混合物中逐滴添加nBuLi溶液(在己烷中1.6M,3.4mL,5.4mmol)。将混合物搅拌10分钟,并且然后添加呈固体的5-溴吡啶甲醛(1.0g,5.4mmol)。允许反应混合物经两小时升温至室温。将反应混合物浓缩,并且将残余物通过柱色谱法(5→100% EtOAc/己烷)直接纯化以提供呈E/Z异构体的混合物的标题产物。随后将这些异构体通过HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:42.5mL/min;柱温:25℃;梯度:5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O→95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ＝220nm)分离以提供(Z)-2-氟-3-(5-溴吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(550mg,2.0mmol,34%)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{10}H_{10}BrFNO_2$的计算值$[M+H]^+$274.0;实测值273.6;NMR:^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.73(d,J＝2.3Hz,1H),7.91(dd,J＝8.6,2.3Hz,1H),7.79(d,J＝8.5Hz,1H),7.10(d,J＝34.3Hz,1H),4.37(q,J＝7.1Hz,2H),1.38(t,J＝7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(5-溴吡啶-3-基)丙烯酸的制备

[0198] 将(Z)-2-氟-3-(5-溴吡啶-3-基)丙烯酸乙酯(250mg,0.91mmol)溶解于MeOH(10mL)中,并且逐滴添加氢氧化钠溶液(1.0M,910μL,0.91mmol)。将混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩并且用水(5mL)稀释。添加盐酸的水溶液(1.0M,910μL,0.91mmol)后,形成沉淀物。将固体通过过滤收集并且在真空下干燥以提供(Z)-2-氟-3-(5-溴吡啶-3-基)丙烯酸(217mg,0.88mmol,97%)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_6BrFNO_2$的计算值$[M+H]^+$246.0;实测值245.7;NMR:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.79(d,J＝2.5Hz,1H),8.15(dd,J＝8.4,2.5Hz,1H),7.76(d,J＝8.4Hz,1H),6.96(d,J＝34.6Hz,1H)。



中间体 12

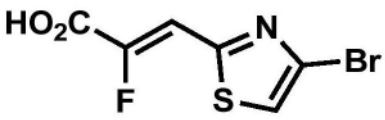
(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酸

步骤1:(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0199] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(250mg,1.0mmol)溶解于THF(5mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,41mg,1.0mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加6-甲基吡啶-2-甲醛(125mg,1.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。将溶液用水(10mL)和EtOAc(50mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×20mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过HPLC(柱:Xbridge C18,5μm颗粒;梯度:5:95MeCN:具有0.05% TFA的H_2O→95:5MeCN:具有0.05% TFA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(31mg,0.15mmol,14%收率);LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{11}H_{13}FNO_2$的计算值$[M+H]^+$210.1;实测值209.7;NMR:^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.71(d,J=7.8Hz,1H),7.63(t,J=7.8Hz,1H),7.10(d,J=7.8Hz,1H),7.11(d,J=35.2Hz,1H),4.34(q,J=7.2Hz,2H),2.56(s,3H),1.36(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酸的制备

[0200] 将(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(31mg,0.15mmol)溶解于MeOH(1.5mL)中,并且逐滴添加氢氧化钠溶液(1.0M,150μL,0.15mmol)。将混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩,用水(1mL)稀释,并且添加盐酸溶液(1.0M,150μL,0.14mmol)。将该溶液冻干并且不经额外纯化即使用粗材料(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_9FNO_2$的计算值$[M+H]^+$182.1;实测值182.1;NMR:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.80(t,J=7.7Hz,1H),7.65(d,J=7.7Hz,1H),7.29(d,J=7.7Hz,1H),6.94(d,J=35.4Hz,1H),2.50(s,3H)。



中间体 13

(Z)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-氟丙烯酸

步骤1:(E)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-氟丙烯酸乙酯的制备

[0201] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(250mg,1.0mmol)溶解于THF(5mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,41mg,1.0mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加4-溴噻唑-2-甲醛(198mg,1.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。将溶液用水(10mL)和EtOAc(50mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×20mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提供(E)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-氟丙烯酸乙酯(5:1E/Z,如通过1H NMR所判断,168mg,0.60mmol,60%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_8BrFNO_2S$的计算值$[M+H]^+$279.9;实测值279.9;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.41(s,1H),7.28(d,J=21.7Hz,2H),4.43(q,J=7.2Hz,

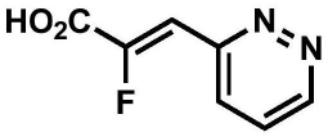
2H),1.41(t,J＝7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-氟丙烯酸乙酯的制备

[0202] 将(E)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-氟丙烯酸酯(168mg,0.6mmol)溶解于甲苯(2mL)中,并且添加碘(15mg,0.06mmol)。将反应混合物在100℃下加热7天。将溶液浓缩并且通过柱色谱法(0→100％ EtOAc/己烷)纯化以提供(Z)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-氟丙烯酸乙酯(148mg,0.53mmol,88％收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_8BrFNO_2S$的计算值$[M+H]^+$279.9;实测值279.9;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.44(s,1H),7.38(d,J＝33.0Hz,1H),4.38(q,J＝7.1Hz,2H),1.38(t,J＝7.1Hz,3H)。

步骤3:(Z)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-氟丙烯酸的制备

[0203] 将(Z)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-氟丙烯酸酯(142mg,0.51mmol)溶解于MeOH(5mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,0.51mL,0.51mmol)。将反应混合物搅拌2h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(1mL)并且将水性溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,0.51mL,0.51mmol)。将溶液冷冻并且直接冻干以提供呈白色固体的(Z)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-氟丙烯酸酯(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_6H_4BrFNO_2S$的计算值$[M+H]^+$251.9;实测值251.7;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.13(s,1H),7.28(d,J＝33.7Hz,1H)。



中间体14

(Z)-2-氟-3-(哒嗪-3-基)丙烯酸

步骤1:(E)-2-氟-3-(哒嗪-3-基)丙烯酸乙酯的制备

[0204] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(250mg,1.0mmol)溶解于THF(5mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60％分散体,41mg,1.0mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加哒嗪-3-甲醛(110mg,1.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。将溶液用水(10mL)和EtOAc(50mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×20mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→100％ EtOAc/己烷)纯化以提供(E)-2-氟-3-(哒嗪-3-基)丙烯酸乙酯(3:1E/Z,如通过1H NMR所判断,168mg,0.60mmol,60％收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_{10}N_2O_2$的计算值$[M+H]^+$197.1;实测值196.8;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.11(dd,J＝5.0,1.7Hz,1H),7.91(dd,J＝8.6,1.7Hz,1H),7.47(dd,J＝8.6,5.0Hz,1H),7.15(d,J＝19.9Hz,1H),4.27(q,J＝7.2Hz,2H),1.26(t,J＝7.2Hz,3H)。

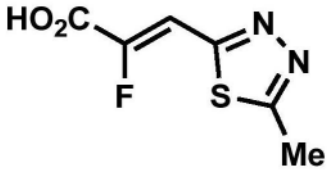
步骤2:(Z)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-氟丙烯酸乙酯的制备

[0205] 将(E)-2-氟-3-(哒嗪-3-基)丙烯酸乙酯(98mg,0.5mmol)溶解于甲苯(2mL)中,并且添加碘(12mg,0.05mmol)。将反应混合物在100℃下加热7天。将溶液浓缩并且通过柱色谱法(0→100％ EtOAc/己烷)纯化以提供(Z)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-氟丙烯酸乙酯(58mg,0.30mmol,59％收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_{10}N_2O_2$的计算值$[M+H]^+$197.1;实测值196.8;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.12(dd,J＝4.9,1.6Hz,1H),8.06(dd,J＝8.7,1.6Hz,1H),7.54(dd,J＝8.7,4.9Hz,1H),7.45(d,J＝34.7Hz,1H),4.39(q,J＝7.2Hz,2H),1.39(t,J＝7.2Hz,

3H)。

步骤3:(Z)-2-氟-3-(哒嗪-3-基)丙烯酸的制备

[0206] 将(Z)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-氟丙烯酸乙酯(55mg,0.28mmol)溶解于MeOH(2mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,0.28mL,0.28mmol)。将反应混合物搅拌2h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(1mL)并且将水性溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,0.28mL,0.28mmol)。将溶液冷冻并且直接冻干以提供呈白色固体的(Z)-2-氟-3-(哒嗪-3-基)丙烯酸(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_7H_6FN_2O_2$的计算值$[M+H]^+$169.0;实测值168.8;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.21(dd,J=4.9,1.6Hz,1H),8.06(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),7.80(dd,J=8.6,4.9Hz,1H),7.22(d,J=34.7Hz,1H)。



中间体15

(Z)-2-氟-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)丙烯酸

步骤1:(E)-2-氟-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0207] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(250mg,1.0mmol)溶解于THF(5mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,41mg,1.0mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-甲醛(132mg,1.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。将溶液用水(10mL)和EtOAc(50mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×20mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外纯化进行到下一步骤(6:1E/Z,如通过^1H所判断,假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_{10}FN_2O_2S$的计算值$[M+H]^+$217.0;实测值216.8;所报道的E异构体:^1H NMR(500MHz,$CDCL_3$)δ7.36(d,J=21.0Hz,1H),4.40(t,J=7.2Hz,2H),2.79(s,3H),1.40(t,J=7.2Hz,3H)。

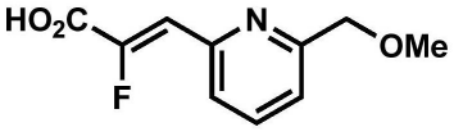
步骤2:(Z)-2-氟-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0208] 将(E)-2-氟-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)丙烯酸乙酯(假定223mg,1.0mmol)溶解于甲苯(2mL)中,并且添加碘(17mg,0.07mmol)。将反应混合物在100℃下加热7天。将溶液浓缩并且通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提供(Z)-2-氟-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)丙烯酸乙酯(63mg,0.29mmol,经两个步骤,29%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_{10}FN_2O_2S$的计算值$[M+H]^+$217.0;实测值216.8;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.52(d,J=32.1Hz,1H),4.39(q,J=7.2Hz,2H),2.85(s,3H),1.39(t,J=7.1Hz,3H)。

步骤3:(Z)-2-氟-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)丙烯酸的制备

[0209] 将(Z)-2-氟-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)丙烯酸乙酯(63mg,0.29mmol)溶解于MeOH(2mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,0.29mL,0.29mmol)。将反应混合物搅拌2h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(1mL),并且将水性溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,0.29mL,0.29mmol)。形成黄色沉淀物并且通过过滤收集。将固体用醚(2×2mL)研磨并且在真空下干燥以提供(Z)-2-氟-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)丙烯酸(35mg,0.18mmol,63%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_6H_6FN_2O_2S$的计算值$[M+H]^+$189.0;

实测值188.8;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.38(d,J=33.3Hz,1H),2.80(s,3H)。



中间体16

(Z)-2-氟-3-(6-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)丙烯酸

步骤1:(E)-2-氟-3-(6-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

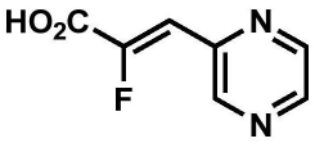
[0210] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(250mg,1.0mmol)溶解于THF(5mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,41mg,1.0mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加6-(甲氧基甲基)吡啶甲醛(156mg,1.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。将溶液用水(10mL)和EtOAc(50mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×20mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提供(E)-2-氟-3-(6-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(3:1E/Z,如通过1H NMR所判断,120mg,0.50mmol,49%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{12}H_{15}FNO_3$的计算值[M+H]$^+$240.1;实测值240.0;所报道的E异构体:^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.68(t,J=7.8Hz,1H),7.45(d,J=7.8Hz,1H),7.35(d,J=7.8Hz,1H),6.88(d,J=20.4Hz,1H),4.55(s,2H),4.24(q,J=7.2Hz,2H),3.47(s,3H),1.23(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(6-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0211] 将(E)-2-氟-3-(6-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(120mg,0.5mmol)溶解于甲苯(10mL)中,并且添加碘(6mg,0.025mmol)。将反应混合物在100℃下加热6天。将溶液浓缩并且通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(59mg,0.25mmol,49%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{12}H_{15}FNO_3$的计算值[M+H]$^+$240.1;实测值223.8;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.79(d,J=7.7Hz,1H),7.74(t,J=7.7Hz,1H),7.37(d,J=7.7Hz,1H),7.12(d,J=35.0Hz,1H),4.56(s,2H),4.33(q,J=7.2Hz,2H),3.47(s,3H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤3:(Z)-2-氟-3-(6-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)丙烯酸的制备

[0212] 将(Z)-2-氟-3-(6-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(59mg,0.25mmol)溶解于MeOH(3mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,0.25mL,0.25mmol)。将反应混合物搅拌2h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(1mL),并且将水性溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,0.28mL,0.28mmol)。将溶液冷冻并且直接冻干以提供呈白色固体的期望产物,氯化钠加合物(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{10}H_{11}FNO_3$的计算值[M+H]$^+$212.1;实测值211.8;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.89(t,J=7.7Hz,1H),7.71(d,J=7.7Hz,1H),7.38(d,J=7.7Hz,1H),6.87(d,J=35.6Hz,1H),4.50(s,2H),3.37(s,3H)。



中间体17

(Z)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙烯酸

步骤1:(E)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙烯酸乙酯的制备

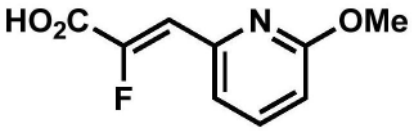
[0213] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(1.7g,7.0mmol)溶解于THF(35mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,280mg,7.0mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加吡嗪-2-甲醛(750mg,7.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(50mL)淬灭。将溶液用水(50mL)和EtOAc(100mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×50mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(6:1E/Z,如通过1H NMR所判断,930mg,4.8mmol,68%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_{10}FN_2O_2$的计算值$[M+H]^+$197.1;实测值197.0;所报道的E异构体:^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.78(d,J=1.4Hz,1H),8.56(dd,J=2.5,1.4Hz,1H),8.49(d,J=2.5Hz,1H),6.86(d,J=19.1Hz,1H),4.27(q,J=7.2Hz,2H),1.24(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0214] 将(E)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙烯酸乙酯(930mg,4.8mmol)溶解于甲苯(50mL)中,并且添加碘(240mg,0.95mmol)。将反应混合物在100℃下加热6天。将溶液浓缩并且通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(710mg,3.6mmol,76%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_{10}FN_2O_2$的计算值$[M+H]^+$197.1;实测值197.0;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.10(d,J=1.5Hz,1H),8.63(dd,J=2.5,1.5Hz,1H),8.51(d,J=2.5Hz,1H),7.10(d,J=35.2Hz,1H),4.39(q,J=7.1Hz,2H),1.40(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤3:(Z)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙烯酸的制备

[0215] 将(Z)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙烯酸乙酯(710mg,3.6mmol)溶解于MeOH(25mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,3.6mL,3.6mmol)。将反应混合物搅拌2h。将溶液浓缩以去除甲醇。将所得水溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,3.6mL,3.6mmol),并且形成沉淀物。在搅拌10min之后,将沉淀物通过过滤收集并且在真空下干燥以提供期望产物(570mg,3.4mmol,94%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_7H_6FN_2O_2$的计算值$[M+H]^+$169.0;实测值169.0;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.98(d,J=1.1Hz,1H),8.75(dd,J=2.4,1.1Hz,1H),8.62(d,J=2.4Hz,1H),7.05(d,J=34.9Hz,1H)。



中间体18

(Z)-2-氟-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)丙烯酸

步骤1:(E)-2-氟-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0216] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(250mg,1.0mmol)溶解于THF(5mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,41mg,1.0mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加6-甲氧基吡啶甲醛(140mg,1.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭。将溶液用水(20mL)和EtOAc(10mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×5mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提

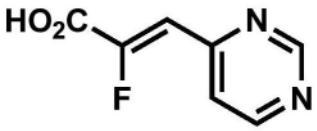
供期望产物(6:1E/Z,如通过1H NMR所判断,170mg,0.75mmol,72%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{11}H_{13}FNO_3$的计算值[M+H]$^+$226.1;实测值225.9。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0217] 将(E)-2-氟-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(170mg,0.75mmol)溶解于甲苯(5mL)中,并且添加碘(190mg,0.75mmol)。将反应混合物在100℃下加热7天。将溶液浓缩并且通过柱色谱法(0→100%EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(75mg,0.33mmol,45%收率);LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{11}H_{13}FNO_3$的计算值[M+H]$^+$226.1;实测值226.1;^{1}H NMR(500MHz,$CDCL_3$)δ7.60(dd,J=8.2,7.4Hz,1H),7.41(d,J=7.4Hz,1H),6.98(d,J=34.7Hz,1H),6.70(d,J=8.2Hz,1H),4.35(q,J=7.2Hz,2H),3.93(s,3H),1.38(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤3:(Z)-2-氟-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)丙烯酸的制备

[0218] 将(Z)-2-氟-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(71mg,0.32mmol)溶解于MeOH(3mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,0.32mL,0.32mmol)。将反应混合物搅拌2h。将溶液浓缩以去除甲醇。将所得水溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,0.32mL,0.32mmol),并且形成沉淀物。在搅拌10min之后,将沉淀物通过过滤收集并且在真空下干燥以提供期望产物(42mg,0.2mmol,67%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_9FNO_3$的计算值[M+H]$^+$198.0;实测值198.0;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.79(dd,J=8.3,7.0Hz,1H),7.41(d,J=7.4Hz,1H),6.89(d,J=34.5Hz,1H),6.84(d,J=8.3Hz,1H)。



中间体19

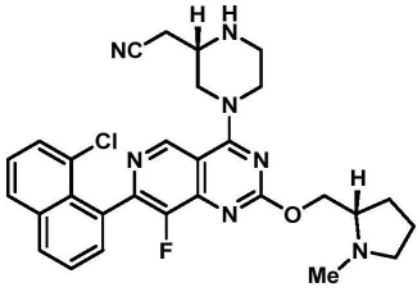
(Z)-2-氟-3-(嘧啶-4-基)丙烯酸

步骤1:(Z)-2-氟-3-(嘧啶-4-基)丙烯酸乙酯的制备

[0219] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(1.1g,4.6mmol)溶解于THF(11mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,185mg,4.6mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加嘧啶-4-甲醛(250mg,1.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭。将溶液用水(20mL)和EtOAc(10mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×5mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→15%丙酮/己烷)纯化以提供期望产物(40mg,0.2mmol,9%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_{10}FN_2O_2$的计算值[M+H]$^+$197.1;实测值197.0;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.27(d,J=1.3Hz,1H),8.82(d,J=5.4Hz,1H),7.79(dd,J=5.3,1.5Hz,1H),7.03(d,J=33.9Hz,1H),4.39(q,J=7.2Hz,2H),1.40(t,J=7.2Hz,3H)。

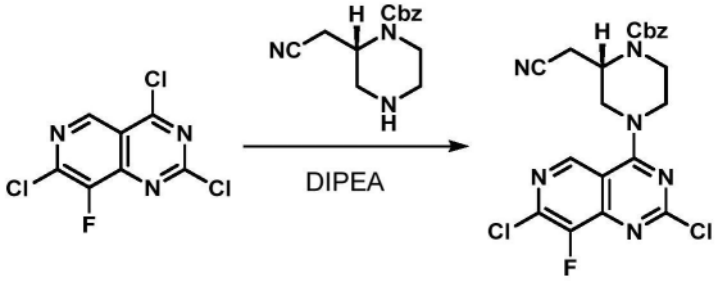
步骤2:(Z)-2-氟-3-(嘧啶-4-基)丙烯酸的制备

[0220] 将(Z)-2-氟-3-(嘧啶-4-基)丙烯酸乙酯(20mg,0.1mmol)溶解于MeOH(1mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,0.1mL,0.1mmol)。将反应混合物搅拌2h。将溶液浓缩以去除甲醇。将所得水溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,0.1mL,0.1mmol)。将溶液冷冻并且直接冻干以提供期望产物,氯化钠加合物(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_7H_6FN_2O_2$的计算值[M+H]$^+$169.0;实测值169.0。



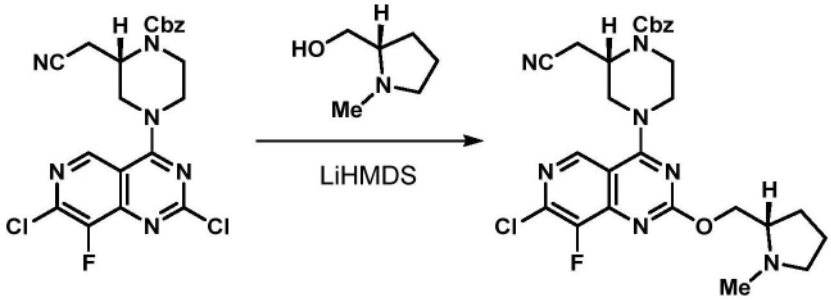
中间体20

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



步骤1:(S)-2-(氰基甲基)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

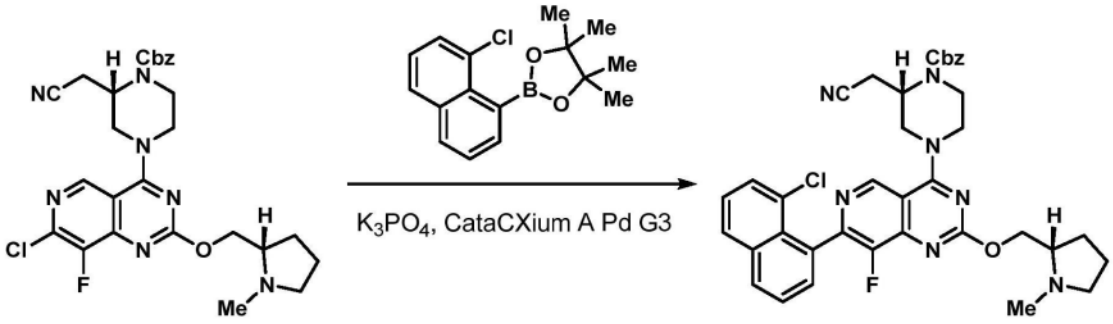
[0221] 将2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.2g,4.75mmol)悬浮于DCM(24mL)中,并且将溶液冷却至-40℃。逐滴添加DIPEA(1.2mL,7.1mmol),随后逐滴添加作为在DCM(10mL)中的溶液的(S)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(1.2g,4.75mmol)。将反应混合物搅拌30min,升温至室温,并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→50% EtOAc/己烷)直接纯化以提供期望产物(2.2g,4.64mmol,97%)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{21}H_{18}Cl_2FN_6O_2$的计算值[M+H]$^+$475.1;实测值474.8;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.93(s,1H),7.40-7.33(m,5H),5.20(d,J=12.3Hz,1H),5.17(d,J=12.3Hz,1H),4.68-4.61(m,1H),4.49-4.40(m,1H),4.40-4.35(m,1H),4.29-4.12(m,2H),3.92-3.80(m,1H),3.79-3.48(m,1H),3.05-2.76(m,1H),2.68(dd,J=17.0,5.0Hz,1H)。



步骤2:(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

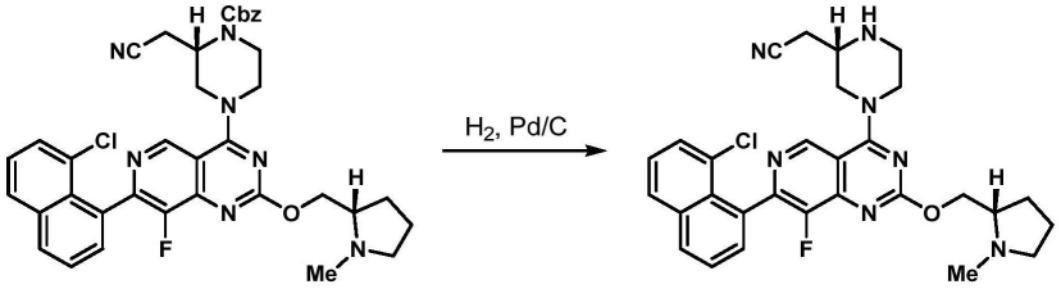
[0222] 将(S)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇(100mg,0.88mmol)溶解于THF(7.4mL)中并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加LiHMDS溶液(在THF中1.0M,0.88mL,0.88mmol),并且将所得混合物搅拌10min。将(S)-2-(氰基甲基)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-

甲酸苄酯(350mg,0.74mmol)溶解于THF(2mL)中并且逐滴添加至溶液中。允许反应混合物升温至室温并且搅拌16h。将反应混合物部分地浓缩,并且然后通过柱色谱法(50→100% EtOAc w 5% Et_3N/己烷)直接纯化以提供呈白色泡沫的期望产物(350mg,0.63mmol,85%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{27}H_{30}ClFN_7O_3$的计算值[M+H]$^+$554.2;实测值554.1;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.79(s,1H),7.41-7.33(m,5H),5.22-5.16(m,2H),4.66(br s,1H),4.55(dd,J=10.9,4.8Hz,1H),4.38(dd,J=10.8,6.1Hz,2H),4.33-4.25(m,1H),4.23-4.11(m,1H),4.02-3.89(m,1H),3.73-3.64(m,1H),3.64-3.48(m,1H),3.11(br t,J=7.5Hz,1H),3.00-2.77(m,1H),2.74-2.65(m,2H),2.49(s,3H),2.33-2.25(m,1H),2.08-2.00(m,1H),1.90-1.72(m,3H)。



步骤3:(S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

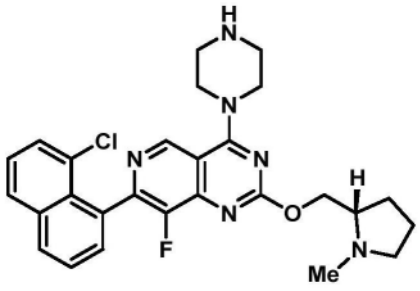
[0223] 将(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(100mg,0.19mmol)、2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(84mg,0.29mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXiumRTM A Palladacycle Gen.3](7mg,9.6μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(2.9mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,0.3mL,0.58mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热2h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(0→100% EtOAc w/5% Et_3N/己烷)纯化以提供期望产物(80mg,0.12mmol,61%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{36}ClFN_7O_3$的计算值[M+H]$^+$680.3;实测值680.4。



步骤4:2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

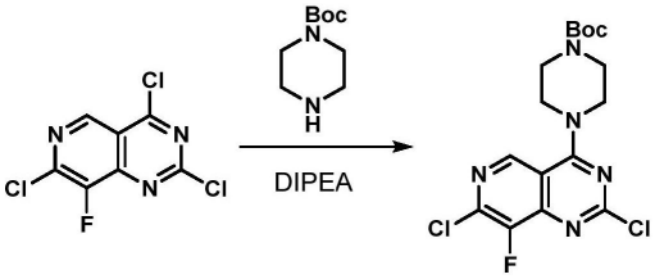
[0224] 将(S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(80mg,0.12mmol)溶解于MeOH(2.4mL)

中,并且添加钯/碳(10wt.%,63mg,0.06mmol)。将氢气(气球)鼓泡通过反应混合物持续5min,并且将反应混合物保持在氢气气氛下。在30min之后,将反应混合物通过硅藻土(Celite®)垫过滤并且浓缩。将含有期望产物和脱卤产物(2-((S)-4-(8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈)的未定量混合物的粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{28}H_{31}ClFN_7O$的计算值$[M+H]^+$546.2;实测值546.1。



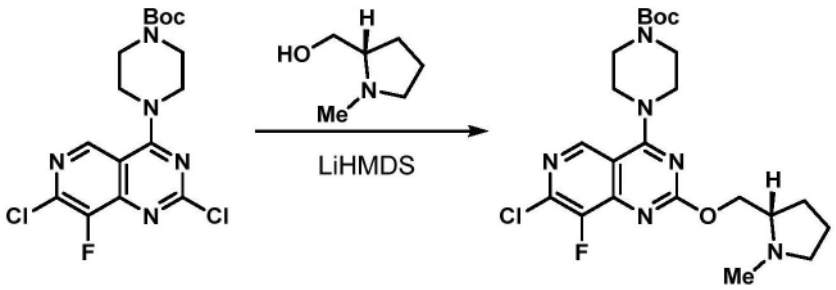
中间体21

(S)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



步骤1:4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

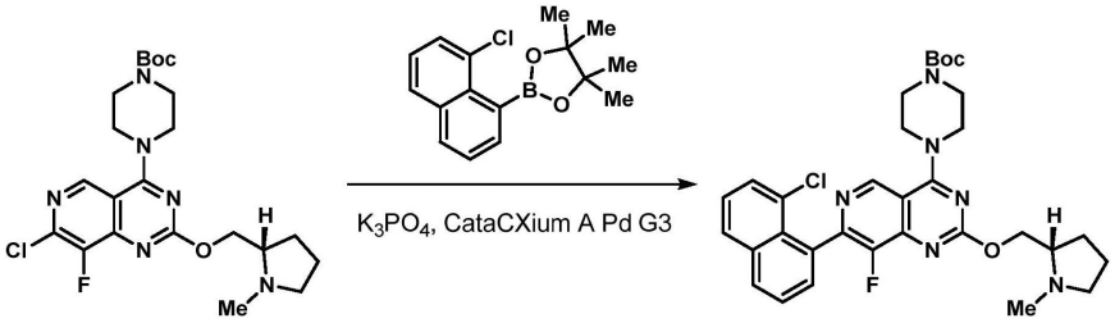
[0225] 将2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(1g,4.0mmol)悬浮于DCM(20mL)中,并且将溶液冷却至-40℃。添加DIPEA(1.0mL,5.9mmol),随后添加作为在DCM(5mL)中的溶液的哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.74g,4.0mmol)。在30min之后,将反应混合物升温至室温并且部分地浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→50% EtOAc/己烷)纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(1.4g,3.6mmol,90%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{16}H_{19}Cl_2FN_5O_2$的计算值$[M+H]^+$402.1;实测值401.9;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.87(s,1H),4.09-4.02(m,4H),3.72-3.64(m,4H),1.50(s,9H)。



步骤2:(S)-4-(7-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

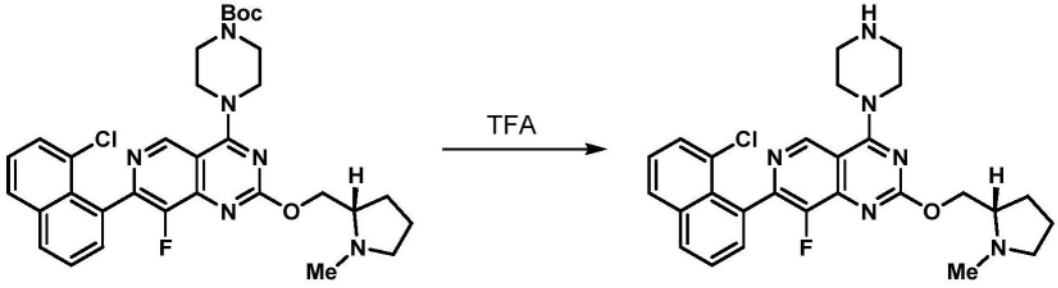
[0226] 将(S)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇(0.6g,5.2mmol)溶解于THF(17.4mL)中,并且将

溶液冷却至0℃。逐滴添加LiHMDS溶液(在THF中1.0M,5.2mL,5.2mmol),并且将所得混合物搅拌10min。将4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.4g,3.5mmol)悬浮于THF(10mL)中并且逐滴添加至溶液中。允许反应混合物升温至室温并且搅拌16h。将反应混合物部分地浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(1.5g,3.1mmol,90%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{22}H_{31}ClFN_6O_3$的计算值$[M+H]^+$481.2;实测值481.1;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.75(s,1H),4.53(dd,J=10.7,4.6Hz,1H),4.34(dd,J=10.7,6.7Hz,1H),3.99-3.90(m,4H),3.69-3.60(m,4H),3.12-3.07(m,1H),2.74-2.67(m,1H),2.49(s,3H),2.28(td,J=9.5,6.9Hz,1H),2.09-2.00(m,1H),1.89-1.73(m,3H),1.49(s,9H)。



步骤3:(S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

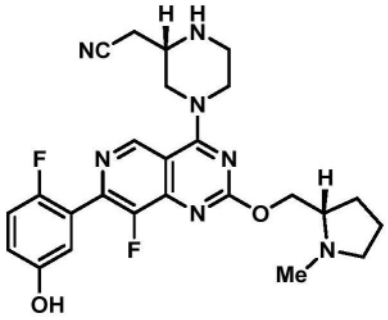
[0227] 将(S)-4-(7-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(145mg,0.30mmol)、2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(105mg,0.36mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXiumRTM A Palladacycle Gen.3](22mg,0.03mmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(5mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,0.45mL,0.90mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热2h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(0→100% EtOAc w/5% Et_3N/己烷)纯化以提供期望产物(84mg,0.14mmol,45%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{37}ClFN_6O_3$的计算值$[M+H]^+$607.3;实测值607.2。



步骤4:(S)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶的制备

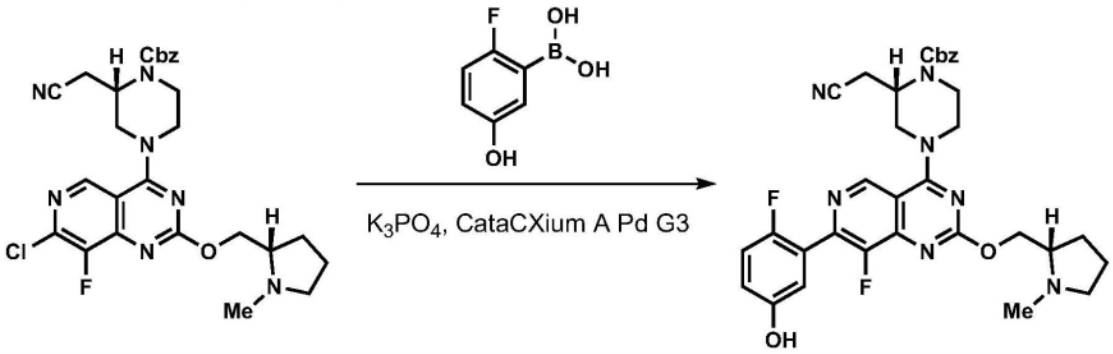
[0228] 将(S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(15mg,0.025mmol)溶解于DCM(1mL)中,并且添加TFA(0.25mL,3.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{27}H_{29}ClFN_6O$的计算值[M+

H]+507.2,实测值507.1。



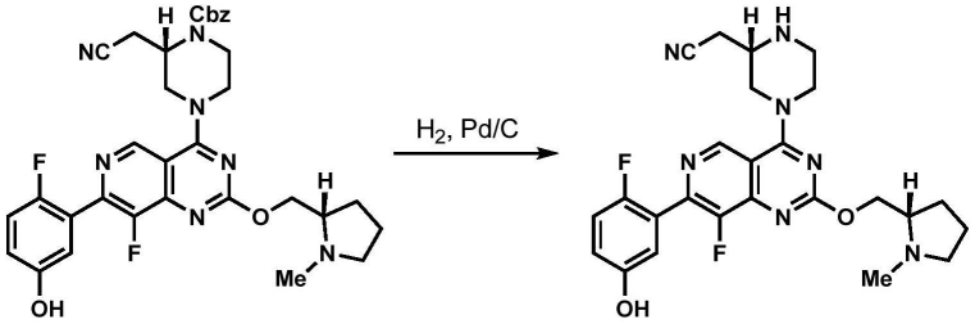
中间体22

2-((S)-4-(8-氟-7-(2-氟-5-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-甲基哌嗪-2-基)乙腈



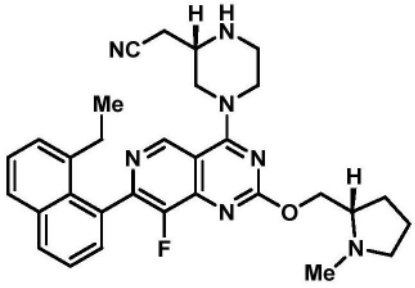
步骤1:(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-7-(2-氟-5-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0229] 将(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(32mg,0.058mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXiumRTM A Palladacycle Gen.3](4.2mg,5.8μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(0.9mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,0.1mL,0.17mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热4h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(80→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷→20% MeOH/具有5% Et_3N的EtOAc)纯化以提供期望产物(30mg,0.048mmol,82%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{34}F_2N_7O_4$的计算值[M+H]+630.3;实测值630.2;^{1}H NMR(500MHz,$CDCL_3$)δ 8.93(s,1H),7.43-7.30(m,6H),7.05-6.86(m,3H),5.19(s,2H),4.71-4.56(m,2H),4.52-4.44(m,1H),4.40-4.32(m,1H),4.28-4.18(m,1H),4.15-3.96(m,1H),3.70-3.54(m,2H),3.50-3.39(m,1H),3.36-3.23(m,1H),3.04-2.93(m,1H),2.87-2.72(m,1H),2.70-2.61(m,4H),2.54-2.44(m,1H),2.15-2.08(m,1H),2.05-1.83(m,3H)。



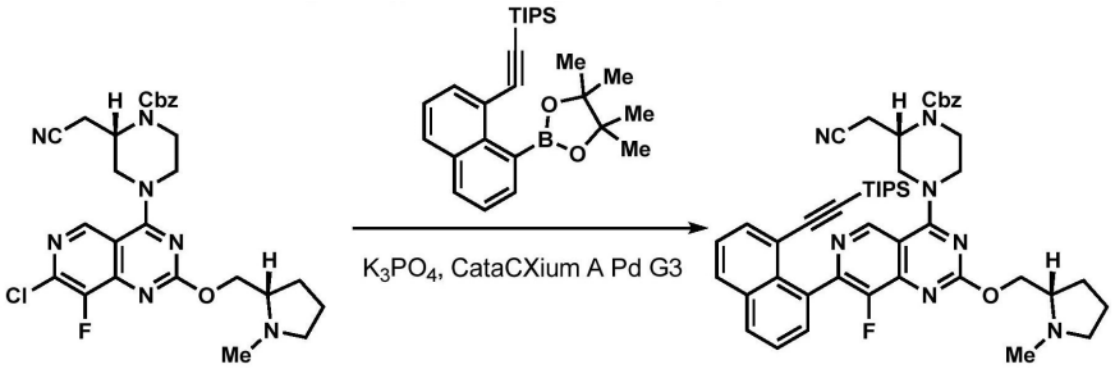
步骤2:2-((S)-4-(8-氟-7-(2-氟-5-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

[0230] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-7-(2-氟-5-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(30mg,0.048mmol)溶解于MeOH(1.0mL)中,并且添加钯/碳(10wt.%,25mg,0.024mmol)。将氢气鼓泡通过溶液持续5min,然后将反应混合物保持在氢气(气球)气氛下。在30min之后,将反应混合物通过硅藻土(Celite®)垫过滤并且直接浓缩以提供期望产物(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{25}H_{28}F_2N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$496.2;实测值496.3。



中间体23

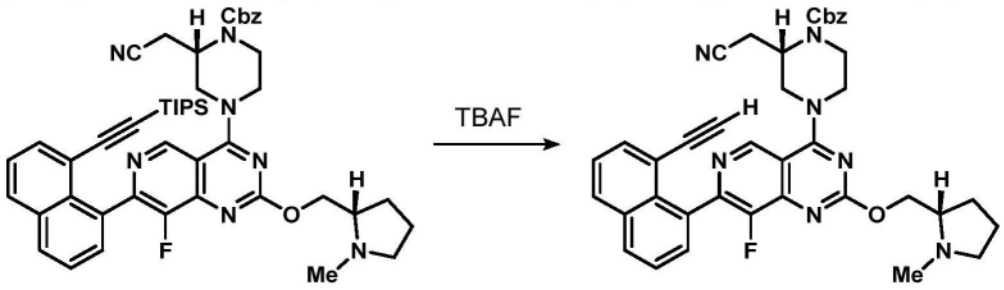
2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



步骤1:(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

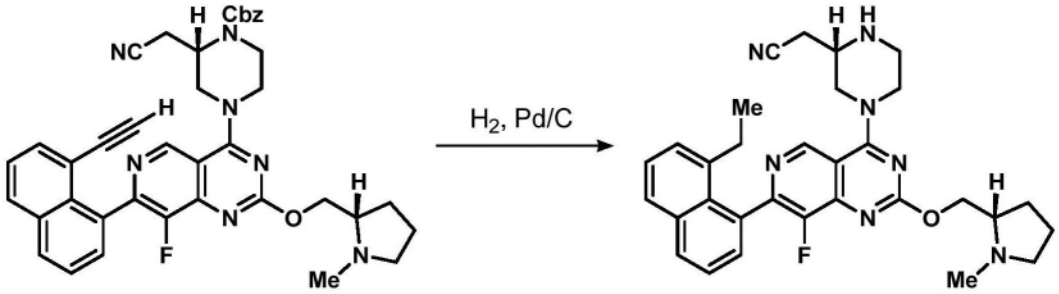
[0231] 将(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(32mg,0.058mmol)、三异丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷([该材料根据WO 2022031678A1

中详述的程序制备]38mg,0.087mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium® A Palladacycle Gen.3](4.2mg,5.8μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(0.9mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,90μl,0.17mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热4h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(35mg,0.04mmol,73%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{48}H_{56}FN_7O_3Si$的计算值$[M+H]^+$826.4;实测值826.4;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.13-9.02(m,1H),7.99-7.90(m,2H),7.82(d,J=6.7Hz,1H),7.62-7.44(m,3H),7.42-7.33(m,5H),5.27-5.13(m,2H),4.76-4.69(m,1H),4.64-4.52(m,1H),4.43-4.18(m,3H),4.04-3.56(m,2H),3.10(br t,J=7.7Hz,1H),2.89-2.55(m,3H),2.51-2.46(m,3H),2.33-2.23(m,1H),2.10-2.01(m,1H),1.91-1.71(m,4H),0.95-0.82(m,18H),0.61-0.49(m,3H)。



步骤2:(S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

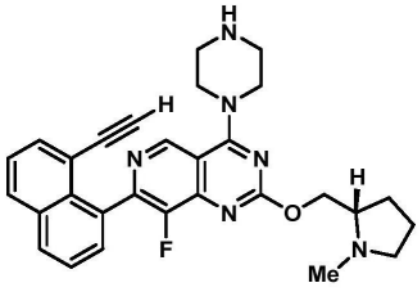
[0232] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(35mg,0.042mmol)溶解于THF(0.8mL)中,并且逐滴添加四正丁基氟化铵溶液(在THF中1.0M,40μL,0.04mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10min。将溶液直接浓缩,并且将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{37}FN_7O_3$的计算值$[M+H]^+$670.3;实测值670.5。



步骤3:2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

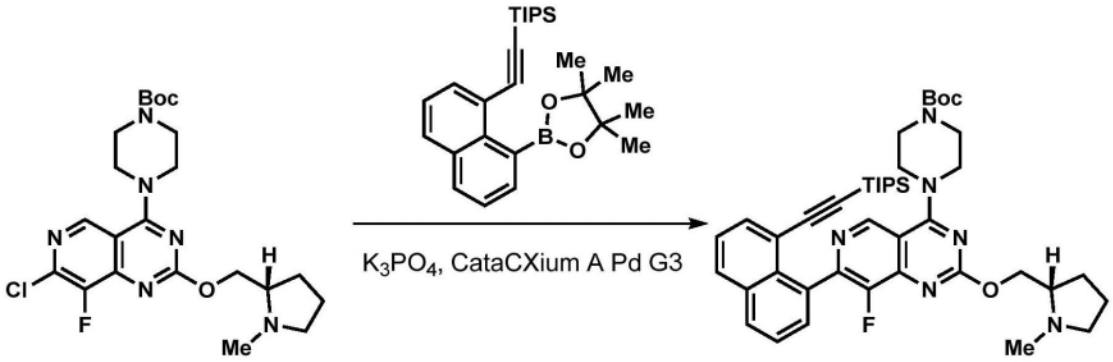
[0233] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(假定28mg,0.042mmol)溶解于MeOH(0.8mL)中,并且添加钯/碳(10wt.%,22mg,0.021mmol)。将氢气鼓泡通过溶液持续5min,然后将反应混合物保持在氢气(气球)气氛下持续1.5h。将反应混合物通过硅藻土

(Celite®)塞过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{31}H_{35}FN_7O$的计算值[M+H]$^+$540.3;实测值540.4。



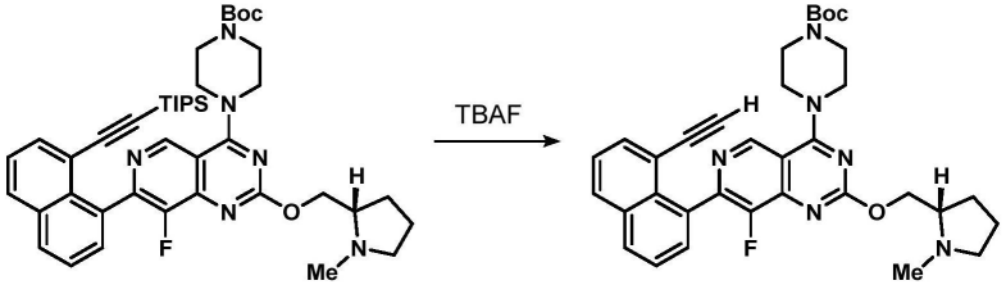
中间体24

2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



步骤1:(S)-7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶的制备

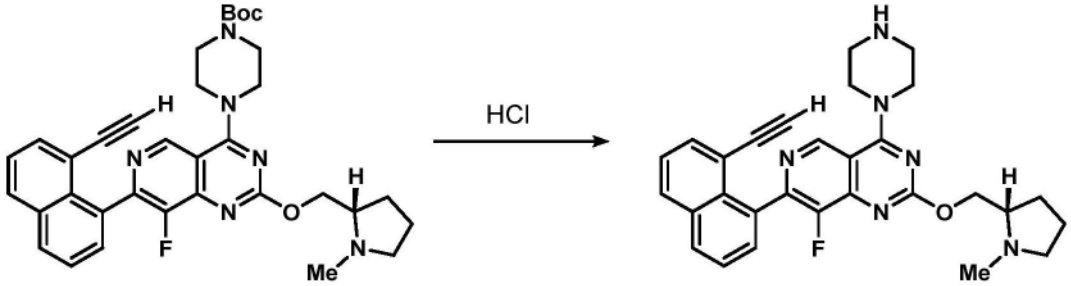
[0234] 将(S)-4-(7-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(70mg,0.15mmol)、三异丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷(95mg,0.22mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium® A Palladacycle Gen.3](11mg,15μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(1.5mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,220μl,0.44mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热4h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(100mg,0.13mmol,91%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{43}H_{58}FN_6O_3Si$的计算值[M+H]$^+$753.4;实测值753.4。



步骤2:(S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡

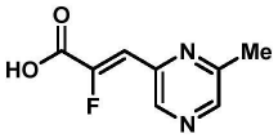
啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0235] 将(S)-4-(8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.133mmol)溶解于THF(1.3mL)中,并且逐滴添加四正丁基氟化铵溶液(在THF中1.0M,160μL,0.16mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10min。将溶液直接浓缩,并且将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{38}FN_6O_3$的计算值$[M+H]^+$597.3;实测值597.4。



步骤3:(S)-7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶的制备

[0236] 将(S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10mg,0.017mmol)溶解于MeCN(300μL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,42μL,0.168mmol),并且将反应混合物搅拌1h。将反应混合物用NaOH溶液(1.0M,170μL,0.17mmol)淬灭并且将溶液浓缩。将材料不经额外的纯化直接用于下一步骤中。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{29}H_{30}FN_6O$的计算值$[M+H]^+$497.2;实测值497.3。



中间体24A

(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙烯酸

步骤1:(E)-2-氟-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙烯酸乙酯的制备

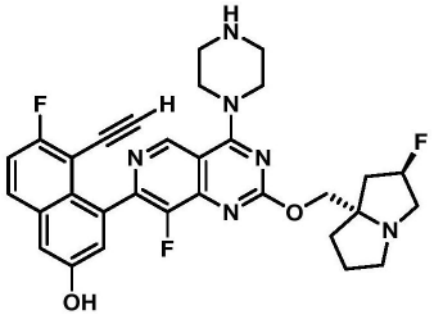
[0237] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(250mg,1.0mmol)溶解于THF(5mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,41mg,1.0mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加6-甲基吡嗪-2-甲醛(125mg,1.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(5mL)淬灭。将溶液用水(5mL)和EtOAc(10mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×5mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(>15:1E/Z,如通过1H NMR所判断,120mg,0.56mmol,55%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{10}H_{12}FN_2O_2$的计算值$[M+H]^+$211.1;实测值210.9;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.56(s,1H),8.36(s,1H),6.81(d,J=19.1Hz,1H),4.26(q,J=7.2Hz,2H),2.55(s,3H),1.24(t,J=7.1Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0238] 将(E)-2-氟-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙烯酸乙酯(120mg,0.56mmol)溶解于甲苯(7mL)中,并且添加碘(14mg,0.06mmol)。将反应混合物在100℃下加热5天。将溶液浓缩并且通过柱色谱法(5→100%EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(73mg,0.35mmol,62%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{10}H_{12}FN_2O_2$的计算值$[M+H]^+$211.1;实测值210.9;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.92(s,1H),8.39(s,1H),7.07(d,J=35.6Hz,1H),4.37(q,J=7.2Hz,2H),2.58(s,3H),1.38(t,J=7.2Hz,3H)。

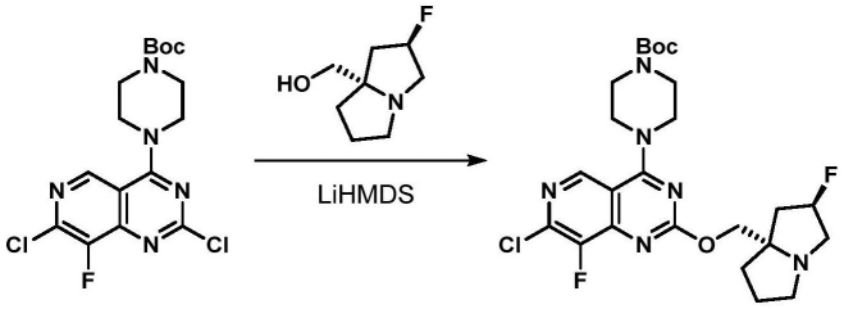
步骤3:(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙烯酸的制备

[0239] 将(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙烯酸乙酯(73mg,0.35mmol)溶解于MeOH(3mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,0.35mL,3.5mmol)。将反应混合物搅拌2h。将溶液浓缩以去除甲醇。将所得水溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,0.35mL,0.35mmol),并且形成沉淀物。在搅拌10min之后,将沉淀物通过过滤收集并且在真空下干燥以提供期望产物(34mg,0.19mmol,54%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_8FN_2O_2$的计算值$[M+H]^+$183.0;实测值182.8;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.79(s,1H),8.52(s,1H),6.98(d,J=35.0Hz,1H),2.52(s,3H)。



中间体25

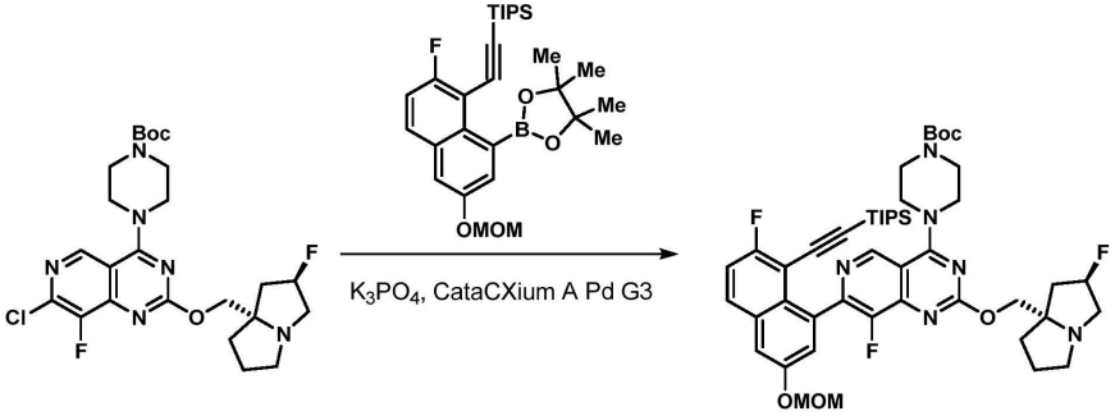
5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



步骤1:4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

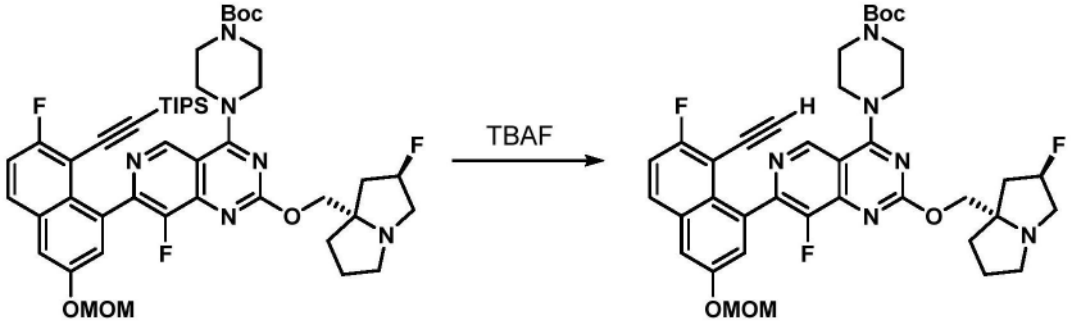
[0240] 将((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲醇,HCl盐(1.9g,9.5mmol)悬浮于THF(70mL)中。将混合物冷却至0℃并且逐滴添加LiHMDS溶液(在THF中1.0M,22mL,22mmol)。一旦所有固体已经进入溶液中(5min),添加作为在THF(10mL)中的溶液的4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.5g,8.7mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌16h。将反应混合物部分地浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供呈白色泡沫的期望产物(3.0g,5.7mmol,

66％收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{24}H_{32}ClF_2N_6O_3$的计算值[M+H]$^+$525.2;实测值525.5;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.74(s,1H),0.00(d,J＝54.0Hz,1H),4.26(d,J＝10.5Hz,1H),4.18(d,J＝10.5Hz,1H),3.99-3.89(m,4H),3.69-3.59(m,4H),3.31-3.12(m,3H),3.01-2.93(m,1H),2.25-2.18(m,1H),2.14(br dd,J＝14.7,4.1Hz,1H),1.99-1.80(m,4H),1.49(s,9H)。



步骤2:4-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

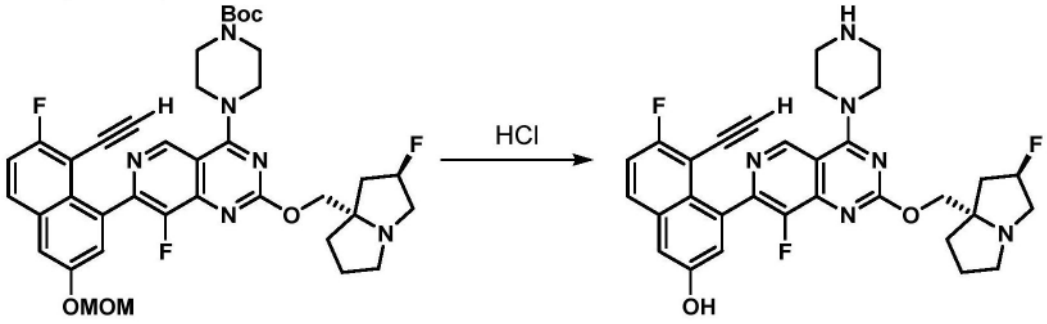
[0241] 将4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.57mmol)、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(440mg,0.86mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[CataCXiumRTM A Pd G3](21mg,0.029mmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代;将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(2.9mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,860μL,1.7mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100％具有5％Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(450mg,0.51mmol,90％收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{47}H_{62}F_3N_6O_5Si$的计算值[M+H]$^+$875.4;实测值875.8。



步骤3:4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

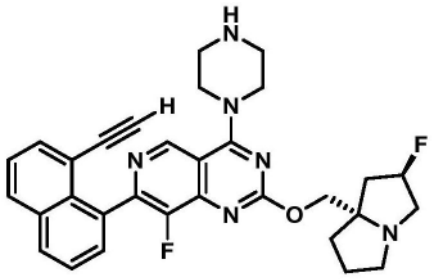
[0242] 将4-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,0.57mmol)溶解于THF(5.7mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐

滴添加TBAF溶液(在THF中1.0M,0.7mL,0.7mmol),并且将反应混合物搅拌5min。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{41}F_3N_6O_5$的计算值$[M+H]^+$719.3;实测值719.6。



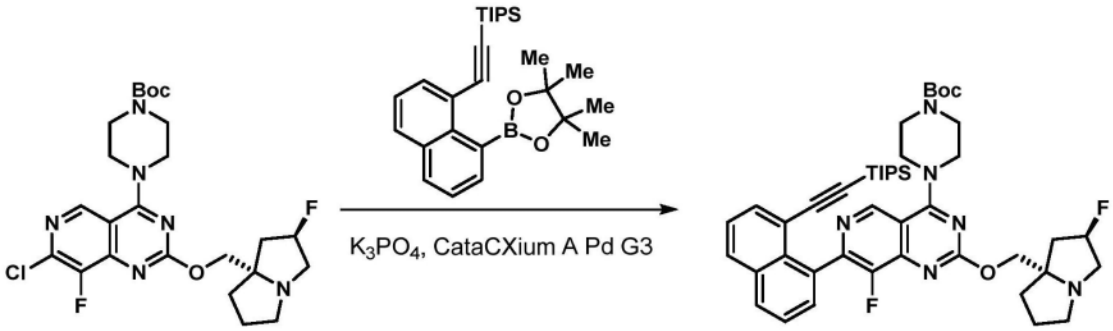
步骤4:5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚的制备

[0243] 将4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(410mg,0.57mmol)溶解于MeCN(5.7mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,1.4mL,5.7mmol),并且允许反应混合物升温至室温。在2h之后,添加氢氧化钠溶液(1.0M,5.7mL,5.7mmol),并且将溶液浓缩以去除挥发性有机物。将所得水溶液冷冻并且直接冻干以提供期望产物以及氯化钠。材料具有足够的纯度以不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{31}H_{30}F_3N_6O_2$的计算值$[M+H]^+$575.2;实测值575.4。



中间体26

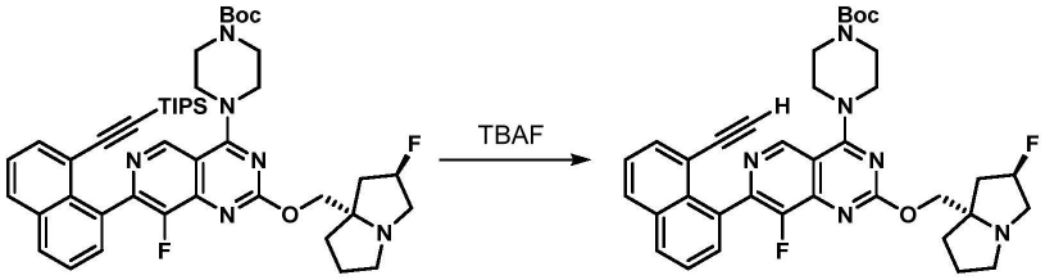
7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



步骤1:4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-

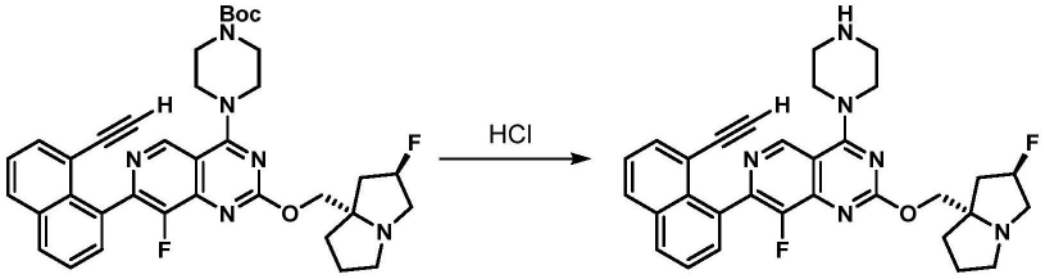
(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0244] 将4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(45mg,0.086mmol)、三异丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷(41mg,0.094mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium® A Palladacycle Gen.3](3.1mg,4.3μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(900μL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,130μL,0.26mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/已烷)纯化以提供期望产物(57mg,0.072mmol,83%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{45}H_{59}F_2N_6O_3Si$的计算值$[M+H]^+$797.4;实测值797.6;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.05(s,1H),7.96(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),7.92(d,J=7.9Hz,1H),7.81(d,J=6.9Hz,1H),7.60-7.52(m,2H),7.46(t,J=7.7Hz,1H),5.27(d,J=55.2Hz,1H),4.33-4.22(m,1H),4.20-4.10(m,1H),3.92(br d,J=3.6Hz,4H),3.76-3.58(m,4H),3.28-3.14(m,2H),2.97(td,J=9.1,5.5Hz,1H),2.34-2.21(m,2H),2.20-2.09(m,2H),2.01-1.82(m,3H),1.24(s,9H),0.87(dd,J=10.2,7.5Hz,18H),0.61-0.49(m,3H)。



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

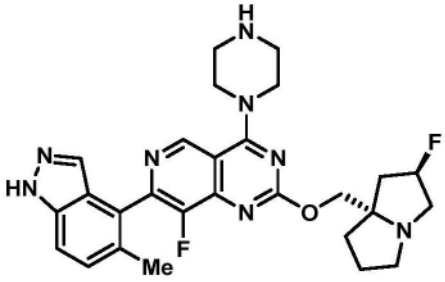
[0245] 将4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(55mg,0.069mmol)和溶液冷却至0℃。逐滴添加TBAF溶液(在THF中1.0M,90μL,0.09mmol),并且将反应混合物升温至室温。在5min之后,将反应混合物浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/已烷)纯化以提供期望产物(42mg,0.066mmol,95%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{39}F_2N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$641.3;实测值641.3。



步骤3:7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a

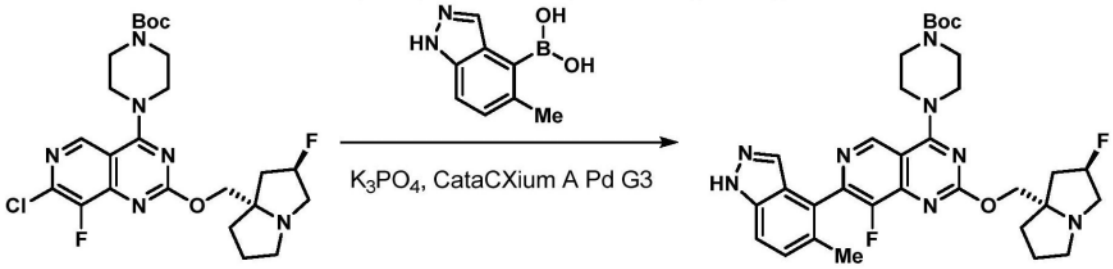
(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶的制备

[0246] 将4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(40mg,0.062mmol)溶解于MeCN(600μL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,160μl,0.62mmol)。在2h之后,通过添加NaOH溶液(1.0M,0.62mL,0.62mmol)将反应混合物淬灭,并且将反应混合物浓缩。将残余物从甲苯共沸并且不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{31}H_{31}F_2N_6O$的计算值$[M+H]^+$541.2;实测值541.3。



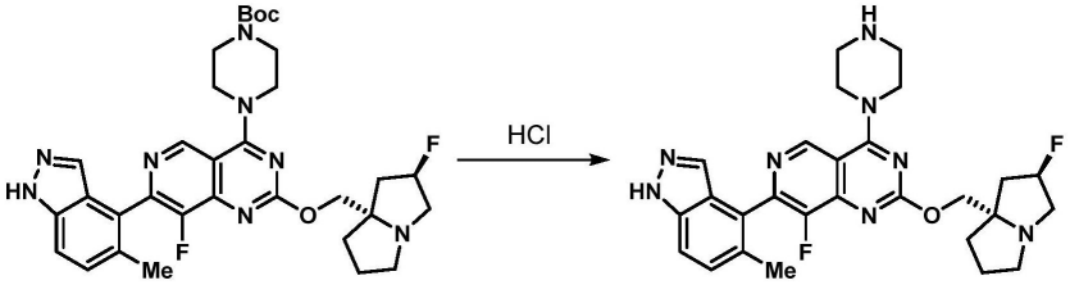
中间体27

8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



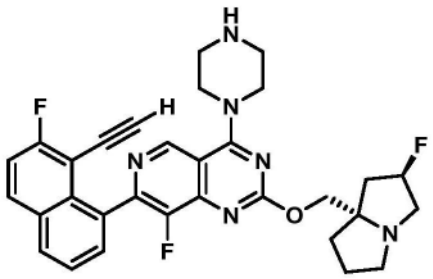
步骤1:4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0247] 将4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.095mmol)、(5-甲基-1H-吲唑-4-基)硼酸(16.76mg,0.095mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium® A Palladacycle Gen.3](6.9mg,9.5μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(950μL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,190μL,0.26mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(9mg,0.014mmol,15%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{39}F_2N_8O_3$的计算值$[M+H]^+$621.3;实测值621.3。



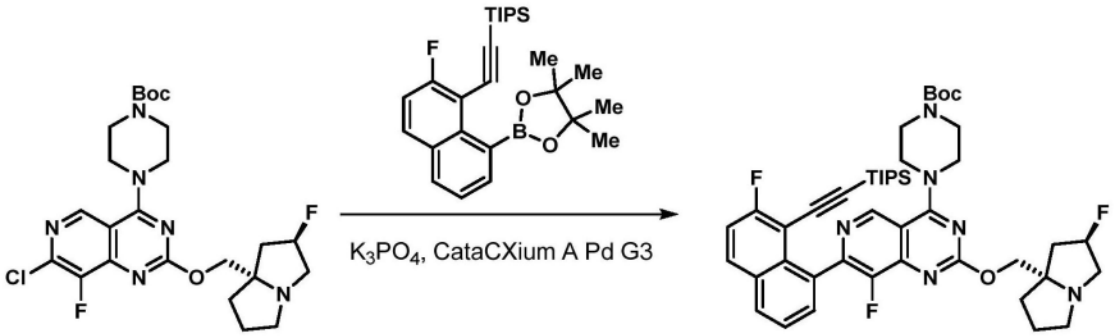
步骤2:8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶的制备

[0248] 将4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(9mg,0.014mmol)溶解于MeCN(750μL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,36μl,0.15mmol)。在2h之后,将反应混合物浓缩,并且将粗材料(作为HCl盐)不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{27}H_{31}F_2N_8O$的计算值$[M+H]^+$521.3;实测值521.2。



中间体28

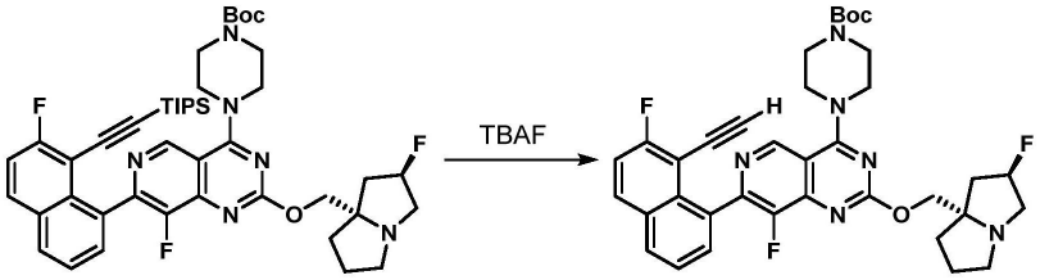
7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



步骤1:4-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

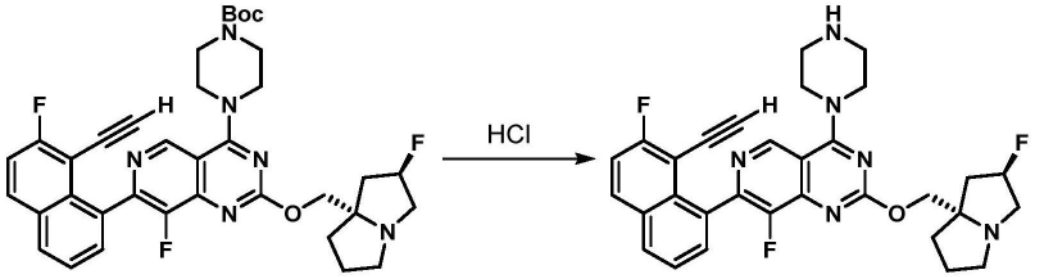
[0249] 将4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(171mg,0.33mmol)、((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(98mg,0.22mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium® A Palladacycle Gen.3](15.8mg,22μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小

瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(2.2mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,430μL,0.65mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(43mg,0.053mmol,24%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{45}H_{58}F_3N_6O_3Si$的计算值$[M+H]^+$815.4;实测值815.9。



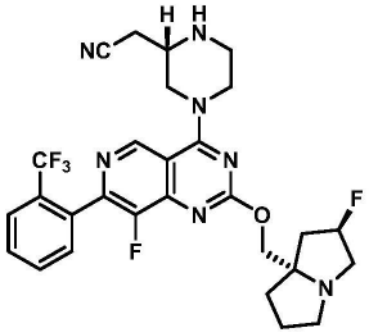
步骤2:4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0250] 将4-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(39mg,0.048mmol)溶解于THF(1.0mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加TBAF溶液(在THF中1.0M,57μL,0.057mmol),并且将反应混合物升温至室温。在5min之后,将反应混合物浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(26mg,0.039mmol,82%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{38}F_3N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$659.3;实测值659.8。



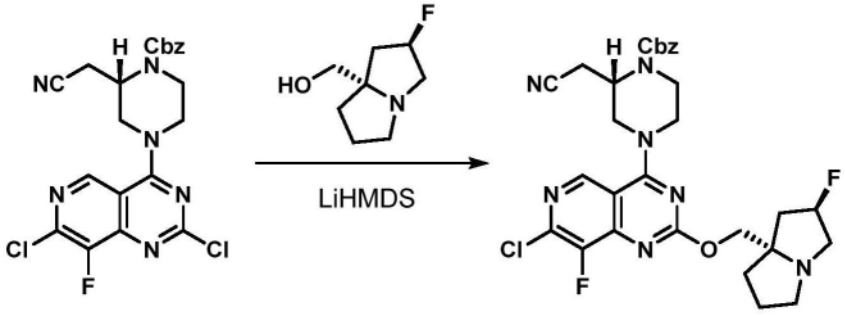
步骤3:7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶的制备

[0251] 将4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(27mg,0.04mmol)溶解于MeCN(500μL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,100μl,0.41mmol)。在2h之后,添加1-甲基咪唑(0.039mL,0.49mmol),并且将溶液浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{31}H_{30}F_3N_6O$的计算值$[M+H]^+$559.2;实测值559.4。



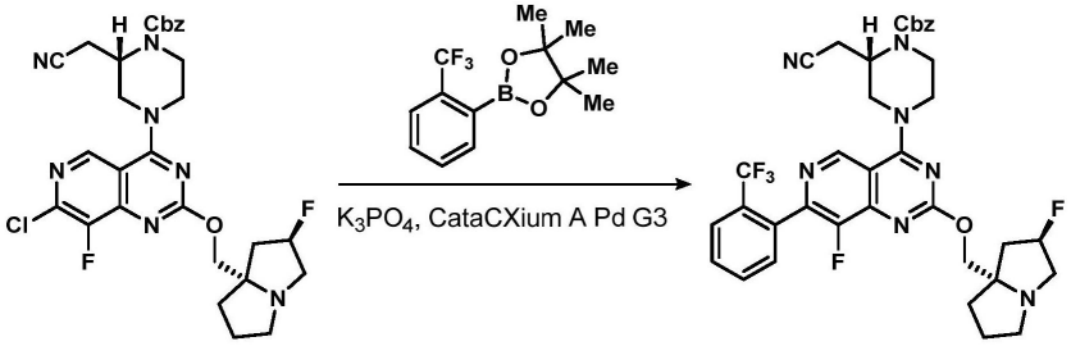
中间体29

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



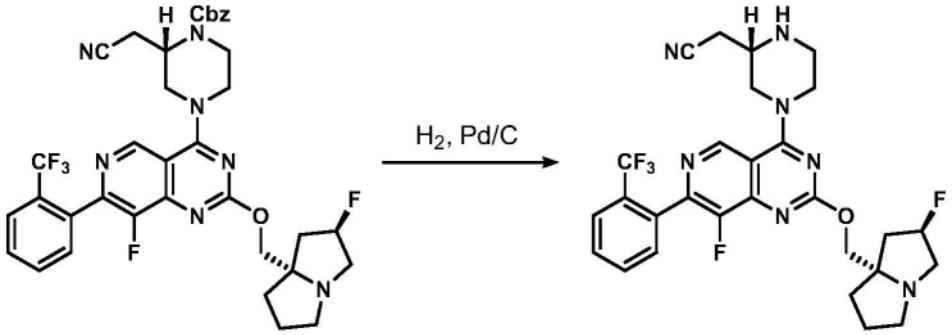
步骤1:(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0252] 将((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲醇,HCl盐(680mg,3.5mmol)悬浮于THF(16mL)中。将混合物冷却至0℃,并且逐滴添加LiHMDS溶液(在THF中1.0M,7.3mL,7.3mmol)。一旦所有固体已经进入溶液中(5min),添加作为在THF(10mL)中的溶液的(S)-2-(氰基甲基)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(1.5g,3.2mmol)。允许反应混合物升温至室温,然后缓慢升温至35℃持续4h。将反应混合物部分地浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供呈白色泡沫的期望产物(1.6g,2.6mmol,83%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{29}H_{31}ClF_2N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$598.2;实测值598.2;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.78(s,1H),7.37(d,J=1.4Hz,5H),5.26(d,J=55.8Hz,1H),5.20-5.17(m,2H),4.69-4.61(m,1H),4.47-4.38(m,1H),4.32-4.24(m,2H),4.22-4.13(m,2H),3.97-3.82(m,1H),3.74-3.63(m,1H),3.61-3.44(m,1H),3.30-3.20(m,2H),3.17-3.13(m,1H),3.01-2.93(m,1H),2.91-2.77(m,1H),2.72-2.64(m,1H),2.29-2.06(m,3H),1.98-1.80(m,3H)。



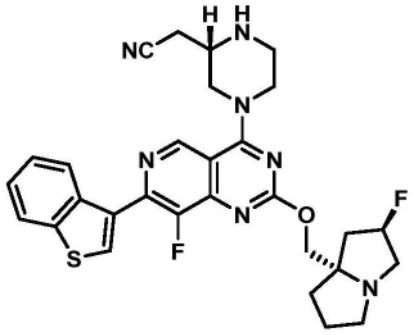
步骤2:(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0253] 将(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(50mg,0.084mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(45.5mg,0.167mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium® A Palladacycle Gen.3](3.0mg,4μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(0.8mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,170μL,0.33mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(58mg,0.08mmol,98%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{34}F_5N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$708.3;实测值708.3;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.03(s,1H),7.83(d,J=7.6Hz,1H),7.69-7.64(m,1H),7.63-7.58(m,1H),7.50-7.45(m,1H),7.42-7.33(m,5H),5.27(d,J=53.9Hz,1H),5.21(s,2H),4.74-4.66(m,1H),4.53-4.43(m,1H),4.41-4.34(m,1H),4.30(d,J=10.4Hz,1H),4.21(d,J=10.4Hz,1H),4.25-4.16(m,1H),3.94-3.79(m,1H),3.75-3.65(m,1H),3.63-3.46(m,1H),3.28-3.18(m,2H),3.01-2.93(m,1H),2.93-2.79(m,1H),2.78-2.69(m,1H),2.31-2.09(m,3H),2.00-1.81(m,3H)。



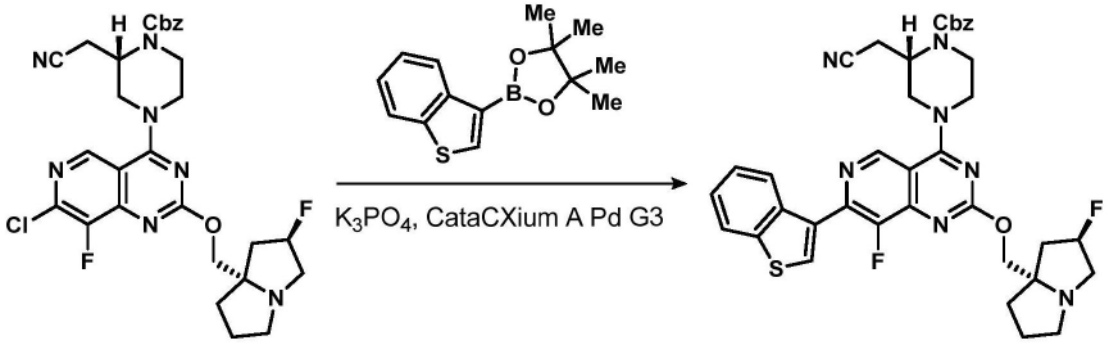
步骤3:2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

[0254] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(58mg,0.08mmol)溶解于MeOH(0.8mL)中,并且添加钯/碳(10wt.%,18mg,0.017mmol)。将氢气鼓泡通过溶液持续5min,然后将反应混合物保持在氢气(气球)气氛下持续1.5h。将反应混合物通过硅藻土(Celite®)塞过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{28}H_{29}F_5N_7O$的计算值$[M+H]^+$574.3;实测值574.2。



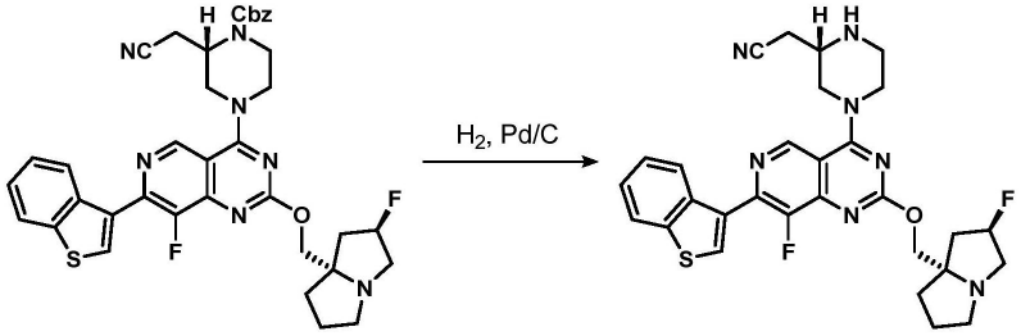
中间体30

2-((S)-4-(7-(苯并[b]噻吩-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



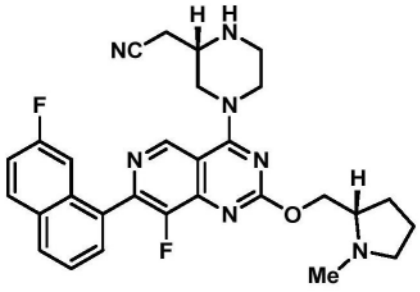
步骤1:(S)-4-(7-(苯并[b]噻吩-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0255] 将(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(50mg,0.084mmol)、2-(苯并[b]噻吩-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(43.5mg,0.167mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium® A Palladacycle Gen.3](3.0mg,4μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(0.8mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,170μL,0.33mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(57mg,0.08mmol,98%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{36}F_2N_7O_3S$的计算值$[M+H]^+$696.2;实测值696.2;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.13(s,1H),8.48(d,J=7.6Hz,1H),8.12(d,J=1.3Hz,1H),7.95-7.92(m,1H),7.47-7.35(m,7H),5.28(d,J=53.6Hz,1H),5.22-5.19(m,2H),4.74-4.67(m,1H),4.49(br d,J=12.6Hz,1H),4.40-4.39(m,1H),4.39(br d,J=11.9Hz,1H),4.32(d,J=10.4Hz,1H),4.27-4.18(m,1H),4.23(d,J=10.4Hz,1H),3.94-3.82(m,1H),3.74-3.66(m,1H),3.64-3.47(m,1H),3.31-3.20(m,2H),3.04-2.94(m,1H),2.94-2.80(m,1H),2.73(dd,J=16.7,5.6Hz,1H),2.29-2.11(m,2H),2.01-1.83(m,3H)。



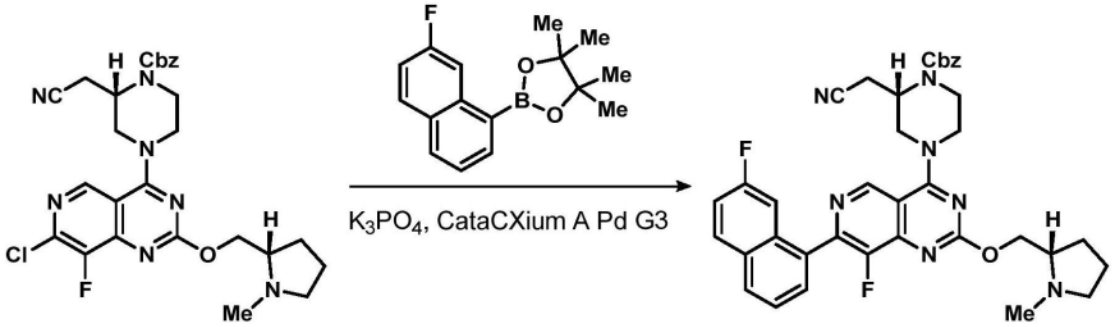
步骤2:2-((S)-4-(7-(苯并[b]噻吩-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

[0256] 将(S)-4-(7-(苯并[b]噻吩-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(57mg,0.082mmol)溶解于MeOH(0.8mL)中,并且添加钯/碳(10wt.%,17mg,0.016mmol)。将氢气鼓泡通过溶液持续5min,然后将反应混合物保持在氢气(气球)气氛下持续1.5h。将反应混合物通过硅藻土(Celite®)塞过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{29}H_{30}F_2N_7OS$的计算值$[M+H]^+$562.2;实测值562.3。



中间体31

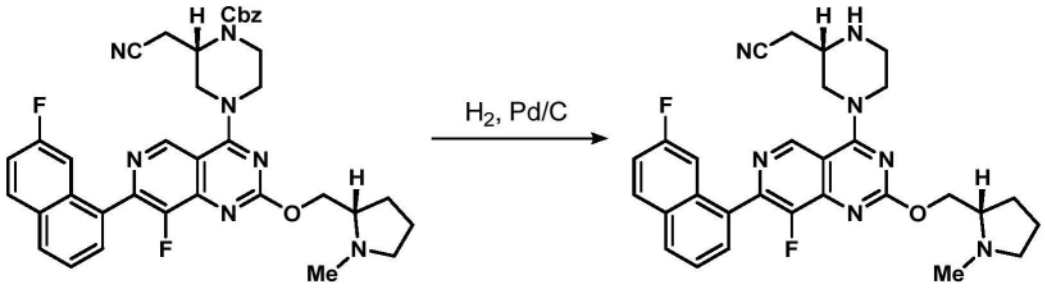
2-((S)-4-(8-氟-7-(7-氟萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



步骤1:(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-7-(7-氟萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

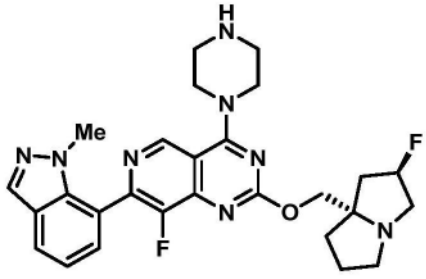
[0257] 将(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(52mg,0.094mmol)、2-(7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(33mg,0.12mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物,[cataCXium® A Palladacycle

Gen.3](3.4mg,5μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(0.9mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,140μL,0.28mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(61mg,0.09mmol,98%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{36}F_2N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$664.3;实测值664.5;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.19(s,1H),8.02-7.96(m,1H),7.96-7.89(m,1H),7.74-7.71(m,1H),7.62-7.54(m,1H),7.49-7.42(m,1H),7.40-7.35(m,5H),7.34-7.28(m,1H),5.29-5.16(m,2H),5.30(d,J=66.2Hz,2H),4.86-4.59(m,3H),4.49-4.43(m,1H),4.33-4.16(m,1H),4.11-4.01(m,1H),3.99-3.91(m,1H),3.89-3.82(m,1H),3.74-3.50(m,2H),3.13-3.04(m,3H),3.00-2.83(m,2H),2.45-2.33(m,2H),2.28-2.17(m,1H),2.13-2.09(m,1H)。



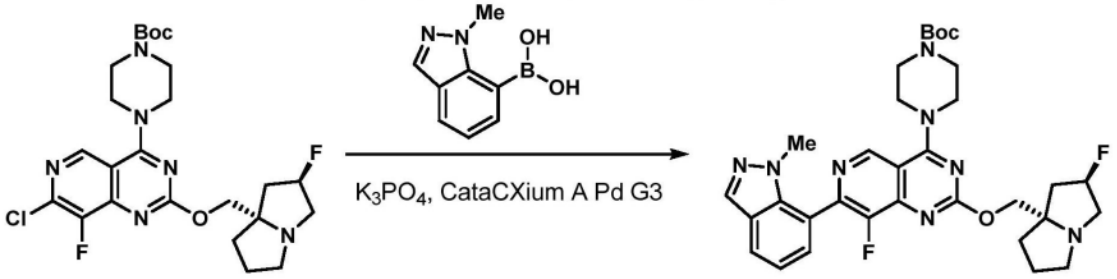
步骤2:2-((S)-4-(8-氟-7-(7-氟萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

[0258] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-7-(7-氟萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(61mg,0.092mmol)溶解于MeOH(2.0mL)中,并且添加钯/碳(10wt.%,20mg,0.018mmol)。将氢气鼓泡通过溶液持续5min,然后将反应混合物保持在氢气(气球)气氛下持续1.5h。将反应混合物通过硅藻土(Celite®)塞过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{29}H_{30}F_2N_7O$的计算值$[M+H]^+$530.2;实测值530.2。



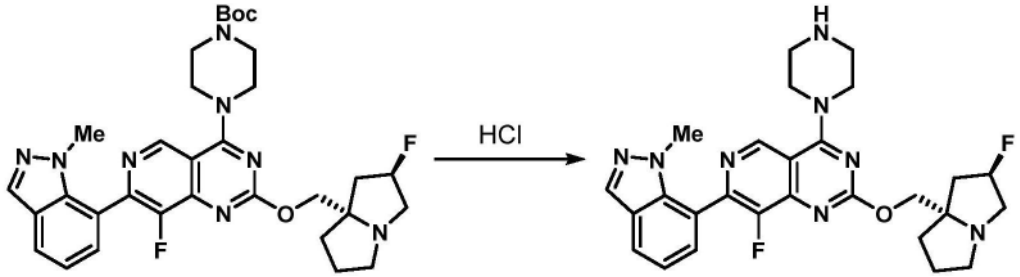
中间体32

8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



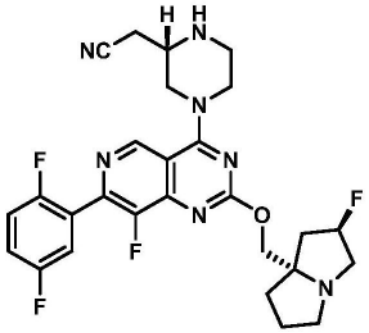
步骤1:4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0259] 将4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(75mg,0.13mmol)、(1-甲基-1H-吲唑-7-基)硼酸(38mg,0.21mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium® APalladacycle Gen.3](10.4mg,14μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(1.4mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,290μL,0.33mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(29mg,0.05mmol,33%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{39}F_2N_8O_3$的计算值$[M+H]^+$621.3;实测值621.4;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ 9.10(s,1H),8.07(s,1H),7.85(dd,J=8.0,1.0Hz,1H),7.47(d,J=7.0Hz,1H),7.25(d,J=1.2Hz,1H),5.43(d,J=51.9Hz,1H),4.04(br s,4H),3.99-3.91(m,1H),3.77(s,3H),3.73-3.69(m,4H),3.68-3.65(m,1H),3.52-3.04(m,4H),2.66-2.02(m,6H),1.50(s,9H)。



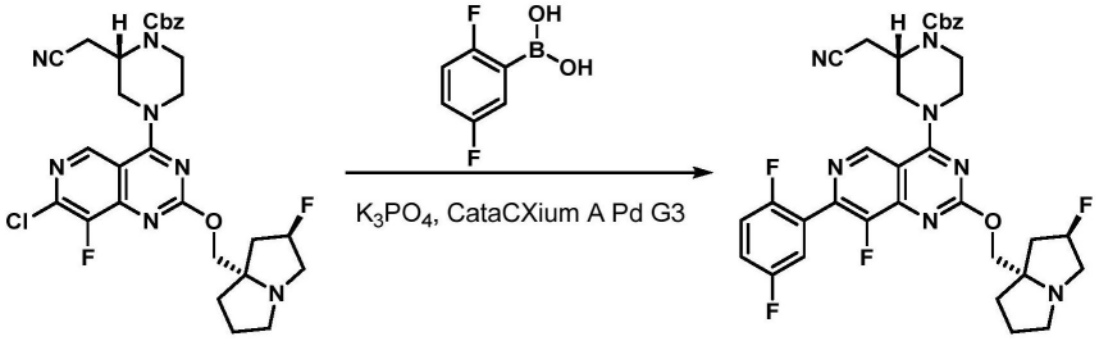
步骤2:8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶的制备

[0260] 将4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(29mg,0.047mmol)溶解于MeCN(1.0mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,120μl,0.47mmol)。在2h之后,将溶液浓缩,并且将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{27}H_{31}F_2N_8O$的计算值$[M+H]^+$521.3;实测值521.3。



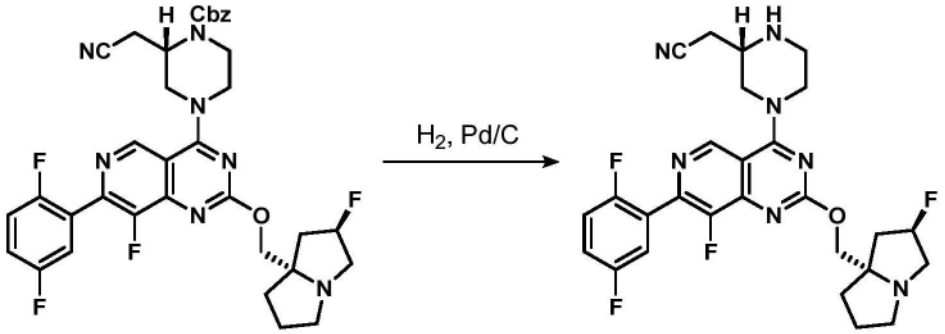
中间体33

2-((S)-4-(7-(2,5-二氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



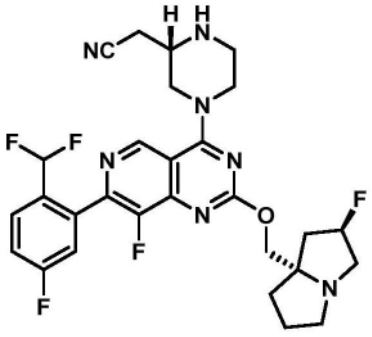
步骤1:(S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(2,5-二氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯

[0261] 将(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(40mg,0.067mmol)、(2,5-二氟苯基)硼酸(21mg,0.134mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium® A Palladacycle Gen.3](2.4mg,3μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(0.7mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,100μL,0.20mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(41mg,0.061mmol,91%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{34}F_4N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$676.3;实测值676.5;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.06(s,1H),7.38(s,6H),7.20-7.13(m,2H),5.27(d,J=53.8Hz,1H),5.20(s,2H),4.74-4.65(m,1H),4.51-4.44(m,1H),4.40-4.34(m,1H),4.31(d,J=10.5Hz,1H),4.22(d,J=10.5Hz,1H),4.20-4.11(m,1H),3.94-3.81(m,1H),3.74-3.65(m,1H),3.62-3.46(m,1H),3.29-3.15(m,3H),2.97(td,J=9.2,5.8Hz,1H),2.93-2.77(m,1H),2.71(dd,J=16.7,5.2Hz,1H),2.27-2.08(m,3H),2.00-1.82(m,3H)。



步骤2:2-((S)-4-(7-(2,5-二氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

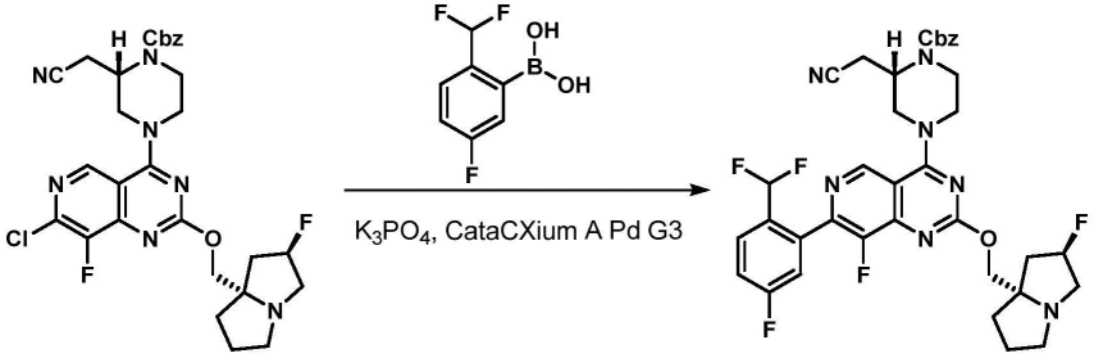
[0262] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(2,5-二氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(40mg,0.059mmol)溶解于MeOH(1.1mL)中,并且添加钯/碳(10wt.%,13mg,0.012mmol)。将氢气鼓泡通过溶液持续5min,然后将反应混合物保持在氢气(气球)气氛下持续1.5h。将反应混合物通过硅藻土(Celite®)塞过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{27}H_{28}F_4N_7O$的计算值$[M+H]^+$542.2;实测值542.3。



中间体34

2-((S)-4-(7-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪

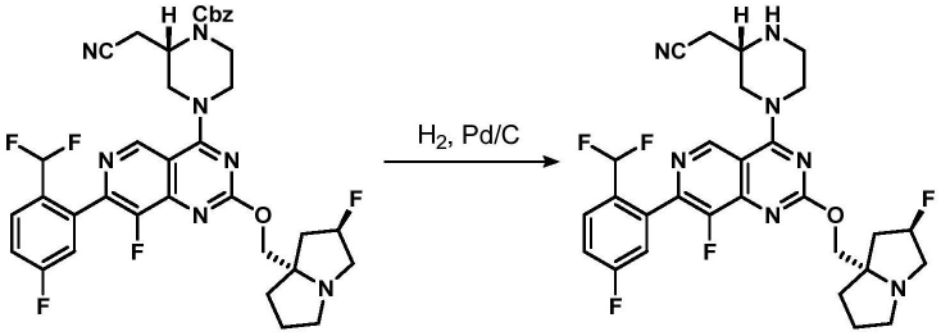
-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



步骤1:(S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

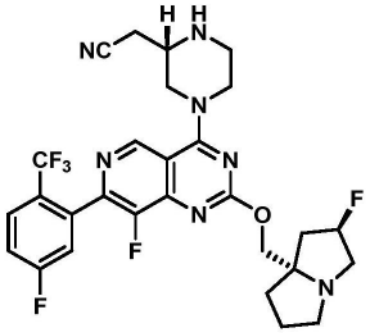
[0263] 将(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧

基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(40mg,0.067mmol)、(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)硼酸(25mg,0.13mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium® A Palladacycle Gen.3](2.4mg,3μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(0.7mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,100μL,0.20mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(45mg,0.064mmol,95%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{35}F_5N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$708.3;实测值708.6;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.05(s,1H),7.84(dd,J=8.5,5.3Hz,1H),7.41-7.36(m,5H),7.33-7.27(m,2H),6.95(t,J=55.3Hz,1H),5.27(d,J=54.6Hz,1H),5.21-5.19(m,2H),4.72-4.66(m,1H),4.53-4.45(m,1H),4.42-4.35(m,1H),4.31(d,J=10.5Hz,1H),4.22(d,J=10.5Hz,1H),4.23-4.15(m,1H),3.98-3.85(m,1H),3.71(td,J=11.6,3.9Hz,1H),3.64-3.46(m,1H),3.31-3.12(m,3H),3.02-2.93(m,1H),2.93-2.78(m,1H),2.77-2.66(m,1H),2.28-2.07(m,3H),1.98-1.85(m,3H)。



步骤2:2-((S)-4-(7-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

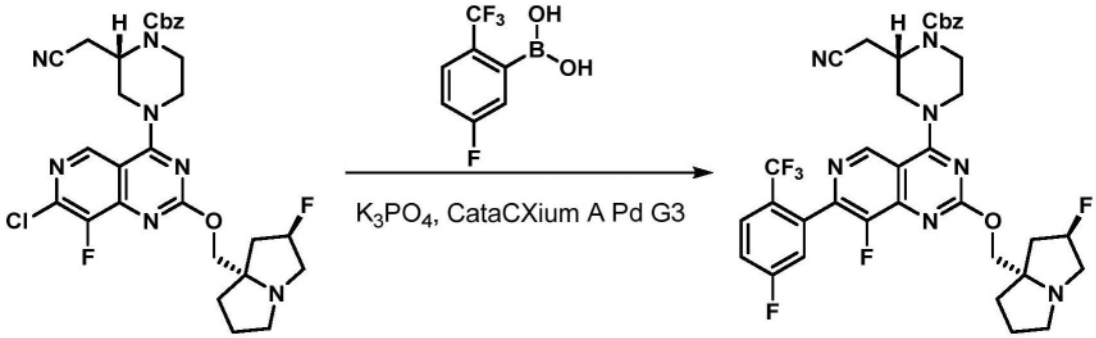
[0264] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(40mg,0.057mmol)溶解于MeOH(1.1mL)中,并且添加钯/碳(10wt.%,12mg,0.011mmol)。将氢气鼓泡通过溶液持续5min,然后将反应混合物保持在氢气(气球)气氛下持续1.5h。将反应混合物通过硅藻土(Celite®)塞过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{28}H_{29}F_5N_7O$的计算值$[M+H]^+$574.2;实测值574.3。



中间体35

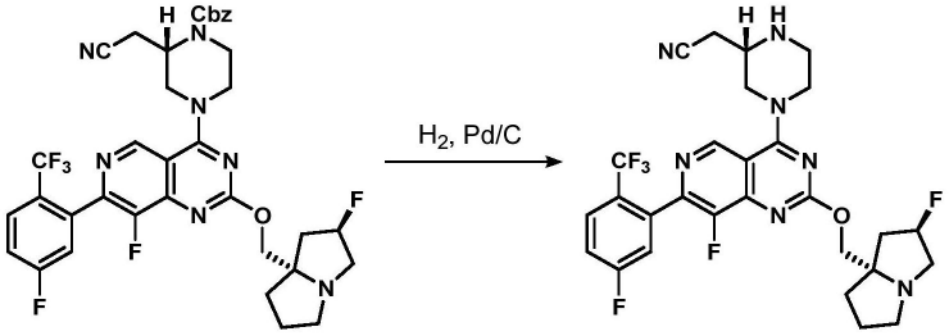
2-((S)-4-(8-氟-7-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪

-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



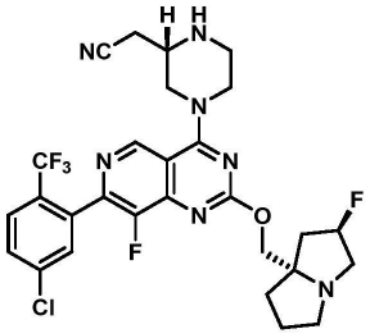
步骤1:(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-7-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯)的制备

[0265] 将(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(40mg,0.067mmol)、(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(27.8mg,0.134mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium® A Palladacycle Gen.3](2.4mg,3μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(0.7mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,100μL,0.20mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(45mg,0.062mmol,93%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{34}F_6N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$726.3;实测值726.6;^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ9.02(s,1H),7.83(dd,J=8.8,5.2Hz,1H),7.44-7.33(m,5H),7.32-7.27(m,1H),7.20(dd,J=8.5,2.4Hz,1H),5.27(d,J=54.3Hz,1H),5.21(s,2H),4.76-4.64(m,1H),4.53-4.34(m,2H),4.30(d,J=10.4Hz,1H),4.21(d,J=10.4Hz,1H),4.24-4.10(m,1H),4.00-3.82(m,1H),3.77-3.67(m,1H),3.65-3.42(m,1H),3.31-3.15(m,3H),3.02-2.93(m,1H),2.93-2.77(m,1H),2.72(br dd,J=16.7,5.3Hz,1H),2.29-2.08(m,3H),1.97-1.83(m,3H)。



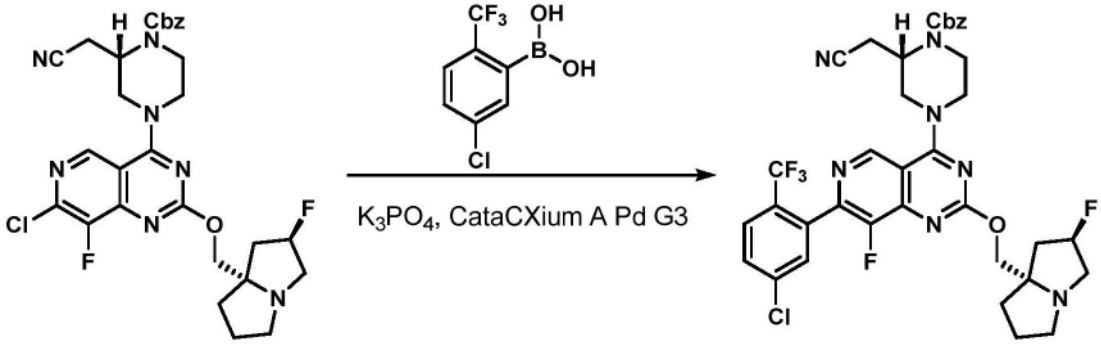
步骤2:2-((S)-4-(8-氟-7-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

[0266] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-7-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(40mg,0.055mmol)溶解于MeOH(1.1mL)中,并且添加钯/碳(10wt.%,12mg,0.011mmol)。将氢气鼓泡通过溶液持续5min,然后将反应混合物保持在氢气(气球)气氛下持续1.5h。将反应混合物通过硅藻土(Celite®)塞过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{28}H_{28}F_6N_7O$的计算值$[M+H]^+$592.2;实测值592.3。



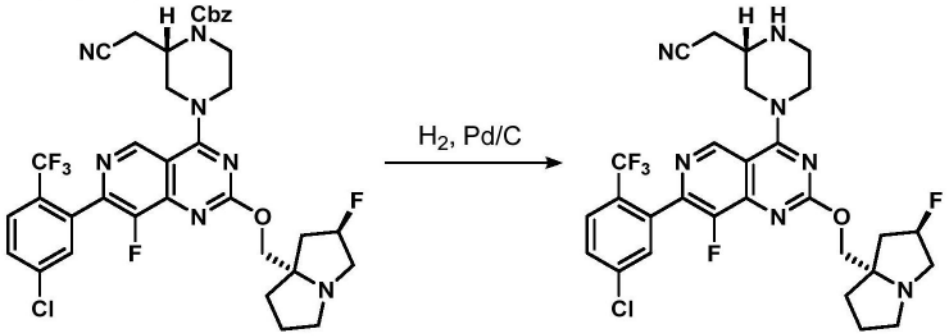
中间体36

2-((S)-4-(8-氟-7-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



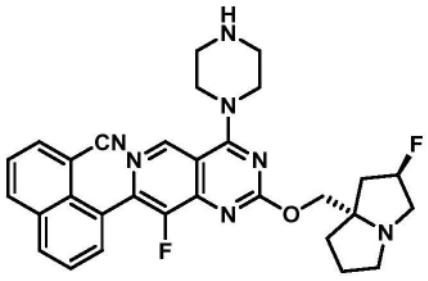
步骤1:(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-7-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯)的制备

[0267] 将(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(40mg,0.067mmol)、(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(30mg,0.134mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium® A Palladacycle Gen.3](2.4mg,3μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(0.7mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,100μL,0.20mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(24mg,0.03mmol,48%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{34}ClF_5N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$742.2;实测值742.1;^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ9.02(s,1H),7.76(d,J=8.5Hz,1H),7.58(d,J=8.4Hz,1H),7.49-7.47(m,1H),7.42-7.34(m,5H),5.27(d,J=54.0Hz,1H),5.21(s,2H),4.74-4.62(m,1H),4.53-4.44(m,1H),4.41-4.34(m,1H),4.32-4.14(m,3H),3.99-3.79(m,1H),3.76-3.66(m,1H),3.64-3.41(m,1H),3.32-3.14(m,3H),3.05-2.93(m,1H),2.93-2.76(m,1H),2.76-2.67(m,1H),2.29-2.08(m,3H),1.99-1.77(m,3H)。



步骤2:2-((S)-4-(8-氟-7-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

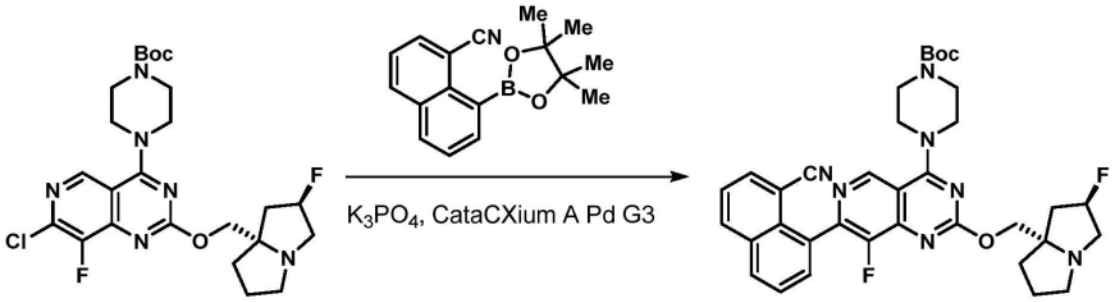
[0268] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-7-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(20mg,0.027mmol)溶解于MeOH(0.55mL)中,并且添加钯/碳(10wt.%,6mg,0.027mmol)。将氢气鼓泡通过溶液持续5min,然后将反应混合物保持在氢气(气球)气氛下持续1.5h。将反应混合物通过硅藻土(Celite®)塞过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{28}H_{28}ClF_5N_7O$的计算值$[M+H]^+$608.2;实测值608.1。



中间体37

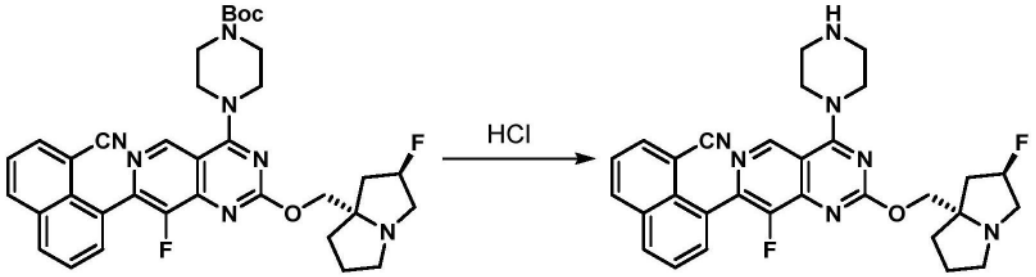
8-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-

1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈



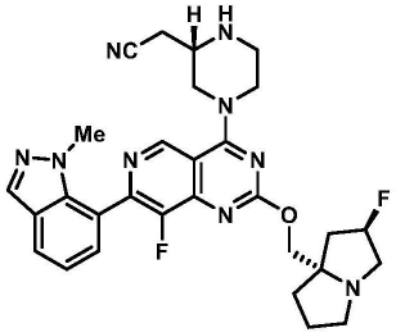
步骤1:4-(7-(8-氰基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0269] 将4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.095mmol)、8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲腈(35mg,0.125mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium® A Palladacycle Gen.3](6.9mg,9.5μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的THF(0.95mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,190μL,0.29mmol),并且将反应混合物在65℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(14mg,0.022mmol,23%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{38}F_2N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$642.3;实测值642.2。



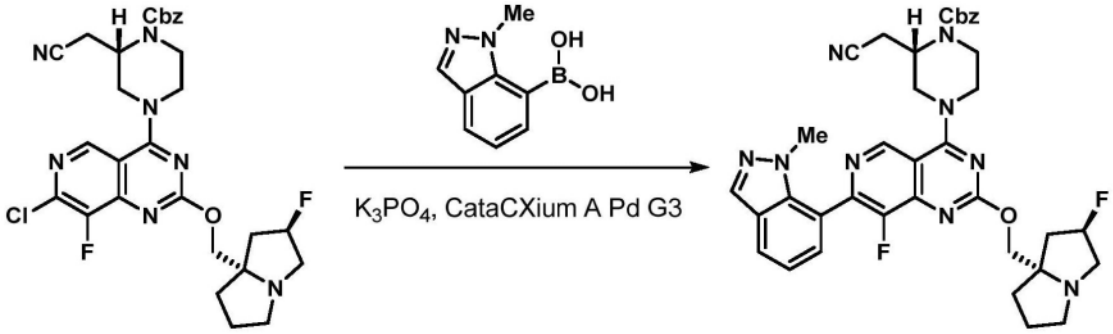
步骤2:8-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈的制备

[0270] 将4-(7-(8-氰基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(14.1mg,0.022mmol)溶解于MeCN(1.0mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,55μl,0.22mmol)。在2h之后,将溶液浓缩,并且将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{30}H_{30}F_2N_7O$的计算值$[M+H]^+$542.2;实测值542.5。



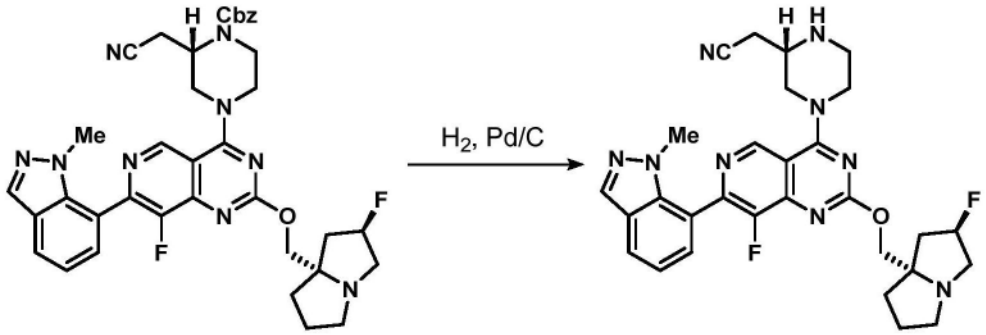
中间体38

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



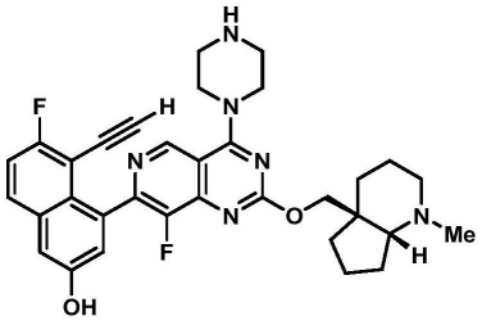
步骤1:(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0271] 将(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(75mg,0.125mmol)、(1-甲基-1H-吲唑-7-基)硼酸(33mg,0.19mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium® A Palladacycle Gen.3](9.1mg,13μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(1.3mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,250μL,0.20mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(59mg,0.085mmol,68%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{38}F_2N_9O_3$的计算值$[M+H]^+$694.3;实测值649.6。



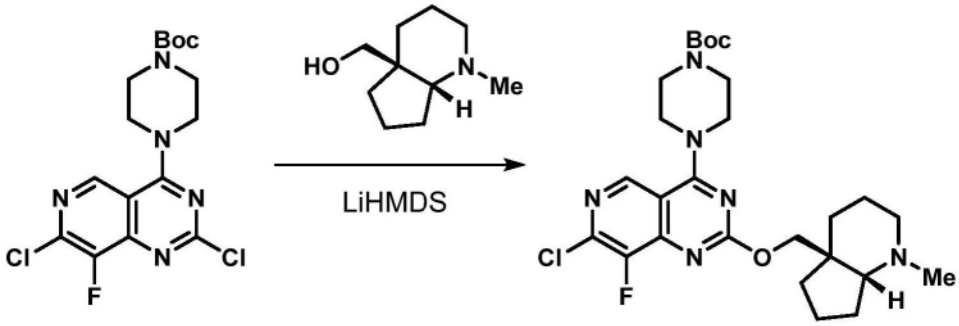
步骤2:2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

[0272] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(59mg,0.085mmol)溶解于MeOH(3.0mL)中,并且添加钯/碳(10wt.%,9mg,0.008mmol)。将氢气鼓泡通过溶液持续5min,然后将反应混合物保持在氢气(气球)气氛下持续1.5h。将反应混合物通过硅藻土(Celite®)塞过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{29}H_{32}F_2N_9O$的计算值$[M+H]^+$560.3;实测值560.6。



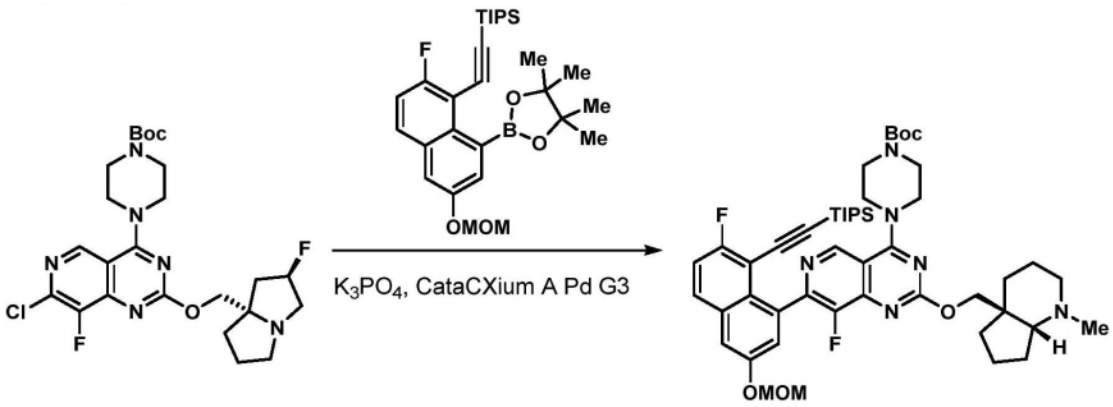
中间体39

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



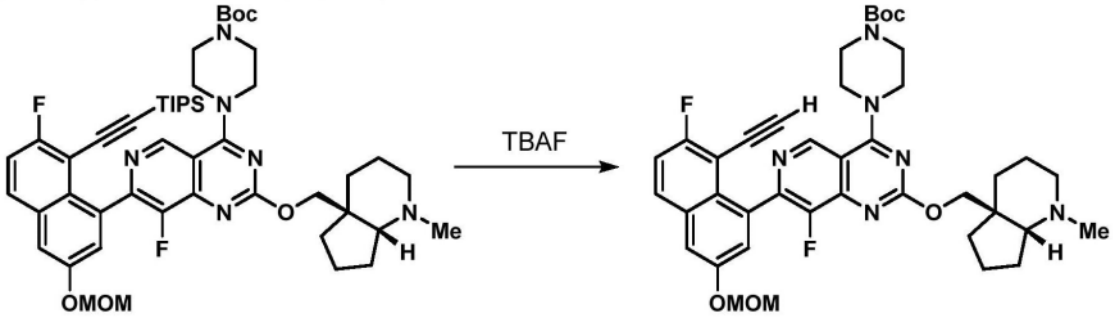
步骤1:4-(7-氯-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0273] 将((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲醇(根据WO 2022/192794中所描述的程序制备,126mg,0.75mmol)溶解于THF(2.5mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加LiHMDS溶液(在THF中1.0M,720μL,0.721mmol),并且将反应混合物搅拌10min。添加作为固体的4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.5mmol)。允许混合物升温至室温,并且搅拌16h。将反应混合物部分地浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(240mg,0.45mmol,91%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{26}H_{37}ClFN_6O_3$的计算值$[M+H]^+$535.3;实测值535.6;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.74(s,1H),4.48(d,J=10.7Hz,1H),4.28(d,J=10.6Hz,1H),3.98-3.90(m,4H),3.69-3.63(m,4H),2.71(t,J=6.2Hz,1H),2.58(ddd,J=11.2,7.2,4.2Hz,1H),2.32-2.29(m,1H),2.27(s,3H),1.89-1.60(m,10H),1.50(s,9H)。



步骤2:4-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

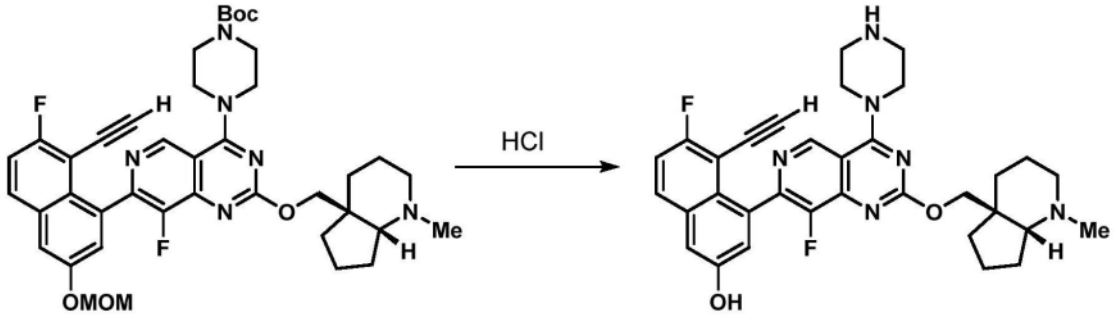
[0274] 将4-(7-氯-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(240mg,0.449mmol)、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(440mg,0.86mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium® A Pd G3](16mg,0.022mmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代;将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(2.2mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,670μL,1.3mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/已烷)纯化以提供期望产物(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{49}H_{67}F_2N_6O_5Si$的计算值$[M+H]^+$885.5;实测值885.9;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.04(d,J=1.0Hz,1H),7.78(dd,J=9.1,5.6Hz,1H),7.51(d,J=2.6Hz,1H),7.33(d,J=2.5Hz,1H),7.29(t,J=8.8Hz,1H),5.31(d,J=7.0Hz,1H),5.28(d,J=7.0Hz,1H),4.50(d,J=10.6Hz,1H),4.43(d,J=10.8Hz,1H),4.31(d,J=10.8Hz,1H),4.23(d,J=10.6Hz,1H),4.03-3.96(m,2H),3.94-3.87(m,2H),3.78-3.70(m,2H),3.69-3.61(m,2H),3.51(s,3H),2.66(t,J=5.5Hz,1H),2.64-2.57(m,1H),2.30-2.23(m,4H),1.91-1.60(m,8H),1.51(s,9H),0.89-0.85(m,18H),0.60-0.51(m,3H)。



步骤3:4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

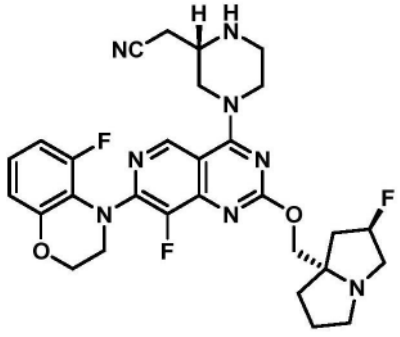
[0275] 将4-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-

基)-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(360mg,0.407mmol)溶解于THF(4.1mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加TBAF溶液(在THF中1.0M,0.6mL,0.6mmol),并且将反应混合物搅拌5min。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(250mg,0.34mmol,经两个步骤84%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{47}F_2N_6O_5$的计算值[M+H]$^+$729.4;实测值729.7;^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.99(s,1H),7.83(dd,J=9.1,5.6Hz,1H),7.54(d,J=2.5Hz,1H),7.37(t,J=2.2Hz,1H),7.29(t,J=8.7Hz,1H),5.32(d,J=6.9Hz,1H),5.30(d,J=6.9Hz,1H),4.49(dd,J=10.7,6.7Hz,1H),4.30(dd,J=10.7,2.5Hz,1H),4.01-3.96(m,4H),3.70(br d,J=4.5Hz,4H),3.52(s,3H),2.81(d,J=6.5Hz,1H),2.70(t,J=6.0Hz,1H),2.31-2.28(m,1H),2.27(s,3H),1.90-1.64(m,11H),1.51(s,9H)。



步骤4:5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚的制备

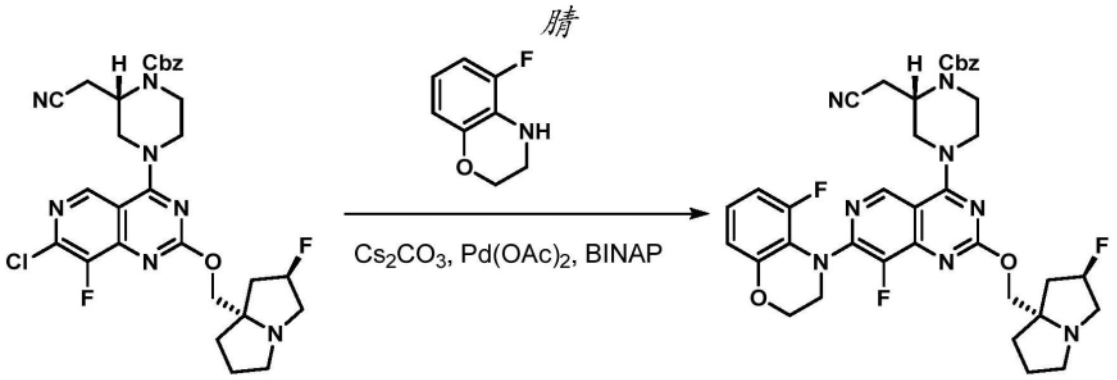
[0276] 将4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.137mmol)溶解于MeCN(1.4mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,0.34mL,1.37mmol),并且允许反应混合物升温至室温。在2h之后,添加氢氧化钠溶液(1.0M,1.37mL,1.37mmol),并且将溶液浓缩以去除挥发性有机物。将所得水溶液冷冻并且直接冻干以提供期望产物以及氯化钠。材料具有足够的纯度以不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{35}F_2N_6O_2$的计算值[M+H]$^+$585.3;实测值585.5。



中间体40

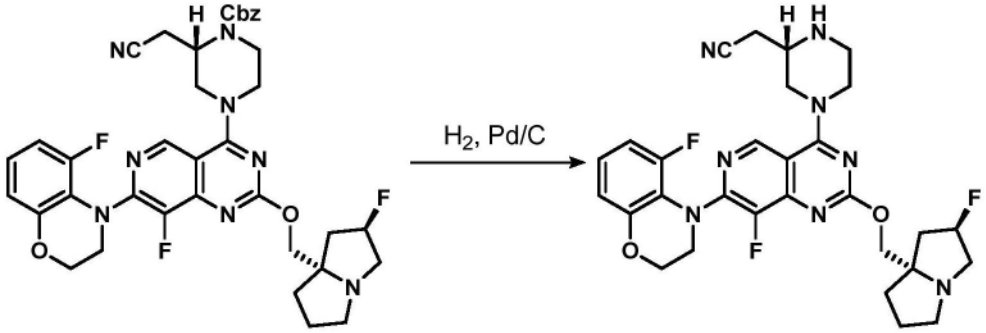
2-((S)-4-(8-氟-7-(5-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)

乙



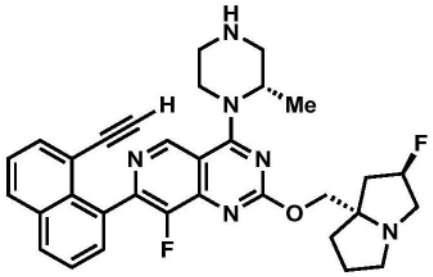
步骤1:(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-7-(5-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0277] 将(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(50mg,0.084mmol)、5-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(26mg,0.17mmol)、碳酸铯(82mg,0.25mmol)、BINAP(10.4mg,0.017mmol)和乙酸钯(II)(1.9mg,8μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(2.0mL),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热16h。将反应混合物通过硅藻土(Celite®)垫过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5%Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(15.8mg,0.022mmol,26%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{38}F_3N_8O_4$的计算值$[M+H]^+$715.3;实测值715.2。



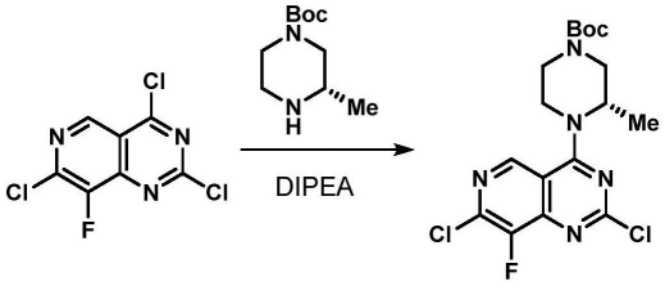
步骤2:2-((S)-4-(8-氟-7-(5-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

[0278] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-7-(5-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(16mg,0.022mmol)溶解于MeOH(2.0mL)中,并且添加钯/碳(10wt.%,2mg,0.002mmol)。将氢气鼓泡通过溶液持续5min,然后将反应混合物保持在氢气(气球)气氛下持续1.5h。将反应混合物通过硅藻土(Celite®)塞过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{29}H_{32}F_3N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$581.3;实测值581.5。



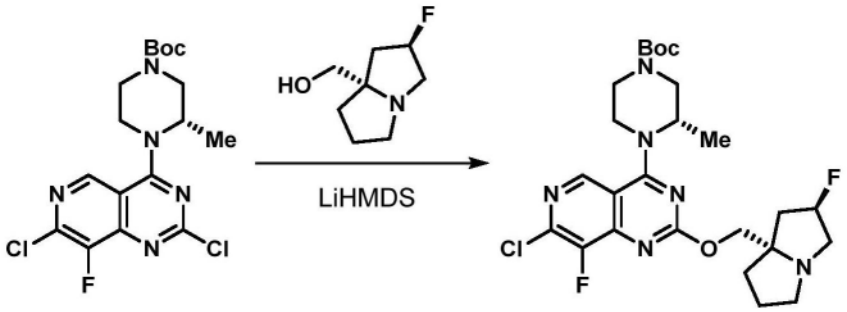
中间体41

7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



步骤1:(S)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

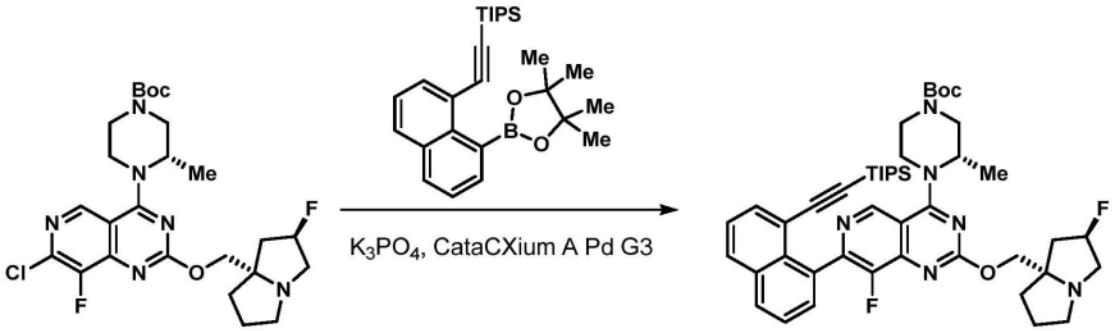
[0279] 将2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(2.5g,9.9mmol)溶解于DCM(100mL)中,并且将溶液冷却至-40℃。逐滴添加DIPEA(2.6mL,15mmol),随后逐滴添加(S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.0g,9.9mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将溶液浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(0→60% EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(3.7g,8.8mmol,89%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{17}H_{21}Cl_2FN_5O_2$的计算值[M+H]$^+$416.1;实测值416.0;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.85(s,1H),4.94-4.86(m,1H),4.52-4.42(m,1H),4.31-4.09(m,1H),4.07-3.95(m,1H),3.78-3.66(m,1H),3.31-3.07(m,2H),1.54(d,J=6.8Hz,3H),1.52(s,9H)。



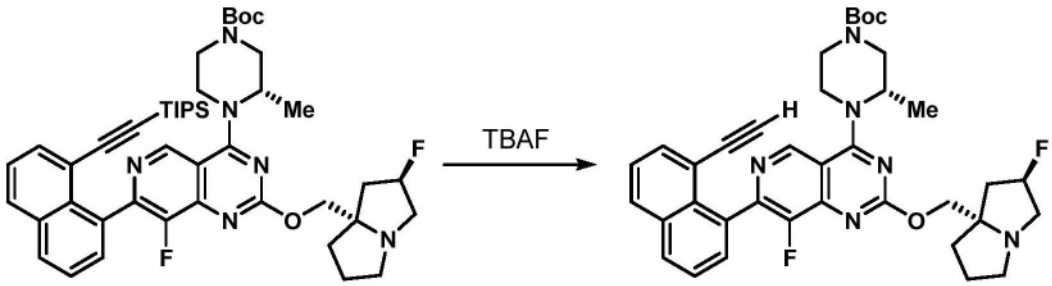
步骤2:(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0280] 将((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲醇(1.61g,10.1mmol)溶解于THF(45mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加LiHMDS溶液(在THF中1.0M,10.6mL,10.6mmol),并且将所得混合物搅拌10min。逐滴添加作为在THF(50mL)中的溶液的(S)-4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.7g,8.8mmol)。

允许反应混合物升温至室温并且搅拌16h。将溶液部分地浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供呈黄色泡沫的期望产物(4.55g,8.4mmol,96%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{25}H_{34}ClF_2N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$539.2;实测值539.5;^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.70(s,1H),0.00(d,J=52.7Hz,1H),4.78(br s,1H),4.33(br d,J=13.1Hz,1H),4.25(d,J=10.4Hz,1H),4.15(d,J=10.4Hz,1H),4.26-3.82(m,2H),3.67-3.56(m,1H),3.28-2.94(m,6H),2.29-2.09(m,3H),1.99-1.82(m,3H),1.49(s,9H),1.46(d,J=6.7Hz,3H)。

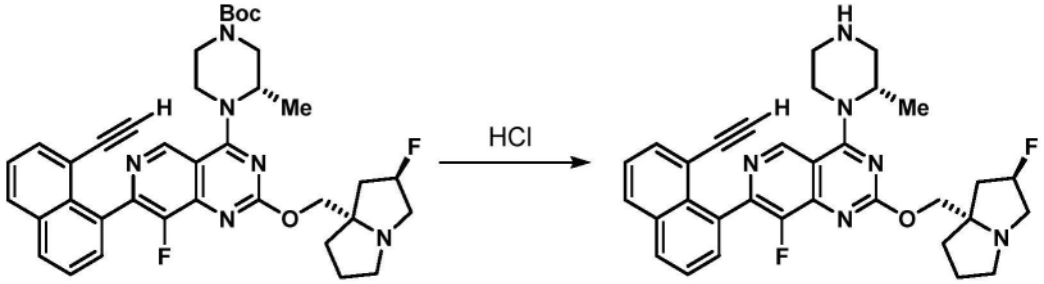


[0281] 步骤3:(S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备将(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(45mg,0.083mmol)、三异丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷(54mg,0.13mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium A Palladacycle Gen.3](3.0mg,4.2μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(400μL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,125μL,0.25mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(66mg,0.081mmol,97%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{46}H_{61}F_2N_6O_3Si$的计算值$[M+H]^+$811.4;实测值811.4;^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ9.07-8.96(m,1H),7.99-7.89(m,2H),7.84-7.77(m,1H),7.60-7.51(m,2H),7.48-7.43(m,1H),5.35-5.20(m,1H),5.05-4.67(m,1H),4.55-3.70(m,6H),3.58-2.95(m,6H),2.34-2.09(m,3H),1.97-1.84(m,3H),1.55-1.49(m,12H),0.91-0.83(m,18H),0.60-0.48(m,3H)。



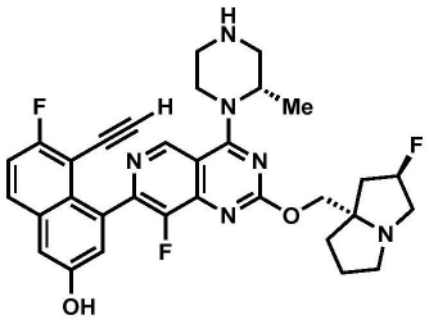
步骤4:(S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0282] 将(S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(66mg,0.081mmol)溶解于THF(800μL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加TBAF溶液(在THF中1.0M,120μL,0.12mmol),并且将反应混合物升温至室温。在5min之后,将反应混合物浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(53mg,0.08mmol,99%收率)LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{41}F_2N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$655.3;实测值655.4;^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ9.01-8.93(m,1H),8.01-7.93(m,2H),7.77-7.73(m,1H),7.63-7.55(m,2H),7.49-7.43(m,1H),5.28(d,J=53.6Hz,1H),4.93-4.78(m,1H),4.49-4.36(m,1H),4.31-4.25(m,1H),4.21-4.16(m,1H),4.30-3.87(m,2H),3.70-3.59(m,1H),3.35-2.94(m,6H),2.30-2.13(m,3H),1.97-1.87(m,4H),1.51-1.46(m,12H)。



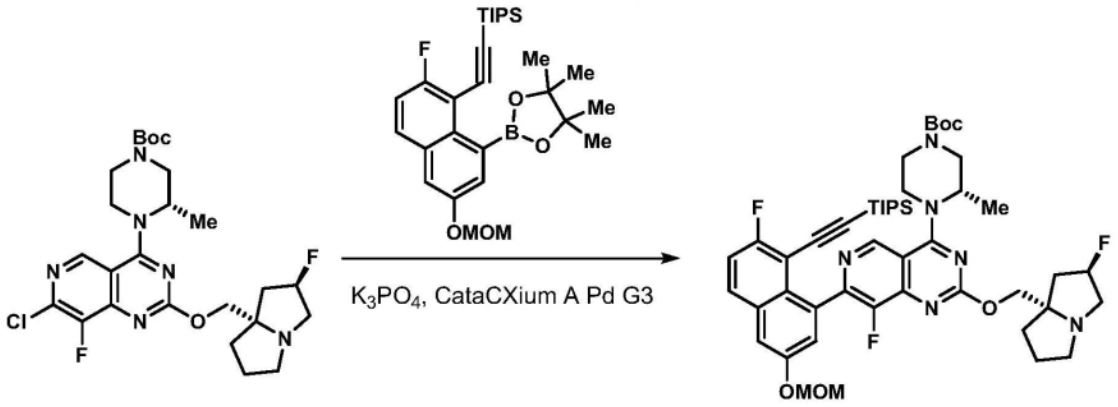
步骤5:7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶的制备

[0283] 将(S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(59mg,0.090mmol)溶解于MeCN(900μL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,230μL,0.90mmol)。在2h之后,添加1-甲基咪唑(100μL),并且将反应混合物浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{33}F_2N_6O$的计算值$[M+H]^+$555.3;实测值555.2。



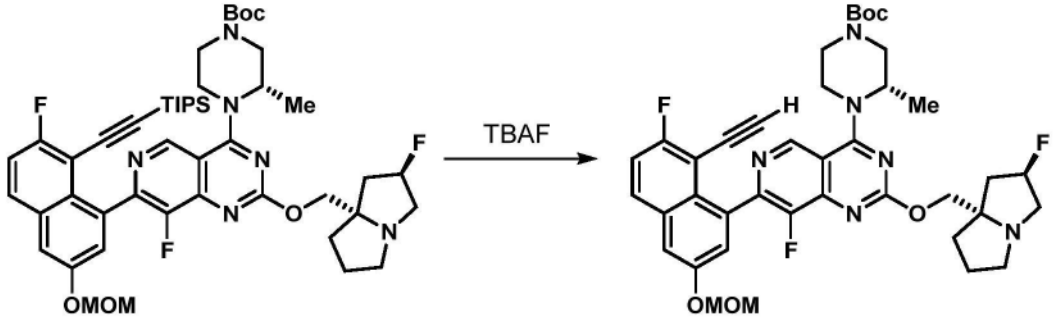
中间体42

5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



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

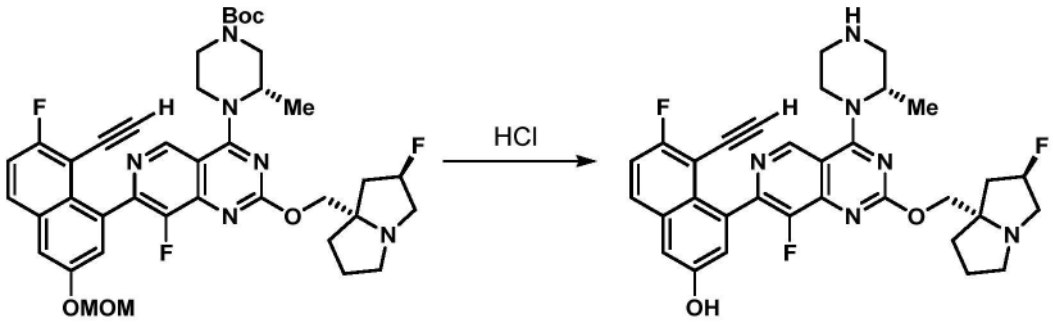
[0284] 将(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.19mmol)、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(140mg,0.28mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium A Palladacycle Gen.3](6.8mg,9.3μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(900μL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,270μL,0.54mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(160mg,0.18mmol,97%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{48}H_{64}F_3N_6O_5Si$的计算值$[M+H]^+$889.5;实测值889.5。



步骤2:(S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

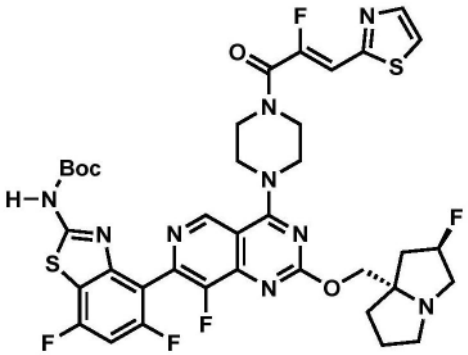
[0285] 将(S)-4-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(160mg,0.180mmol)溶解于THF(1.8mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加TBAF溶液(在THF中1.0M,180μL,0.18mmol),并且将反应混合物升温至室温。在5min之后,将反应混合物浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(50→100%具有5%Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(128mg,0.175mmol,97%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{44}F_3N_6O_5$的计算值$[M+H]^+$733.3;实测值733.3;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.99-8.91

(m,1H),7.86-7.80(m,1H),7.55-7.52(m,1H),7.39-7.35(m,1H),7.31-7.26(m,1H),5.32(d,J=6.8Hz,1H),5.29(d,J=6.8Hz,1H),5.28(d,J=54.6Hz,1H),4.93-4.80(m,1H),4.45-4.35(m,1H),4.32-4.23(m,1H),4.21-4.15(m,1H),4.00-3.89(m,1H),3.71-3.58(m,1H),3.52(s,3H),3.34-3.04(m,5H),3.02-2.93(m,1H),2.31-2.11(m,3H),1.99-1.84(m,5H),1.52-1.45(m,12H)。



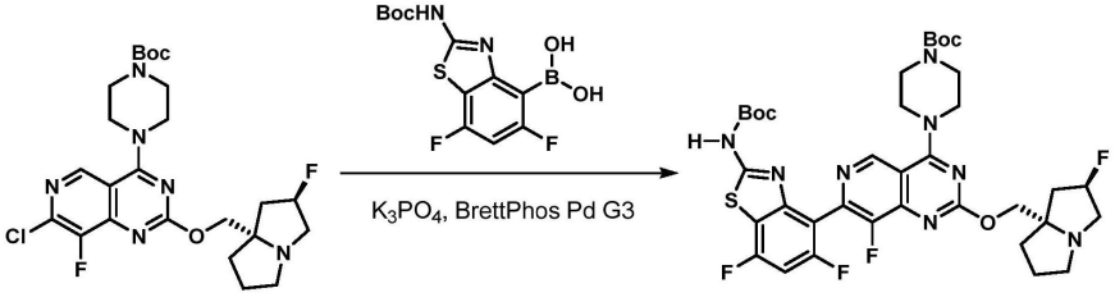
步骤3:5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚的制备

[0286] 将(S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(120mg,0.164mmol)溶解于MeCN(1.6mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,410μL,1.6mmol)。在2h之后,添加1-甲基咪唑(200μL),并且将反应混合物浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{32}F_3N_6O_2$的计算值[M+H]$^+$589.2;实测值589.2。



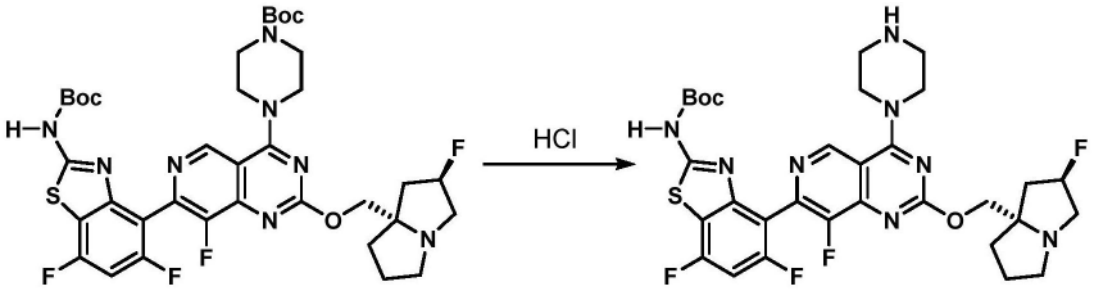
中间体43

(5,7-二氟-4-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯



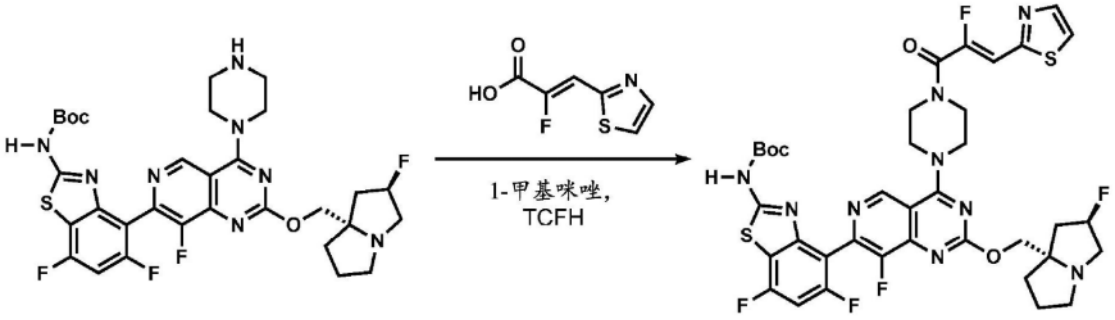
步骤1:4-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5,7-二氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0287] 将4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(20mg,0.038mmol)、(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5,7-二氟苯并[d]噻唑-4-基)硼酸(19mg,0.057mmol)[商业的]和[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]甲烷磺酸钯(II)甲烷磺酸盐[BrettPhos Pd G3](3.5mg,0.0038mmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(400μL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,60μL,0.11mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(16mg,0.020mmol,54%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{43}F_4N_8O_5S$的计算值$[M+H]^+$775.3;实测值775.3;^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ9.08(s,1H),8.17(br s,1H),6.95(t,J=9.4Hz,1H),5.27(d,J=54.3Hz,1H),4.29(br d,J=10.5Hz,1H),4.19(d,J=10.4Hz,1H),4.00-3.93(m,4H),3.69-3.63(m,4H),3.28-3.24(m,1H),3.23-3.19(m,1H),3.17(s,1H),3.03-2.92(m,1H),2.30-2.11(m,3H),1.99-1.85(m,3H),1.54(s,9H),1.50(s,9H)。



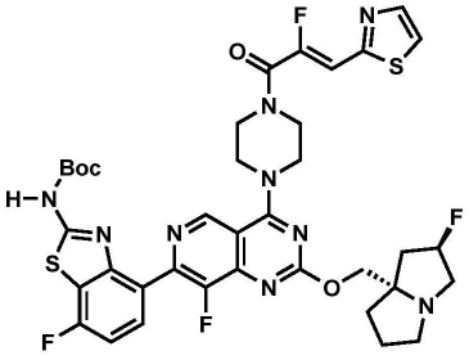
步骤2:(5,7-二氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0288] 将4-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5,7-二氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(16mg,0.021mmol)溶解于MeCN(1.0mL)中,并且逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,50μL,0.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20h。添加1-甲基咪唑(50μL),并且将溶液浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{31}H_{35}F_4N_8O_3S$的计算值$[M+H]^+$675.2;实测值675.2。



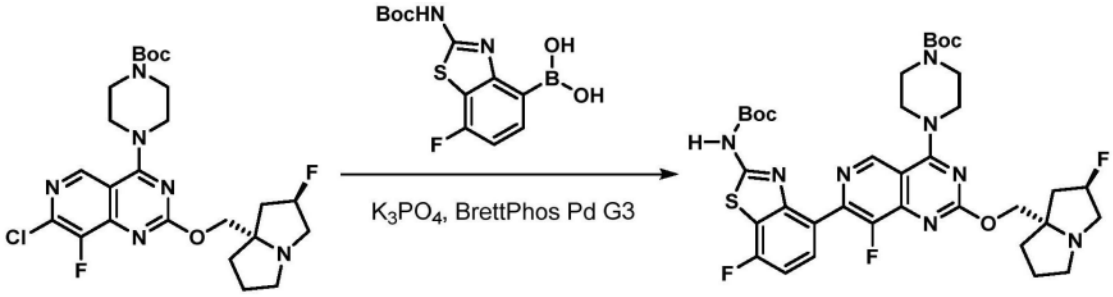
步骤3:(5,7-二氟-4-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0289] 将(5,7-二氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(13mg,0.019mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(10mg,0.06mmol)作为固体合并并且溶解于MeCN(400μL)中。添加1-甲基咪唑(9μL,0.19mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(36mg,0.127mmol)。将反应混合物搅拌5min并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{37}F_5N_9O_4S_2$的计算值[M+H]$^+$830.2;实测值830.3。



中间体44

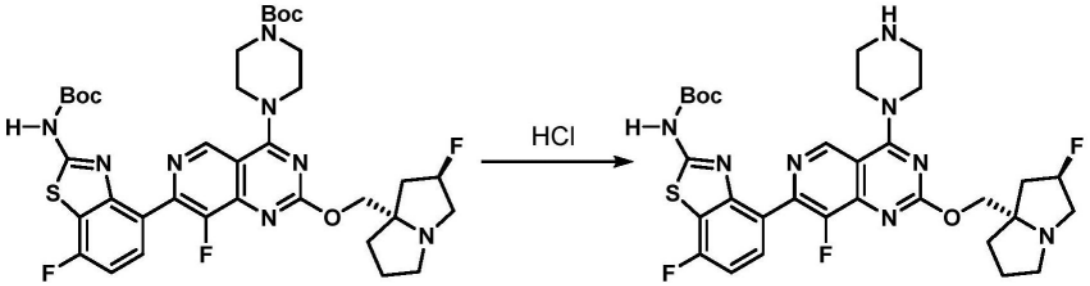
(5,7-二氟-4-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯



步骤1:4-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

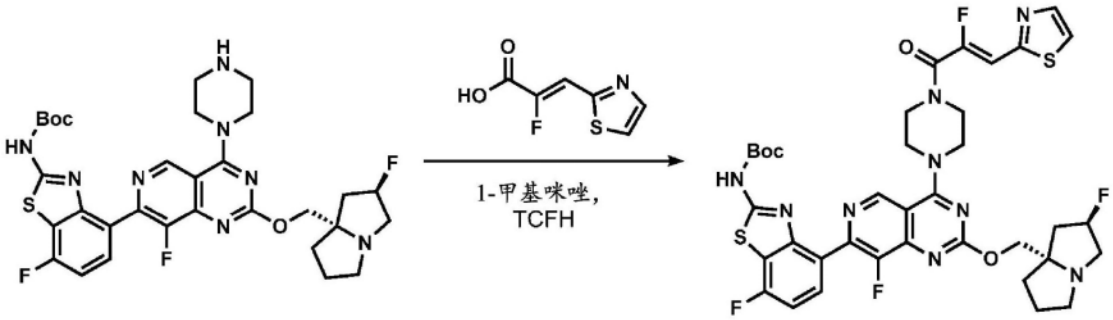
[0290] 将4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(30mg,0.057mmol)、(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)硼酸(27mg,0.086mmol)[商业的]和[(2-二环已基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲烷磺酸钯(II)甲烷磺酸盐[BrettPhos Pd G3](5.2mg,0.0057mmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(600μL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,86μL,0.17mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反

应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(25mg,0.033mmol,58%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{44}F_3N_8O_5S$的计算值$[M+H]^+$757.3;实测值757.6;^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ9.08(s,1H),8.17(br s,1H),6.95(t,J=9.4Hz,1H),5.27(d,J=54.3Hz,1H),4.29(br d,J=10.5Hz,1H),4.19(d,J=10.4Hz,1H),4.00-3.93(m,4H),3.69-3.63(m,4H),3.28-3.24(m,1H),3.23-3.19(m,1H),3.17(s,1H),3.03-2.92(m,1H),2.30-2.11(m,3H),1.99-1.85(m,3H),1.54(s,9H),1.50(s,9H)。



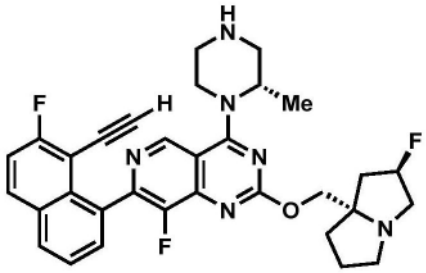
步骤2:(7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0291] 将4-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(25mg,0.033mmol)溶解于MeCN(1.6mL)中,并且逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,83μL,0.33mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。添加1-甲基咪唑(50μL),并且将溶液浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{31}H_{36}F_3N_8O_3S$的计算值$[M+H]^+$657.3;实测值657.2。



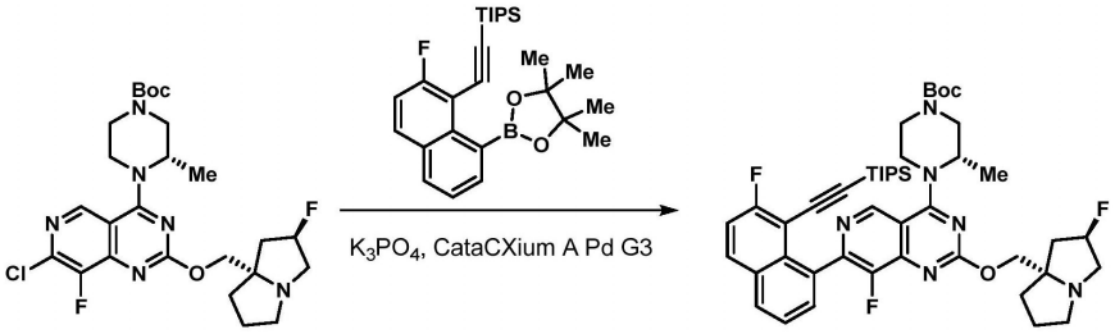
步骤3:(7-氟-4-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0292] 将(7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(21mg,0.032mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(17mg,0.096mmol)作为固体合并并且溶解于MeCN(650μL)中。添加1-甲基咪唑(15μL,0.32mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(27mg,0.096mmol)。将反应混合物搅拌5min并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{38}F_4N_9O_4S_2$的计算值$[M+H]^+$812.2;实测值812.2。



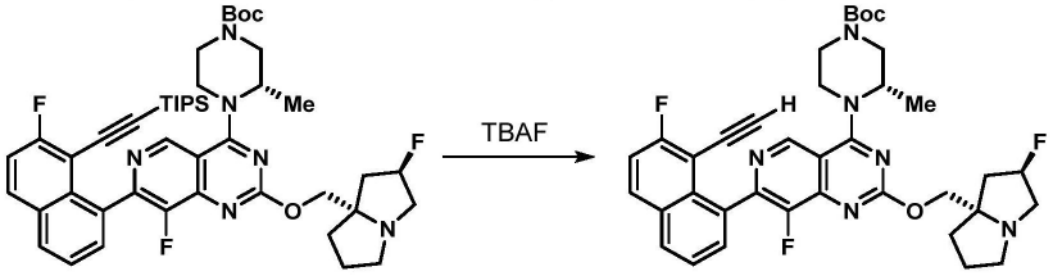
中间体45

7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



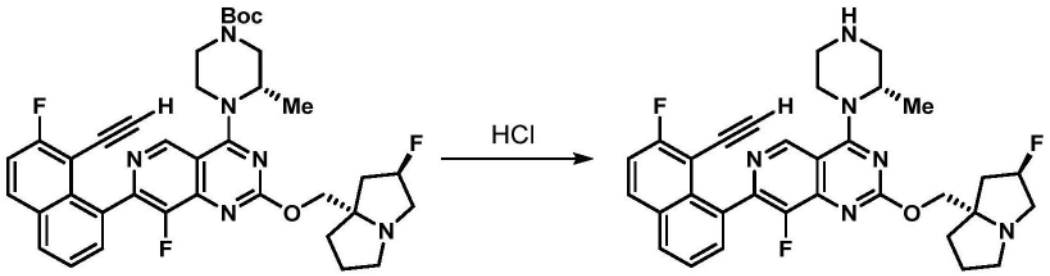
步骤1:(S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0293] 将(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(25mg,0.046mmol)、((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(31.5mg,0.070mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium A Palladacycle Gen.3](1.7mg,2.1μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(400μL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,70μL,0.14mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(30mg,0.036mmol,78%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{46}H_{60}F_3N_6O_3Si$的计算值$[M+H]^+$829.4;实测值829.5;^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ9.05-8.97(m,1H),7.96-7.93(m,1H),7.92-7.88(m,1H),7.59-7.51(m,2H),7.36-7.31(m,1H),5.39-5.19(m,1H),5.06-4.65(m,1H),4.43(s,1H),4.32-3.69(m,4H),3.65-3.48(m,1H),3.44-2.91(m,6H),2.34-2.10(m,3H),1.97-1.85(m,3H),1.52-1.49(m,12H),0.89-0.85(m,18H),0.61-0.50(m,3H)。



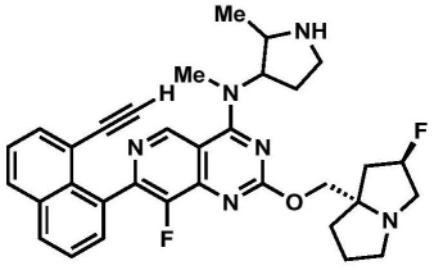
步骤2:(S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0294] 将(S)-4-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(30mg,0.036mmol)溶解于THF(400μL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加TBAF溶液(在THF中1.0M,54μL,0.54mmol),并且将反应混合物升温至室温。在5min之后,将反应混合物浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(24mg,0.0mmol,99%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{40}F_3N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$673.3;实测值673.6;^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ9.00-8.94(m,1H),7.99-7.92(m,2H),7.66-7.55(m,2H),7.37-7.30(m,1H),5.28(d,J=53.6Hz,1H),4.93-4.76(m,1H),4.52-3.86(m,5H),3.73-3.55(m,1H),3.34-2.83(m,7H),2.35-2.10(m,3H),2.00-1.81(m,3H),1.52-1.49(m,12H)。



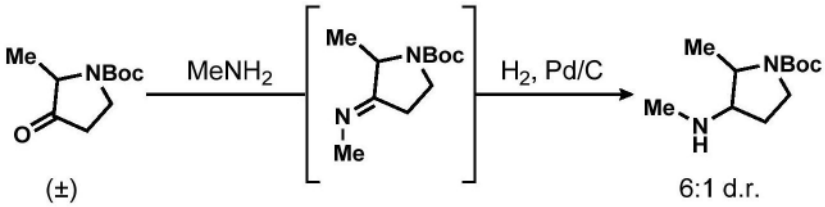
步骤3:7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶的制备

[0295] 将(S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(24mg,0.036mmol)溶解于MeCN(350μL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,89μL,0.36mmol)。在2h之后,添加1-甲基咪唑(50μL),并且将反应混合物浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{32}F_3N_6O$的计算值$[M+H]^+$573.3;实测值573.2。



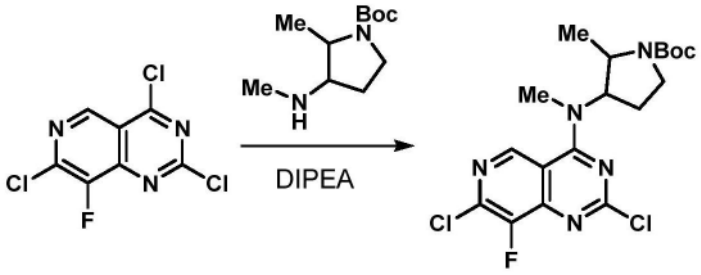
中间体46

7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-(2-甲基吡咯烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺



步骤1:2-甲基-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

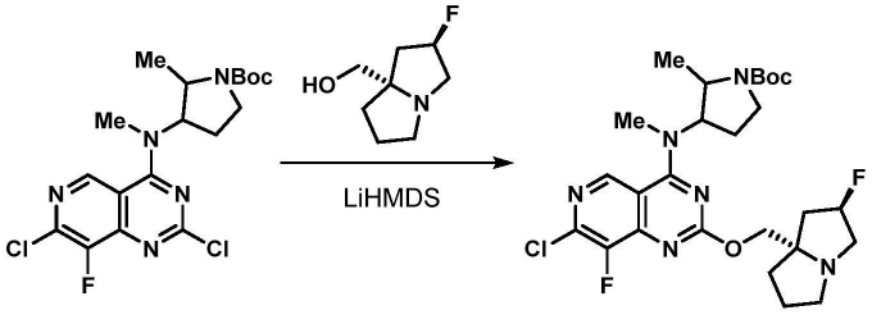
[0296] 将2-甲基-3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1g,5.02mmol)溶解于甲胺溶液(在EtOH中33wt%,19ml,151mmol)中,并且将反应混合物在室温下搅拌20h。将溶液浓缩,并且将粗残余物重新悬浮于MeOH(50mL)中。添加钯/碳(10wt.%,0.5g,0.47mmol),并且将氢气(1atm,气球)鼓泡通过溶液持续5min。将反应混合物在氢气气氛下搅拌20h。将黑色悬浮液通过硅藻土(Celite®)垫(用额外的MeOH洗脱)过滤,并且将滤液浓缩。将粗残余物不经进一步纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。



步骤2:2,7-二氯-8-氟-N-甲基-N-(2-甲基吡咯烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺的制备

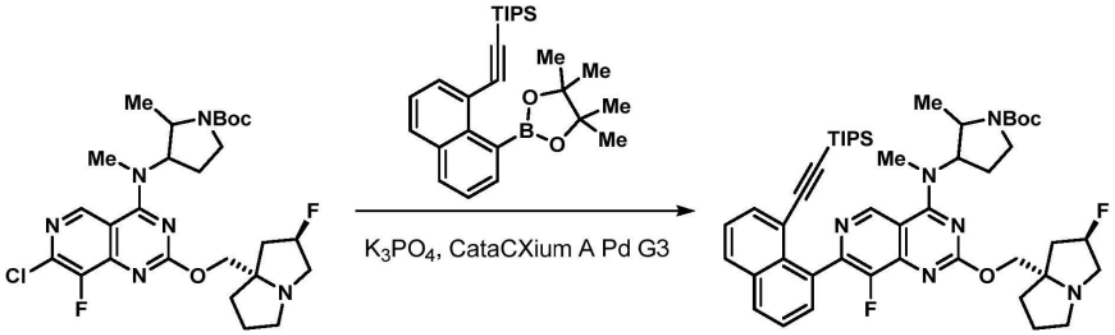
[0297] 将2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.2g,4.75mmol)悬浮于DCM(24mL)中,并且将混合物冷却至-5℃(湿冰/丙酮)。添加DIPEA(0.83mL,4.75mmol),随后添加2-甲基-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.0g,4.75mmol)。将反应混合物搅拌5min并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。

LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{18}H_{23}Cl_2FN_5O_2$的计算值$[M+H]^+$430.1;实测值430.1。



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

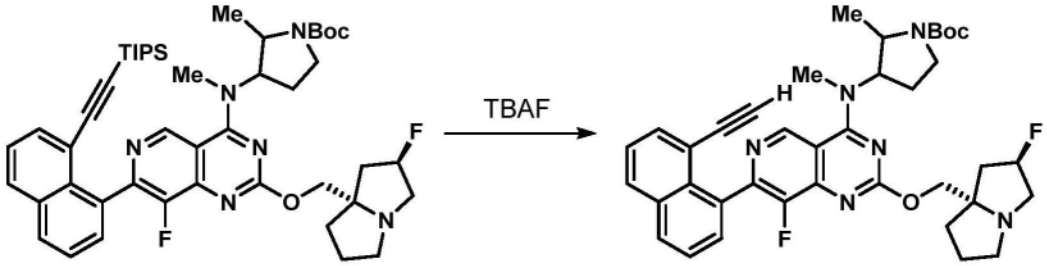
[0298] 将3-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2g,4.65mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲醇(0.96g,6.04mmol)合并,并且溶解于THF(23mL)中。将溶液冷却至0℃并且逐滴添加LiHMDS溶液(在THF中1.0M,11.6mL,11.6mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌24h。将溶液浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(0→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)直接纯化以提供呈非对映异构体的6:6:1:1顺式:顺式:反式:反式混合物的期望产物(1.1g,2.0mmol,43%收率)。(所报道的顺式非对映异构体)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{26}H_{36}ClF_2N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$ 553.2;实测值553.4;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.91(s,1H),5.26(d,J=55.0Hz,1H),5.00-4.91(m,1H),4.59-4.46(m,1H),4.36-4.13(m,2H),3.70-3.57(m,1H),3.50(s,3H),3.45-3.32(m,2H),3.27-3.11(m,3H),3.02-2.92(m,1H),2.51-2.26(m,1H),2.27-2.06(m,3H),1.97-1.79(m,3H),1.49-1.47(m,9H),1.03(br d,J=6.4Hz,3H)。



步骤4:3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

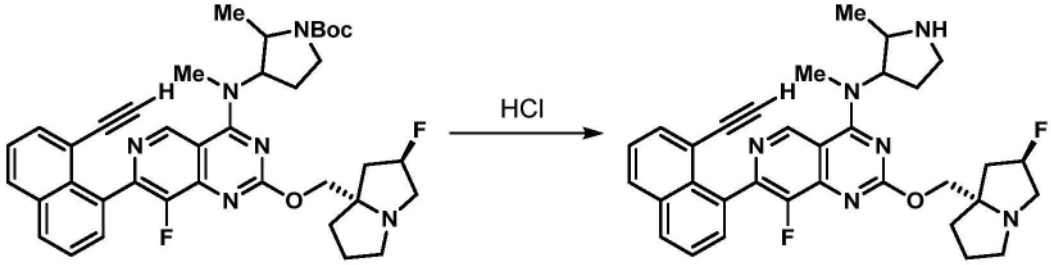
[0299] 将3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.45mmol)、三异丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷(295mg,0.45mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium APalladacycle Gen.3](3.3mg,4.5μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(2.2mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,680μL,1.36mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{47}H_{63}F_2N_6O_3Si$

的计算值[M+H]$^+$825.5;实测值825.4。



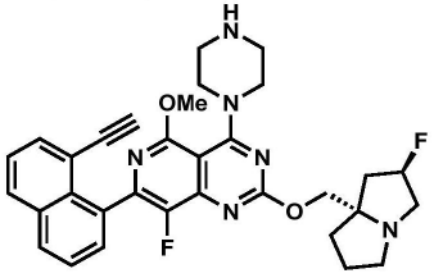
步骤5:3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[0300] 将3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(370mg,0.448mmol)溶解于THF(4.5mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加TBAF溶液(在THF中1.0M,540μL,0.540mmol),并且将反应混合物升温至室温。在5min之后,将反应混合物浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供呈非对映异构体(所报道的顺式非对映异构体)的6:6:1:1顺式:顺式:反式:反式混合物的期望产物(270mg,0.404mmol,经两个步骤90%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{43}F_2N_6O_3$的计算值[M+H]$^+$669.3;实测值669.4;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.19-9.15(m,1H),8.01-7.94(m,2H),7.75(br d,J=6.9Hz,1H),7.65-7.56(m,2H),7.46(t,J=7.7Hz,1H),0.00(d,J=54.5Hz,1H),5.10-4.89(m,1H),4.66-4.52(m,1H),4.38-4.15(m,2H),3.66-3.60(m,1H),3.59-3.54(m,3H),3.43-3.38(m,1H),3.29-3.20(m,2H),3.18-3.15(m,1H),3.00-2.94(m,1H),2.57-2.53(m,1H),2.43-2.33(m,1H),2.29-2.09(m,4H),1.98-1.85(m,3H),1.50-1.48(m,9H),1.10-1.05(m,3H)。



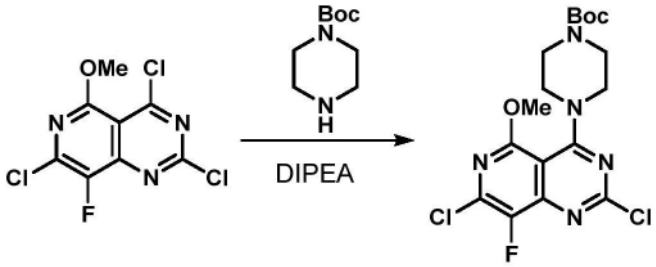
步骤5:7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-(2-甲基吡咯烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺的制备

[0301] 将3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(270mg,0.404mmol)溶解于MeCN(4.0mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,1.0mL,4.0mmol)。在2h之后,添加1-甲基咪唑(500μL),并且将反应混合物浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{35}F_2N_6O$的计算值[M+H]$^+$569.3;实测值569.3。



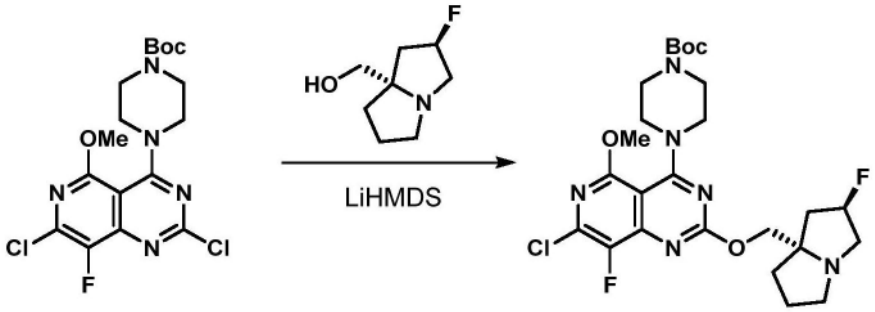
中间体47

7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



步骤1:4-(2,7-二氯-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

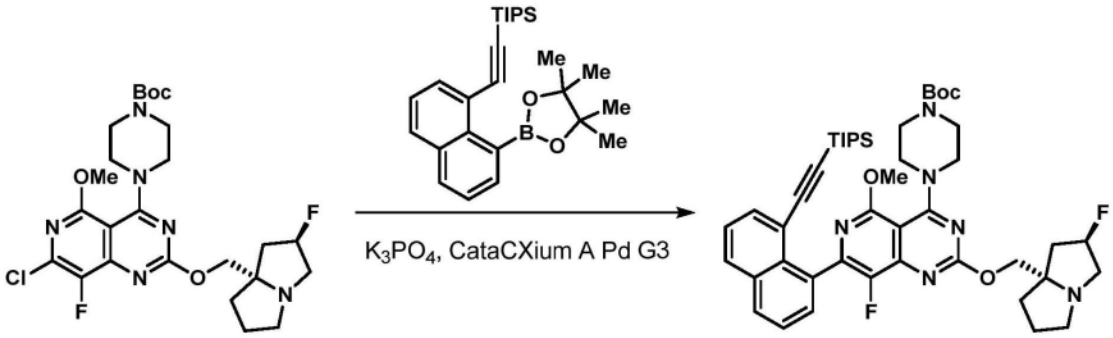
[0302] 将2,4,7-三氯-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶(500mg,1.770mmol)[参见CN 115304623]溶解于DCM(9.0mL)中,并且将溶液冷却至-10℃(湿冰/丙酮)。逐滴添加DIPEA(0.46mL,2.7mmol),随后逐滴添加作为固体的哌嗪-1-甲酸叔丁酯(330mg,1.77mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌5min。将反应混合物浓缩,并且将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{17}H_{21}Cl_2FN_5O_3$的计算值$[M+H]^+$ 432.1;实测值432.1;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ4.09(s,3H),3.75-3.66(m,4H),3.61-3.56(m,4H),1.48(s,9H)。



步骤2:4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

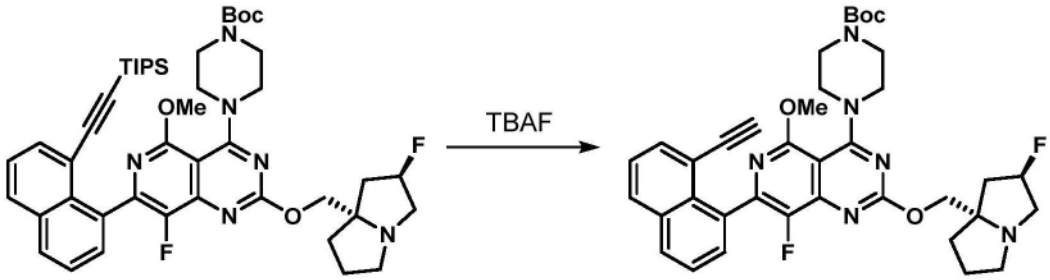
[0303] 将4-(2,7-二氯-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(735mg,1.70mmol)悬浮于THF(8.5mL)中,并且添加((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲醇(406mg,2.55mmol)。将混合物冷却至0℃,并且逐滴添加LiHMDS溶液(在THF中1.0M,3.7mL,3.7mmol)。添加后,允许反应混合物升温至室温并且搅拌24h。将溶液浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(0→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供呈淡黄色固体的期望产物(850mg,1.53mmol,90%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{25}H_{34}ClF_2N_6O_3$的计算

值[M+H]$^+$555.2;实测值555.1;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ5.23(d,J=53.0Hz,1H),4.20(d,J=10.4Hz,1H),4.08(d,J=10.4Hz,1H),4.04(s,3H),3.63-3.58(m,4H),3.57-3.52(m,4H),3.25-3.07(m,3H),2.94(s,1H),2.27-2.07(m,3H),1.97-1.80(m,3H),1.47(s,9H)。



步骤3:4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

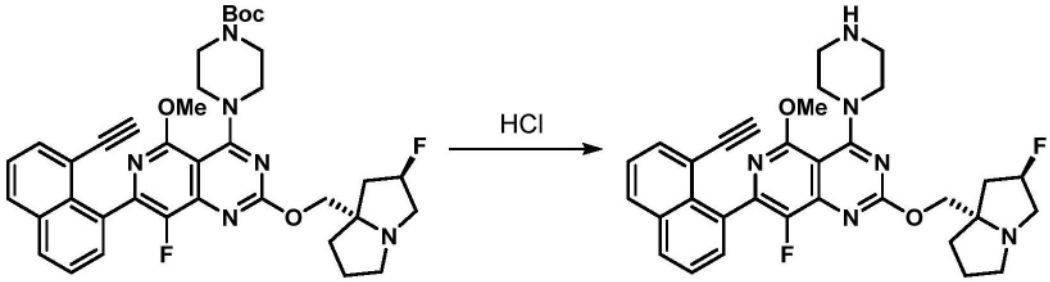
[0304] 将4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.090mmol)、三异丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷(39mg,0.09mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物,[cataCXium A Palladacycle Gen.3](3.3mg,4.5μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(0.45mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,130μL,0.27mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(74mg,0.089mmol,99%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{46}H_{61}F_2N_6O_4Si$的计算值[M+H]$^+$827.4;实测值827.9;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.95-7.89(m,2H),7.80(d,J=7.2Hz,1H),7.61-7.54(m,2H),7.47-7.43(m,1H),5.24(d,J=54.1Hz,1H),4.24(dd,J=10.5,0.8Hz,1H),4.10(t,J=9.8Hz,1H),4.00(s,3H),3.73-3.62(m,4H),3.62-3.51(m,4H),3.21(s,3H),3.00-2.92(m,1H),2.33-2.10(m,3H),1.98-1.81(m,3H),1.50(s,9H),0.88-0.85(m,18H),0.58(spt,J=7.4Hz,3H)。



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

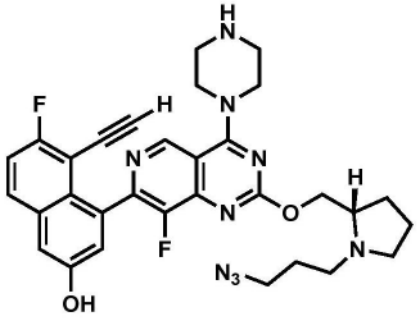
[0305] 将4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(74mg,0.089mmol)溶解于THF(0.9mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加TBAF溶液

(在THF中1.0M,89μL,0.089mmol),并且将反应混合物升温至室温。在5min之后,将反应混合物浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(54mg,0.081mmol,90%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{41}F_2N_6O_4$的计算值$[M+H]^+$671.3;实测值671.6;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.99-7.92(m,2H),7.75(dd,J=7.2,1.3Hz,1H),7.63-7.58(m,2H),7.45(dd,J=8.1,7.3Hz,1H),5.25(d,J=54.0Hz,1H),4.28-4.23(m,1H),4.16-4.11(m,1H),3.99(s,3H),3.70-3.64(m,4H),3.64-3.59(m,4H),3.28-3.12(m,3H),3.00-2.92(m,1H),2.61-2.58(m,1H),2.30-2.11(m,3H),1.90(s,3H),1.50(s,9H)。



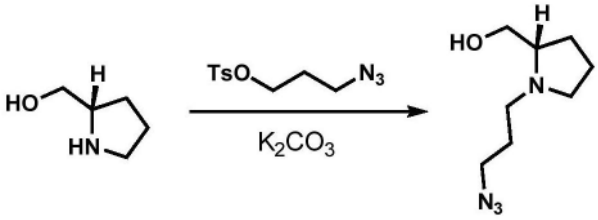
步骤5:7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶的制备

[0306] 将4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(54mg,0.081mmol)溶解于MeCN(0.8mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,200μL,0.8mmol),并且允许反应混合物升温至室温。在1.5h之后,添加1-甲基咪唑(100μL),并且将溶液浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{33}F_2N_6O_2$的计算值$[M+H]^+$571.3;实测值571.4。



中间体48

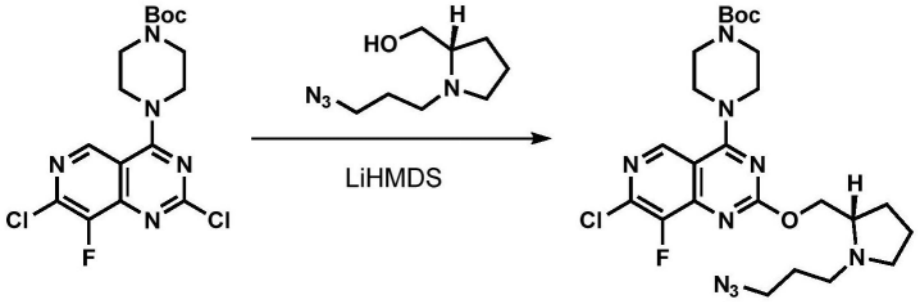
(S)-4-(2-((1-(3-叠氮基丙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-8-氟-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚



步骤1:(S)-(1-(3-叠氮基丙基)吡咯烷-2-基)甲醇的制备

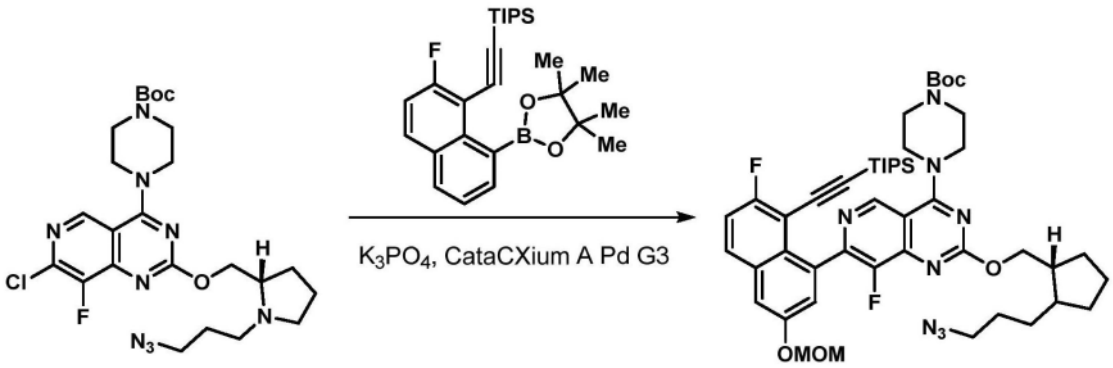
[0307] 将(S)-吡咯烷-2-基甲醇(350mg,3.46mmol)溶解于MeCN(3.5mkL)中,并且添加碳酸钾(1.4g,10.4mmol),随后添加4-甲基苯磺酸3-叠氮基丙酯(972mg,3.81mmol)。将反应混

合物在室温下搅拌20h。将混合物通过硅藻土(Celite®)垫过滤并且浓缩。将粗残余物在EtOAc(100mL)中振荡并且用HCl(3×50mL)萃取。将合并的水层用NaOH溶液(3M,50mL)中和,并且将溶液冻干。将EtOAc(50mL)添加至粗残余物中,并且将溶液过滤并且浓缩以提供期望产物(450mg,2.4mmol,71%收率)。^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ3.65-3.57(m,1H),3.41-3.30(m,3H),3.20-3.11(m,1H),2.87-2.77(m,1H),2.61-2.54(m,1H),2.58(br s,1H),2.39-2.29(m,1H),2.27-2.18(m,1H),1.92-1.82(m,1H),1.81-1.68(m,5H)。



步骤2:(S)-4-(2-((1-(3-叠氮基丙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

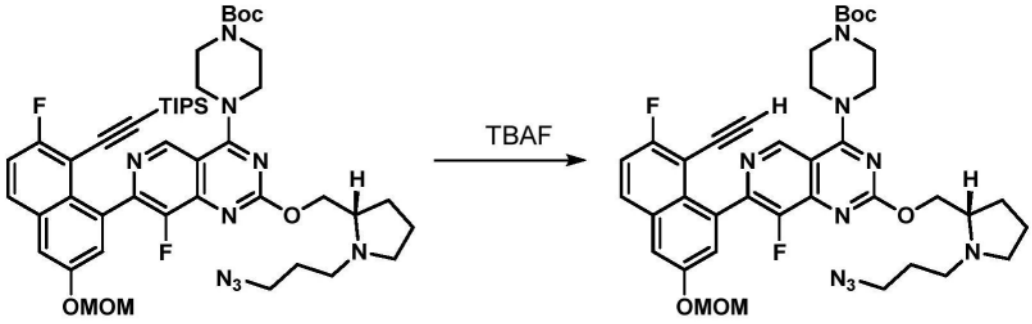
[0308] 将4-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(400mg,0.994mmol)悬浮于THF(5.0mL)中,并且添加(S)-(1-(3-叠氮基丙基)吡咯烷-2-基)甲醇(183mg,0.994mmol)。将混合物冷却至0℃,并且逐滴添加LiHMDS溶液(在THF中1.0M,2.2mL,2.2mmol)。添加后,允许反应混合物升温至室温并且搅拌24h。将溶液浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(0→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(340mg,0.62mmol,62%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{24}H_{34}ClFN_9O_3$的计算值$[M+H]^+$550.2;实测值550.3。



步骤3:(S)-4-(2-((1-(3-叠氮基丙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

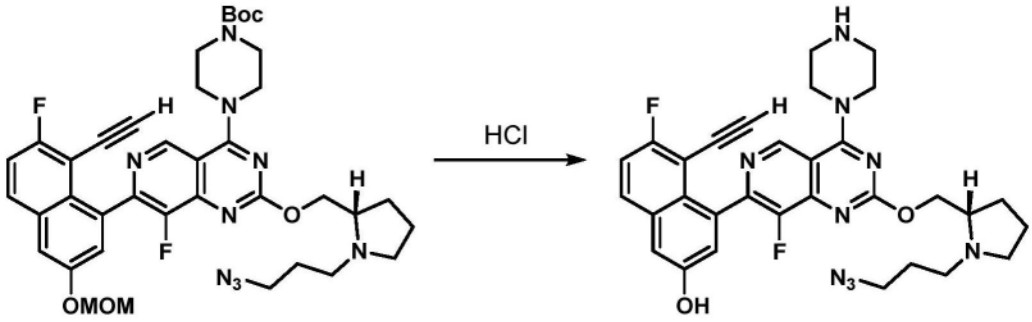
[0309] 将(S)-4-(2-((1-(3-叠氮基丙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(340mg,0.618mmol)、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(475mg,0.927mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物,[cataCXium APalladacycle Gen.3](4.5mg,6.2μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁

烷(3.1mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,930μL,1.85mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热1.5h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(20→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{47}H_{64}F_2N_9O_5Si$的计算值$[M+H]^+$900.5;实测值900.5。



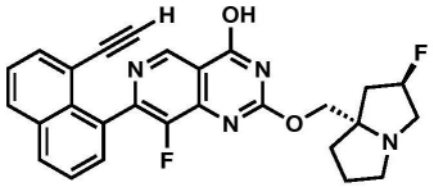
步骤4:(S)-4-(2-((1-(3-叠氮基丙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0310] 将(S)-4-(2-((1-(3-叠氮基丙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(550mg,0.61mmol)溶解于THF(6.1mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加TBAF溶液(在THF中1.0M,610μL,0.61mmol),并且将反应混合物升温至室温。在5min之后,将反应混合物浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(400mg,0.54mmol,88%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{44}F_2N_9O_5$的计算值$[M+H]^+$744.3;实测值744.3。



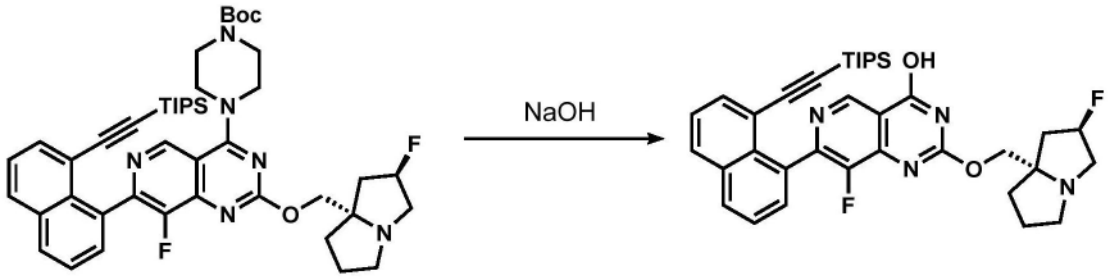
步骤5:(S)-4-(2-((1-(3-叠氮基丙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-8-氟-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚的制备

[0311] 将(S)-4-(2-((1-(3-叠氮基丙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(400mg,0.538mmol)溶解于MecN(5.4mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,1.3mL,5.4mmol),并且允许反应混合物升温至室温。在1h之后,添加1-甲基咪唑(1mL),并且将溶液浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{31}H_{32}F_2N_9O_2$的计算值$[M+H]^+$600.3;实测值600.2。



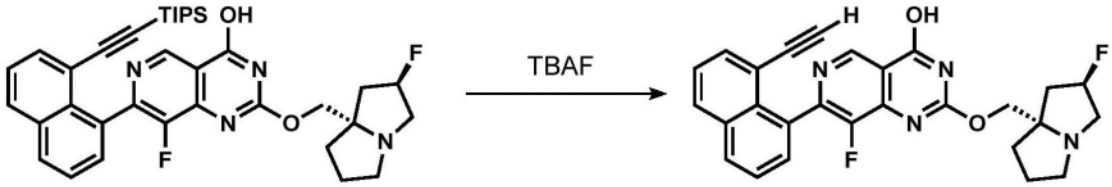
中间体49

7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇



步骤1:8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇的制备

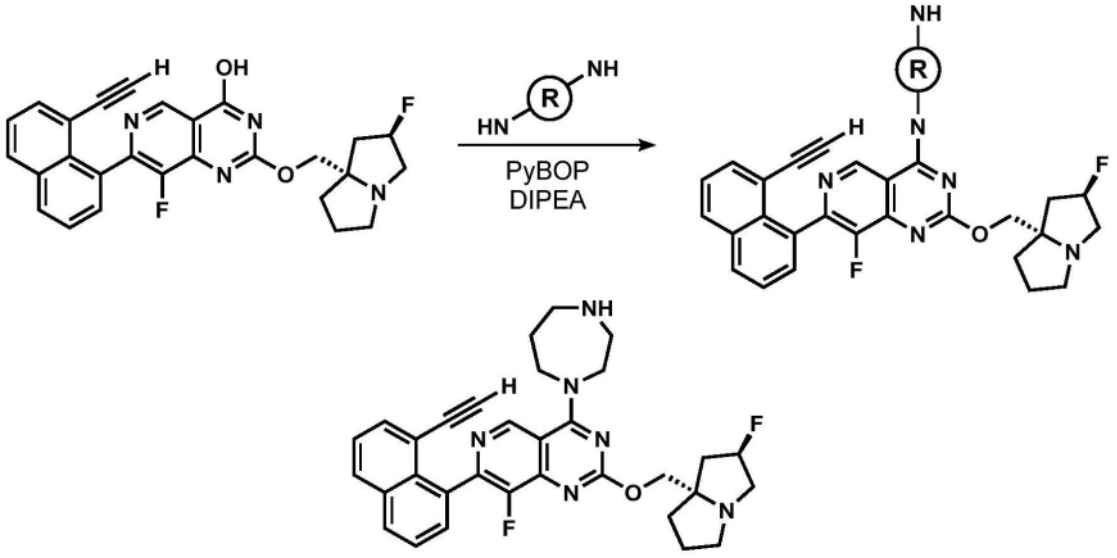
[0312] 将4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.2g,1.505mmol)溶解于乙醇(10mL)中,并且将溶液冷却至0℃。添加氢氧化钠水溶液(1.0M,4.5mL,4.5mmol),随后添加MeOH(一滴,约20μL)。将所得反应混合物在70℃下加热3h。将反应混合物用冰冷水(20mL)淬灭并且添加乙酸乙酯(50mL)。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×50mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物(900mg)不经额外的纯化直接用于下一步骤中。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{43}F_2N_4O_2Si$的计算值$[M+H]^+$629.3;实测值629.0。



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

[0313] 将8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(900mg,1.43mmol)溶解于THF(20mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加TBAF溶液(在THF中1.0M,2.9mL,2.9mmol),并且将所得反应混合物在0℃下搅拌2h。在完成之后,将反应混合物在EtOAc(50mL)与水(50mL)之间分配。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×30mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法纯化以提供期望产物(400mg,0.84mmol,经两个步骤56%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{27}H_{23}F_2N_4O_2$的计算值$[M+H]^+$473.2;实测值473.0。

[0314] 用于制备以下两种中间体的一般方案:

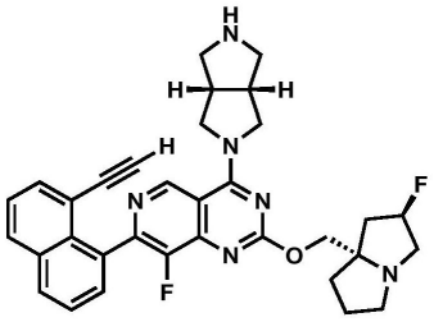


中间体 50

4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢

-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

[0315] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(100mg,0.212mmol)溶解于MeCN(5mL)中,并且添加1,4-二氮杂环庚烷(21mg,0.21mmol),随后添加DIPEA(0.11mL,0.64mmol)和PyBOP(220mg,0.42mmol)。将所得反应混合物在60℃下加热1h。将溶液浓缩,并且将粗残余物通过反相柱色谱法[Redisep 40gm C18,20-40微米,THF:水:ACN(50:20:30)作为稀释剂和在10mM碳酸氢铵中的72%甲醇作为洗脱液]直接纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(14mg,12%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{33}F_2N_6O$的计算值$[M+H]^+$555.3;实测值555.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.10(s,1H),8.17-8.12(m,2H),7.74-7.68(m,2H),7.60-7.55(m,2H),5.28(d,J=53.60Hz,1H),4.07-4.02(m,6H),3.71(d,J=1.20Hz,1H),3.35-3.02(m,6H),2.87-2.83(m,3H),2.05-1.77(m,8H)。



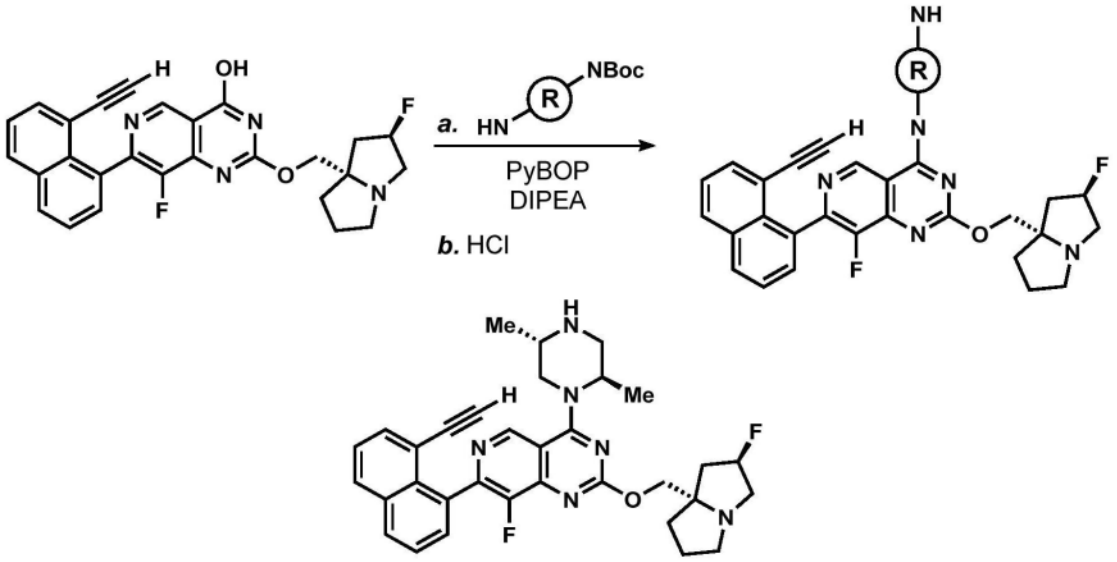
中间体 51

7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

[0316] 该中间体按照以上通用程序使用(3as,6as)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯代替1,4-二氮杂环庚烷来制备。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{33}F_2N_6O$的计算值$[M+H]^+$567.3;实测值567.2;^{1}H

NMR(400MHz,DMSO-d6):1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ9.22(s,1H),8.15(t,J＝8.00Hz,2H),7.75-7.69(m,2H),7.61-7.57(m,2H),5.29(d,J＝53.60Hz,1H),4.15-3.78(m,4H),3.61(s,1H),3.11-3.02(m,5H),2.71-2.70(m,3H),2.14-2.06(m,3H),1.78-1.76(m,3H),1.35-1.31(m,3H),0.93-0.88(m,2H)。

[0317] 用于制备以下中间体的通用方案:



中间体52

4-((2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

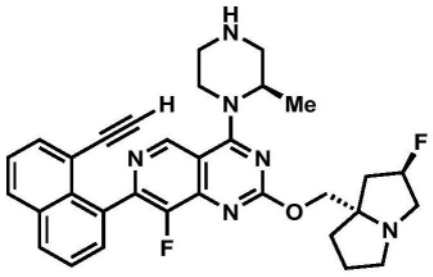
步骤1:(2S,5R)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0318] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(160mg,0.34mmol)溶解于MeCN(8mL)中,并且添加DIPEA(0.18mL,1.02mmol)和(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(72mg,0.34mmol),随后添加PyBOP(350mg,0.68mmol)。将反应混合物在60℃下加热1h。将溶液浓缩,并且将粗残余物用正戊烷(2×20mL)研磨并且干燥以提供呈棕色固体的期望产物(200mg),将其不经额外的纯化直接用于下一步骤中。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{43}F_2N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$669.3;实测值669.2。

步骤2:4-((2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶的制备

[0319] 将(2S,5R)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.299mmol)溶解于MeCN(4mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,0.75mL,3.0mmol),并且允许反应混合物升温至室温。在2h之后,将反应混合物浓缩,并且将粗残余物通过反相柱色谱法[Redisep 50gm C18,20-40微米,THF:水:ACN(50:20:30)作为稀释剂和在5mM甲酸铵中的20％ ACN作为洗脱液]纯化以提供作为其甲酸盐的期望产物。将材料在EtOAc(20mL)与$NaHCO_3$的饱和水溶液(10mL)之间分配。将各层分离,并

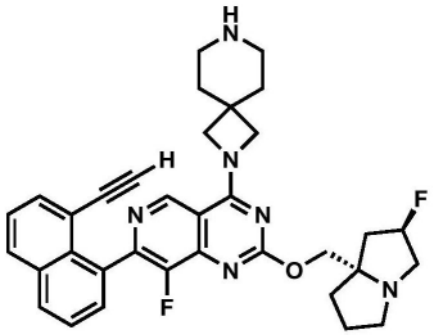
且将有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残余物冻干以提供呈棕色固体的期望产物(18mg,0.032mmol,经两个步骤9%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{35}F_2N_6O$的计算值[M+H]$^+$ 569.3;实测值569.3;^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.04-8.98(m,1H),8.20-8.16(m,2H),7.86-7.70(m,2H),7.64-7.56(m,2H),5.28(d,J=56.00Hz,1H),4.12-3.59(m,4H),3.10-3.01(m,4H),2.35-1.72(m,9H),1.44-0.88(m,9H)。



中间体53

7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((R)-2-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

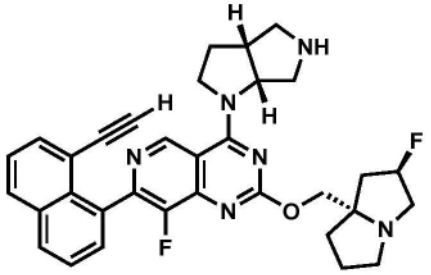
[0320] 该中间体按照以上通用程序,使用(R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{33}F_2N_6O$的计算值[M+H]$^+$ 555.3;实测值555.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.04-8.97(m,1H),8.15(t,J=8.40Hz,1H),7.74-7.68(m,1H),7.62-7.58(m,1H),5.28(d,J=56.00Hz,1H),4.11-3.87(m,1H),3.71-3.69(m,1H),3.49-3.42(m,1H),3.31-3.00(m,7H),2.99-2.84(m,2H),2.13-1.77(m,2H),1.60-1.47(m,3H),1.35-1.29(m,4H),0.96-0.92(m,6H)。



中间体54

7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

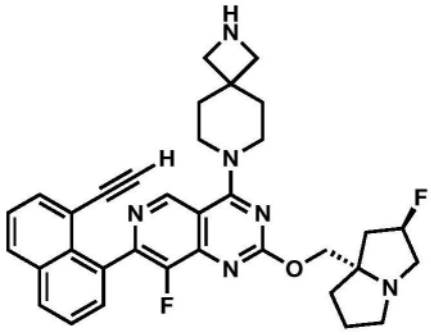
[0321] 该中间体按照以上通用程序,使用2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯代替(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{35}F_2N_6O$的计算值[M+H]$^+$581.3;实测值581.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.95(s,1H),8.14(dt,J=0.80,11.07Hz,1H),7.72-7.67(m,1H),7.56(dd,J=7.60,Hz,1H),5.27(d,J=54.40Hz,1H),4.50(s,2H),4.11-3.98(m,5H),3.71(s,1H),3.31-3.01(m,3H),2.83-2.82(m,1H),2.69-2.55(m,5H),2.12-2.11(m,1H),2.04-2.03(m,1H),1.85-1.73(m,10H)。



中间体55

7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

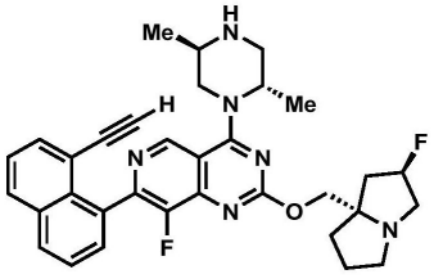
[0322] 该中间体按照以上通用程序,使用(3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-甲酸叔丁酯代替(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{33}F_2N_6O$的计算值[M+H]$^+$567.3;实测值567.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.21-9.18(m,1H),8.15(t,J=8.00Hz,1H),7.75-7.68(m,2H),7.62-7.58(m,2H),5.28(d,J=56.00Hz,1H),4.9-5.0(m,1H),4.17-4.04(m,4H),3.75-3.66(m,1H),3.13-2.83(m,8H),2.07-1.78(m,8H),1.35-1.24(m,2H)。



中间体56

7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

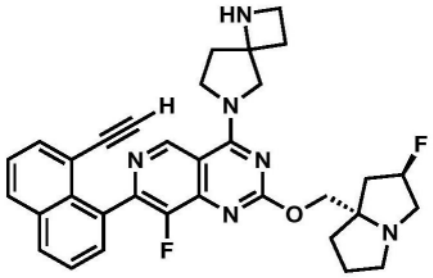
[0323] 该中间体按照以上通用程序,使用2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯代替(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{35}F_2N_6O$的计算值[M+H]$^+$581.3;实测值581.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.00(s,1H),8.17-8.13(m,2H),7.73-7.67(m,2H),7.62-7.55(m,2H),5.28(d,J=56.00Hz,1H),4.05-4.03(m,1H),3.84(s,2H),3.70(s,1H),3.36-3.33(m,2H),3.08-3.00(m,4H),2.13-1.94(m,10H),1.34-1.24(m,3H),0.88-0.87(m,3H)。



中间体57

4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

[0324] 该中间体按照以上通用程序,使用(2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯,并且使用BOP代替PyBOP来制备。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{35}F_2N_6O$的计算值$[M+H]^+$569.3;实测值569.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ9.08(d,J=21.20Hz,1H),8.16(t,J=8.40Hz,2H),7.71-7.74(m,2H),7.56-7.62(m,2H),5.30(d,J=52.00Hz,1H),4.63(m,1H),4.07-4.18(m,3H),3.73-3.78(m,1H),3.43-3.58(m,3H),2.52-3.05(m,5H),1.80-2.15(m,7H),1.50(dd,J=6.80,25.20Hz,3H),1.26(dd,J=6.80,25.60Hz,3H)。



中间体58

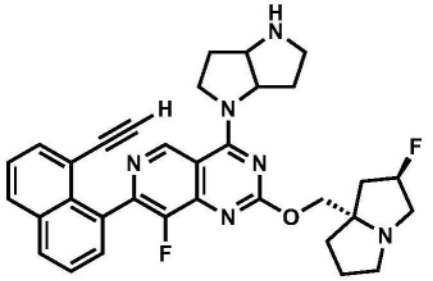
7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

异构体1和异构体2

[0325] 这些中间体按照以上通用程序,使用1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-甲酸叔丁酯代替(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备。此外,由这些步骤提供的初始材料通过制备型SFC(柱:Chiralcel AD-H,4.6mm x 250mm,5μm颗粒;流速:100mL/min;柱温:40℃;等度:55% CO_2:45%1:1MeCN/具有0.2%氨的MeOH)进一步纯化。

[0326] 异构体1:LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{33}F_2N_6O$的计算值$[M+H]^+$567.3;实测值567.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.25-9.20(m,1H),8.16-8.12(m,2H),7.73-7.68(m,2H),7.60-7.54(m,2H),5.28(d,J=52.40Hz,1H),4.93(s,1H),4.14-4.01(m,4H),3.88-3.76(m,1H),3.02-2.80(m,5H),2.25-2.01(m,13H)。

[0327] 异构体2:LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{33}F_2N_6O$的计算值$[M+H]^+$567.3;实测值567.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.25-9.20(m,1H),8.14(t,J=8.00Hz,2H),7.71-7.67(m,2H),7.60-7.56(m,2H),5.28(d,J=53.60Hz,1H),4.80(s,1H),4.13-4.01(m,4H),3.81-3.64(m,1H),3.11-2.80(m,5H),2.05-1.77(m,13H)。



中间体59

7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

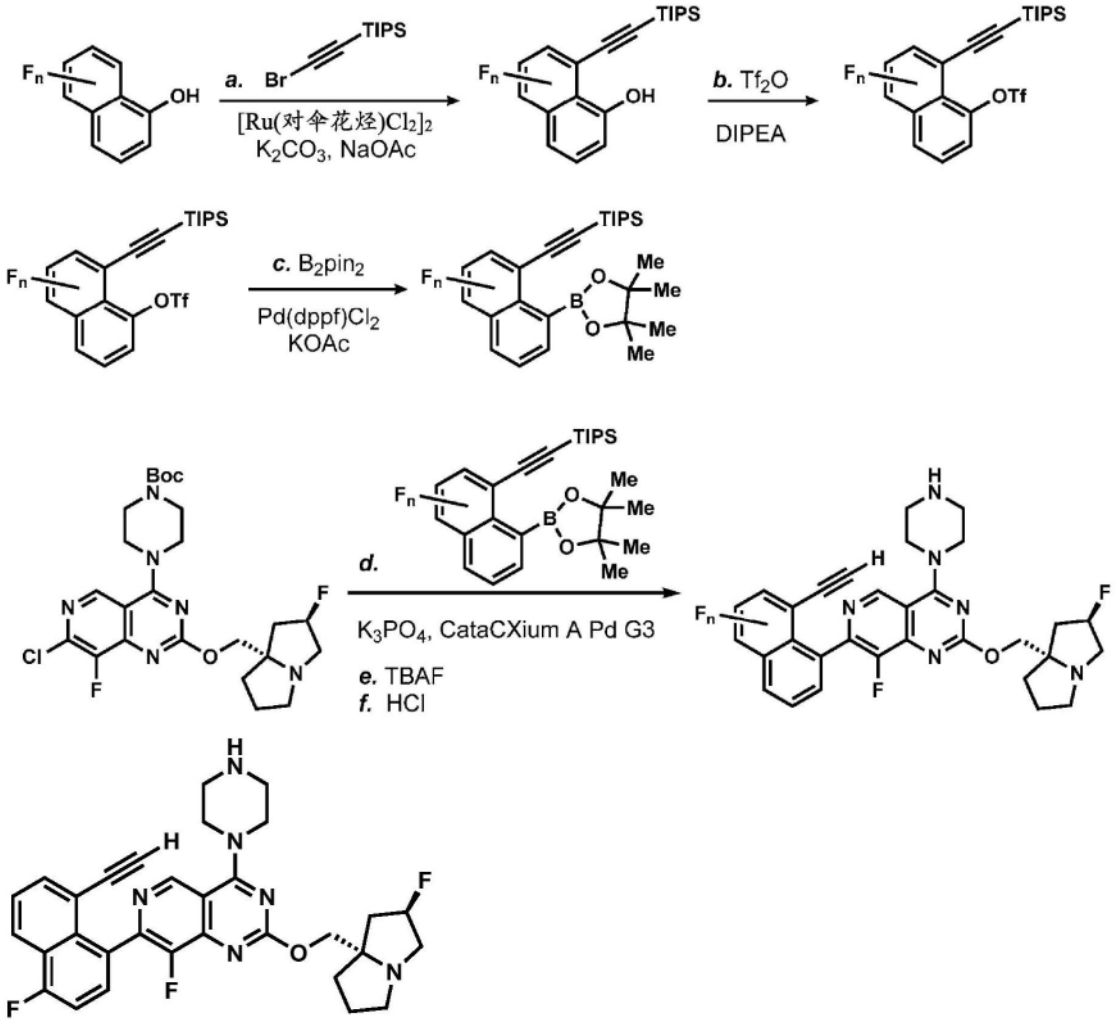
异构体1和异构体2

[0328] 这些中间体按照以上通用程序,使用六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-甲酸叔丁酯代替(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备。此外,由这些步骤提供的初始材料通过制备型SFC(柱:Chiralcel AD-H,4.6mm x250mm,5μm颗粒;流速:100mL/min;柱温:40℃;等度:55% CO_2:45%1:1MeCN/具有0.2%氨的MeOH)进一步纯化以提供两种异构体。

[0329] 异构体1:LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{33}F_2N_6O$的计算值$[M+H]^+$567.3;实测值567.0。

[0330] 异构体2:LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{33}F_2N_6O$的计算值$[M+H]^+$567.3;实测值567.2。

[0331] 用于制备以下中间体的通用方案:



中间体60

7-(8-乙炔基-4-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

步骤1:4-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-酚的制备

[0332] 将4-氟萘-1-酚(1g,6.17mmol)和(溴甲基)三异丙基硅烷(1.93g,7.40mmol)溶解于DCE(15mL)中。添加碳酸钾(0.85g,6.17mmol)、乙酸钠(0.10g,1.23mmol)和二氯(对伞花烃)钌(II)二聚体(0.94g,1.542mmol),并且将反应混合物在40℃下加热16h。将反应混合物

通过硅藻土(Celite®)垫(用额外的DCM(2×50mL)洗脱)过滤。将合并的滤液在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→10% EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(1.5g,4.38mmol,71%收率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.03(s,1H),7.96(t,J=7.60Hz,1H),7.69(dd,J=1.20,7.20Hz,1H),7.52(dd,J=7.20,8.40Hz,1H),7.18(dd,J=8.40,10.40Hz,1H),6.83(dd,J=4.80,8.40Hz,1H),1.14(s,21H)。

步骤2:4-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基三氟甲磺酸酯的制备

[0333] 将4-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-酚(500mg,1.460mmol)溶解于DCM(10mL)中,并且添加DIPEA(0.765mL,4.38mmol)。将溶液冷却至-40℃,并且在该温度下逐滴添加三氟甲磺酸酐(0.370mL,2.190mmol)。允许反应混合物升温至-20℃并且搅拌1h。将反应混合物用冷水(20mL)淬灭,添加DCM(30mL)。将各层分离,并且将水相用DCM(2×30mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(5% EtOAc/己烷)纯化以提供呈无色凝胶的期望产物(500mg,1.01mmol,69%收率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.22(d,J=8.80Hz,1H),8.02(dd,J=1.20,7.40Hz,1H),7.78-7.74(m,2H),7.58(t,J=8.80Hz,1H),1.20-1.12(m,21H)。

步骤3:((5-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷的制备

[0334] 将4-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基三氟甲磺酸酯(500mg,1.054mmol)溶解于二噁烷(10mL)中,并且添加B_2pin_2(400mg,1.56mmol)和乙酸钾(310mg,3.16mmol)。将氮气鼓泡通过溶液持续5min,并且添加Pd(dppf)Cl_2(77mg,0.10mmol)。将反应混合物在100℃下加热24h。添加冷水(50mL)和EtOAc(50mL),并且分离各层。将水相进一步用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(用乙酸乙酯(3×50mL)萃取)纯化。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且将滤液在减压下浓缩以得到粗产物。将粗残余物通过柱色谱法(5→10% EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(400mg,0.813mmol,77%收率)。

步骤4:4-(8-氟-7-(4-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备:

[0335] 将4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.476mmol)和((5-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(539mg,0.714mmol)合并,并且溶解于二噁烷(5mL)中。添加磷酸钾水溶液(2.0M,0.95mL,1.905mmol),并且将氮气鼓泡通过溶液持续5min。添加CataCXium A Pd G3(35mg,0.048mmol),并且将反应混合物在100℃下加热1h。添加冷水(10mL)和EtOAc(25mL),并且分离各层。将水相进一步用EtOAc(25mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(400mg,0.314mmol,66%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{45}H_{58}F_3N_6O_3Si$的计算值$[M+H]^+$815.4;实测值815.2。

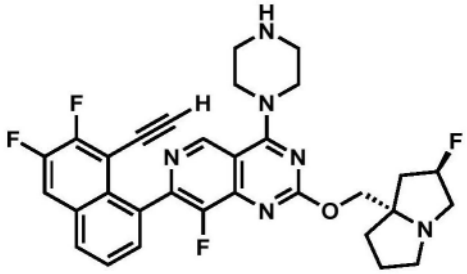
步骤5:4-(7-(8-乙炔基-4-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0336] 将4-(8-氟-7-(4-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-

2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(350mg,0.275mmol)溶解于THF(10mL)中,并且将溶液冷却至0℃。添加TBAF溶液(在THF中1.0M,0.28mL,0.28mmol),并且将反应混合物搅拌1h。添加冷水(20mL)和EtOAc(50mL),并且分离各层。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法在中性氧化铝上(35% EtOAc/己烷)纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(200mg,0.18mmol,66%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{38}F_3N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$659.3;实测值659.2。

步骤6:7-(8-乙炔基-4-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶的制备

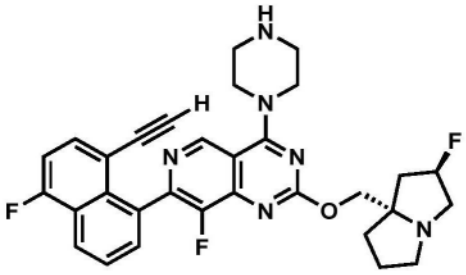
[0337] 将4-(7-(8-乙炔基-4-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.304mmol)溶解于MeCN(5mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,0.076mL,0.30mmol),并且将反应混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩,并且将粗残余物通过制备型HPLC纯化,在0℃下添加在1,4-二噁烷中的4N HCl(0.076mL,0.304mmol)中。将反应混合物在该温度下搅拌2h。在完成之后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC[稀释剂:THF:ACN:水(10:60:30);柱:X-Select C18(150x 19)mm,5微米;温度:环境;流动相A:5MM甲酸铵;流动相B:乙腈;流量:15mL/min]纯化以提供作为其甲酸盐的期望产物。将该材料在EtOAc(20mL)与饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)之间分配。将各层分离,并且将有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残余物冻干以提供呈灰白色固体的期望产物(30mg,0.054mmol,16%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{31}H_{30}F_3N_6O$的计算值$[M+H]^+$559.2;实测值559.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):1H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ9.04(s,1H),8.26(d,J=8.40Hz,1H),7.83(s,1H),7.69(t,J=7.60Hz,1H),7.63(t,J=6.00Hz,1H),7.57(t,J=8.00Hz,1H),5.28(d,J=54.40Hz,1H),4.01-4.15(m,2H),3.88-3.93(m,4H),3.82(s,1H),2.84-3.08(m,9H),2.01-2.14(m,3H),1.77-1.83(m,3H)。



中间体61

7-(8-乙炔基-6,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

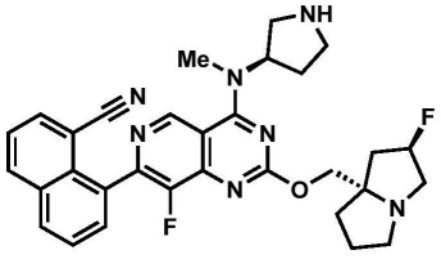
[0338] 该中间体按照以上通用程序,使用6,7-二氟萘-1-酚代替4-氟萘-1-酚来制备。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{31}H_{29}F_4N_6O$的计算值$[M+H]^+$577.2;实测值577.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.05(s,1H),8.28-8.16(m,4H),7.75(t,J=8.00Hz,1H),7.66(d,J=7.20Hz,1H),5.28(d,J=54.00Hz,1H),4.27(s,1H),4.16-4.04(m,2H),3.93-3.88(m,4H),3.10-2.84(m,8H),2.15-1.78(m,5H)。



中间体62

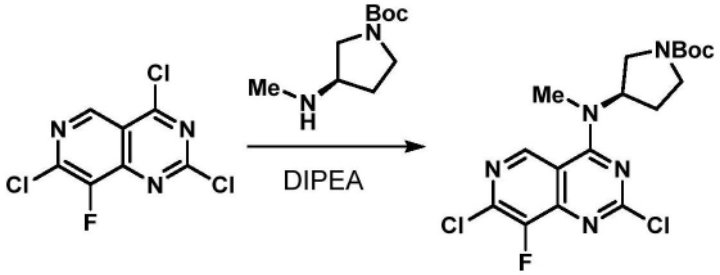
7-(8-乙炔基-5-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

[0339] 该中间体按照以上通用程序,使用5-氟萘-1-酚代替4-氟萘-1-酚来制备。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{31}H_{30}F_3N_6O$的计算值$[M+H]^+$559.2;实测值559.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.05(s,1H),8.30(d,J=8.40Hz,1H),8.17(d,J=6.80Hz,1H),7.84(t,J=0.80Hz,1H),7.74-7.72(m,2H),7.45(q,J=8.00Hz,1H),5.22(d,J=52Hz,1H),4.15-4.06(m,2H),3.93-3.88(m,5H),3.11-2.99(m,8H),2.84(d,J=6.40Hz,1H),2.14-2.01(m,2H),1.83-0.78(m,3H)。



中间体63

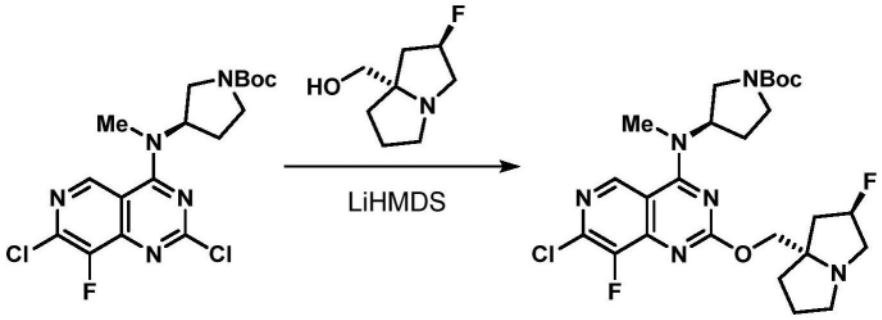
8-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-吡咯烷-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈



步骤1:(R)-3-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

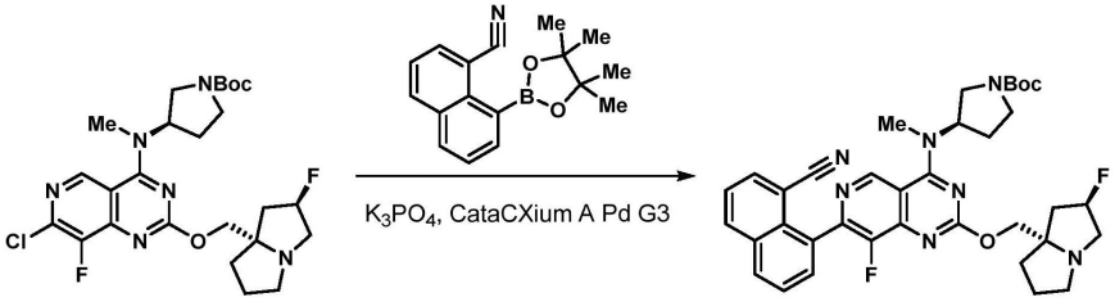
[0340] 将2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(320mg,1.268mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液在0℃下冷却,并且向其中添加DIPEA(0.487mL,2.79mmol),随后添加(R)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(254mg,1.268mmol)在DCM(2mL)中的溶液。在0℃下继续搅拌1h。将混合物升温至室温并且浓缩。将所得残余物通过快速柱色谱法(梯度5→100%EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(453mg,1.088mmol,86%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{17}H_{20}Cl_2FN_5O_2$的计算值$[M+H]^+$416.1;实测值416.1;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.02(s,1H),5.45(br t,J=7.8Hz,1H),3.86(br t,J=9.6Hz,1H),3.76-3.64(m,1H),3.48-3.40(m,

2H),3.46(s,3H),2.42-2.32(m,1H),2.24-2.15(m,1H),1.51(s,9H)。



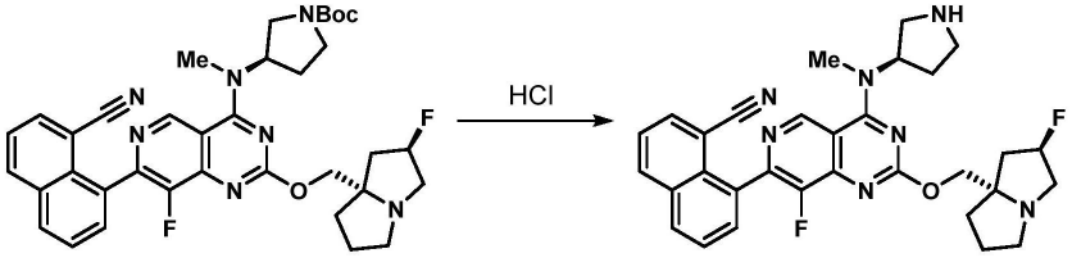
步骤2:(R)-3-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0341] 经由注射器,向(R)-3-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.72mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲醇,HCl(155mg,0.79mmol)在无水THF(5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加LiHMDS溶液(在THF中1.0M,1.80mL,1.80mmol)。将混合物搅拌18h,部分地浓缩并且通过快速柱色谱法(梯度50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(256mg,0.475mmol,66%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{25}H_{33}ClF_2N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$539.2;实测值539.3;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.88(s,1H),5.41-5.20(m,2H),4.35-4.27(m,1H),4.25(s,1H),3.84(dd,J=11.5,8.1Hz,1H),3.74-3.56(m,1H),3.51-3.40(m,2H),3.38(s,3H),3.34-3.16(m,3H),3.00(br d,J=9.2Hz,1H),2.38-2.08(m,5H),2.02-1.84(m,3H),1.51(s,9H)。



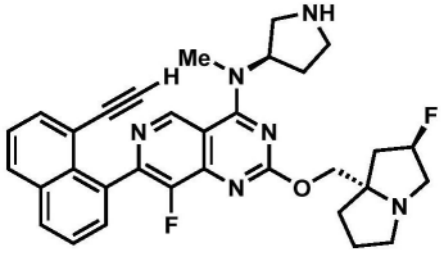
步骤3:(R)-3-((7-(8-氰基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[0342] 将(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(30mg,0.056mmol)、8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘(23.30mg,0.083mmol)和磷酸三钾的溶液(在水中1.5M,0.11mL,0.167mmol)的混合物在压力小瓶中在脱气的二噁烷(1.5mL)中搅拌。添加甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物(cataCXium A Palladacycle Gen3)(4.05mg,5.57μmol),并且将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代(3次)。将混合物在80℃下加热3小时,浓缩并且通过快速柱色谱法(50→100% EtOAc w/5% Et_3N/己烷)直接纯化以提供期望产物(21mg,0.032mmol,58%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{39}F_2N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$656.3;实测值656.3。



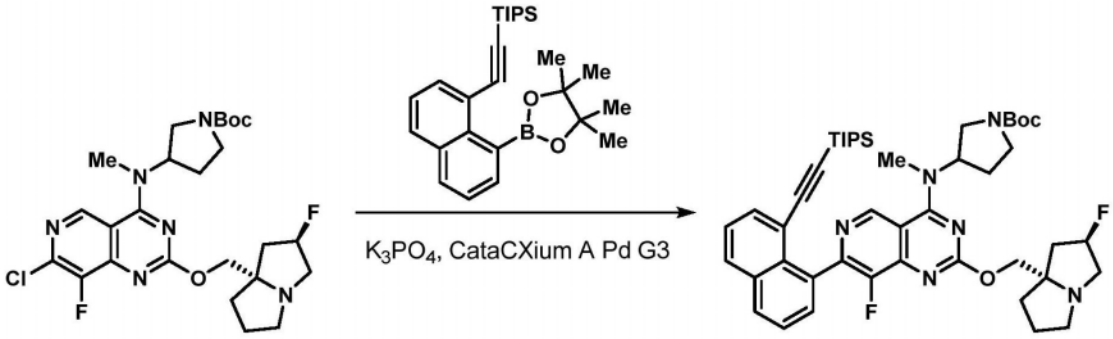
步骤4:8-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-吡咯烷-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈的制备

[0343] 向(R)-3-((7-(8-氰基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(21mg,0.032mmol)在乙腈(1mL)中的溶液中添加HCl的溶液(在二噁烷中4M,0.080mL,0.320mmol)。将混合物搅拌1h,并且然后通过添加1-甲基咪唑(0.038mL,0.480mmol)使得呈碱性。将溶液浓缩并且不经进一步纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{31}H_{31}F_2N_7O$的计算值$[M+H]^+$556.2;实测值556.2。



中间体64

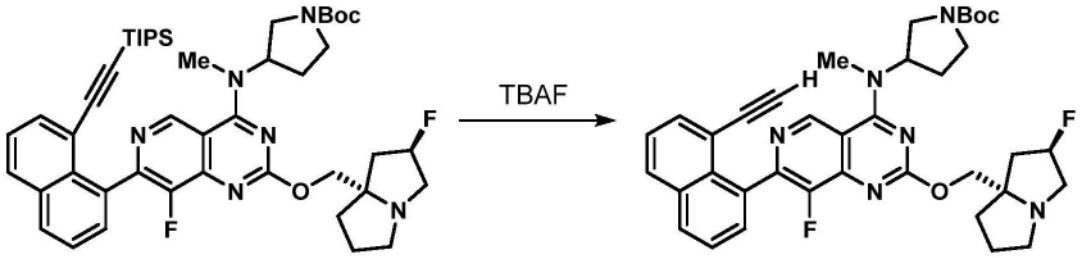
7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺



步骤1:(R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

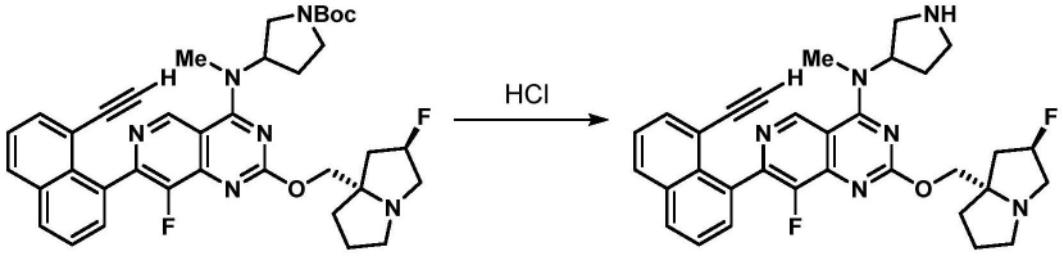
[0344] 将(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.093mmol)、三异丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷(60.5mg,0.139mmol)和磷酸三钾的溶液(在水中1.5M,0.19mL,0.278mmol)的混合物在压力小瓶中在脱气的二噁烷(1.5mL)中搅拌。添加甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物(cataCXium A Palladacycle Gen3)(4.8mg,9.28μ

mol),并且将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代(3次)。将混合物在80℃下加热3小时,浓缩并且通过柱色谱法(50→100% EtOAc w/5%Et_3N/己烷)直接纯化以提供期望产物(62mg,0.076mmol,82.0%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{46}H_{60}F_2N_6O_3Si$的计算值$[M+H]^+$811.4;实测值811.4;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.22(s,1H),8.01-7.97(m,1H),7.95(d,J=8.2Hz,1H),7.83(d,J=7.3Hz,1H),7.61-7.57(m,2H),7.48(t,J=7.7Hz,1H),5.32(s,3H),4.65-4.40(m,1H),3.97-3.86(m,1H),3.84-3.51(m,3H),3.38-3.02(m,2H),2.69-2.36(m,3H),2.30-2.05(m,3H),1.80-1.55(m,5H),1.51(s,9H),1.19-1.11(m,2H),0.93-0.83(m,18H),0.58(quin,J=7.4Hz,3H)。



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

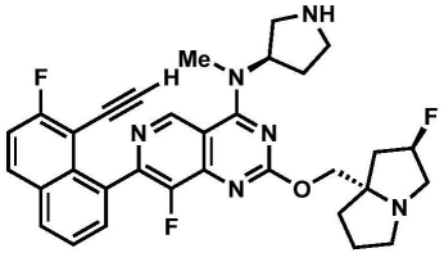
[0345] 向(R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(285mg,0.351mmol)在THF(3mL)中的搅拌溶液中添加TBAF(在THF中1M,0.422mL,0.422mmol)。将混合物搅拌30min。将混合物浓缩并且通过柱色谱法(50→100% EtOAc w/5% Et_3N/己烷)直接纯化以提供期望产物(199mg,0.304mmol,86%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{40}F_2N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$655.3;实测值655.4;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.14(s,1H),8.05-7.92(m,2H),7.77(d,J=7.1Hz,1H),7.65-7.56(m,2H),7.47(t,J=7.7Hz,1H),5.44-5.15(m,2H),4.45-4.23(m,2H),3.93-3.83(m,1H),3.76-3.53(m,1H),3.43(d,J=3.7Hz,4H),3.36-3.15(m,3H),3.07-2.93(m,1H),2.60(br d,J=7.7Hz,1H),2.42-2.10(m,6H),2.02-1.88(m,3H),1.51(s,9H)。



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

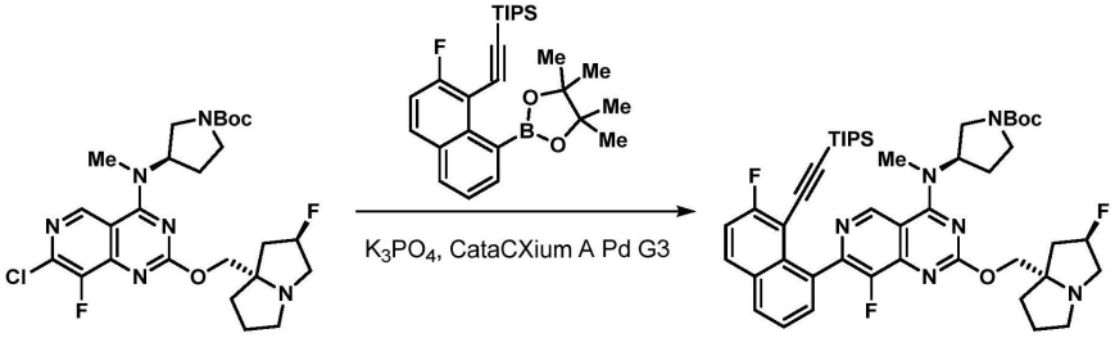
[0346] 向(R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(140mg,0.214mmol)在乙腈(2mL)中的溶液中添加HCl的溶液(在二噁烷中4M,0.54mL,2.140mmol)。将混合物搅拌1h,并且然后通过添加1-甲基咪唑(0.26mL,3.210mmol)使得呈碱性。将溶液浓缩并且不经进一步纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对

$C_{32}H_{32}F_2N_6O$的计算值[M+H]$^+$555.3;实测值555.4。



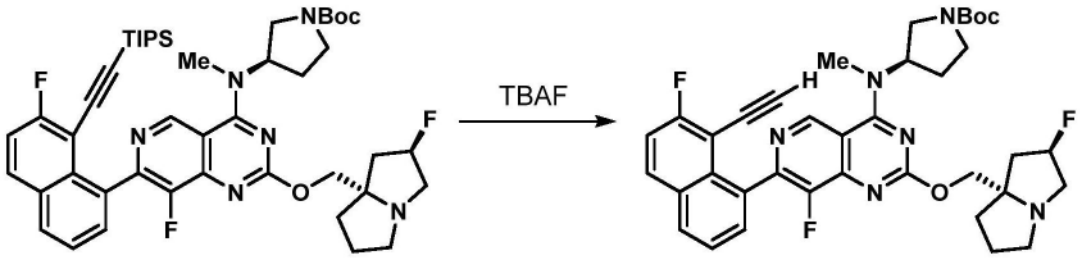
中间体65

7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺



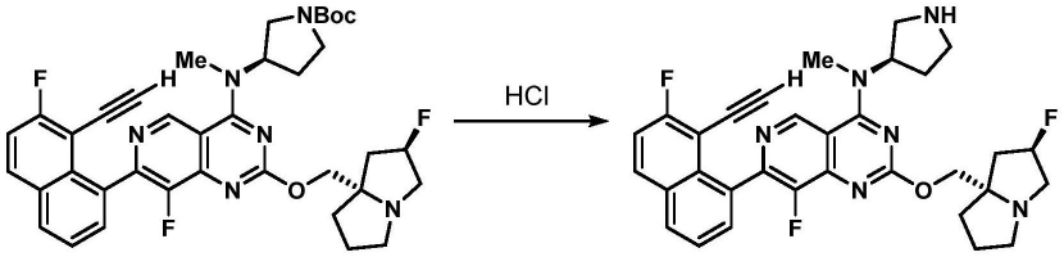
步骤1:(R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[0347] 将(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(31.8mg,0.059mmol)、((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(40mg,0.088mmol)和磷酸三钾的溶液(在水中1.5M,0.12mL,0.177mmol)的混合物在压力小瓶中在脱气的二噁烷(1.5mL)中搅拌。添加甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物(cataCXium A Palladacycle Gen3)(4.3mg,5.89μmol),并且将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代(3次)。将混合物在80℃下加热3小时,浓缩并且通过柱色谱法(50→100% EtOAc w/5% Et_3N/己烷)直接纯化以提供期望产物(62mg,0.076mmol,82.0%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{46}H_{59}F_3N_6O_3Si$的计算值[M+H]$^+$829.7;实测值829.4;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.30-9.15(m,1H),7.97(br d,J=8.0Hz,2H),7.66-7.51(m,2H),7.36(s,1H),5.63-5.36(m,3H),3.95-3.66(m,3H),3.60-3.46(m,2H),3.45(s,3H),3.44-3.04(m,4H),2.72-2.23(m,8H),1.51(s,9H),0.99-0.83(m,18H),0.65-0.49(m,3H)。



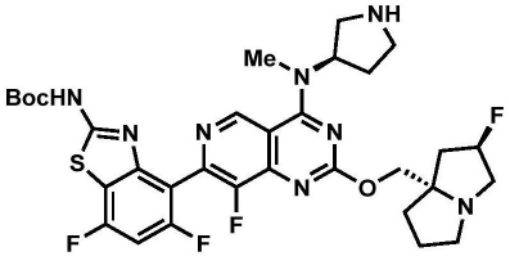
步骤2:(R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[0348] 向(R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.060mmol)在THF(1mL)中的搅拌溶液中添加TBAF(在THF中1M,0.072mL,0.072mmol)。将混合物搅拌30min。将混合物浓缩并且通过柱色谱法(50→100% EtOAc w/5% Et_3N/己烷)直接纯化以提供期望产物(22mg,0.033mmol,54%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{39}F_3N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$673.3;实测值673.3



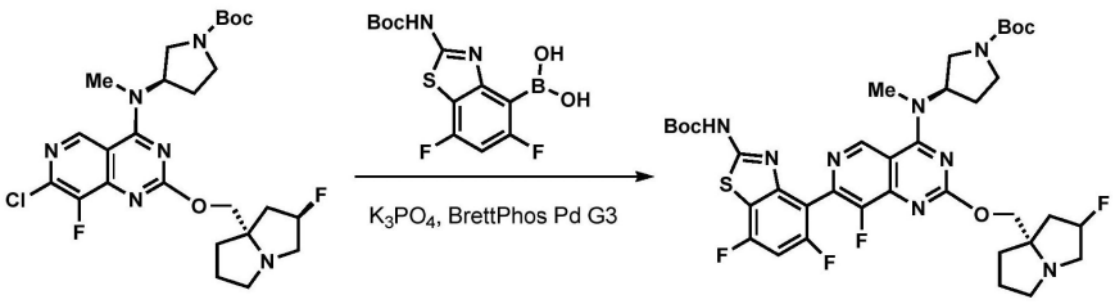
步骤3:7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺的制备

[0349] 向(R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(22mg,0.033mmol)在乙腈(1mL)中的溶液中添加HCl的溶液(在二噁烷中4M,0.082mL,0.327mmol)。将混合物搅拌1h,并且然后通过添加1-甲基咪唑(0.039mL,0.491mmol)使得呈碱性。将溶液浓缩并且不经进一步纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{31}F_3N_6O$的计算值$[M+H]^+$573.3;实测值573.4。



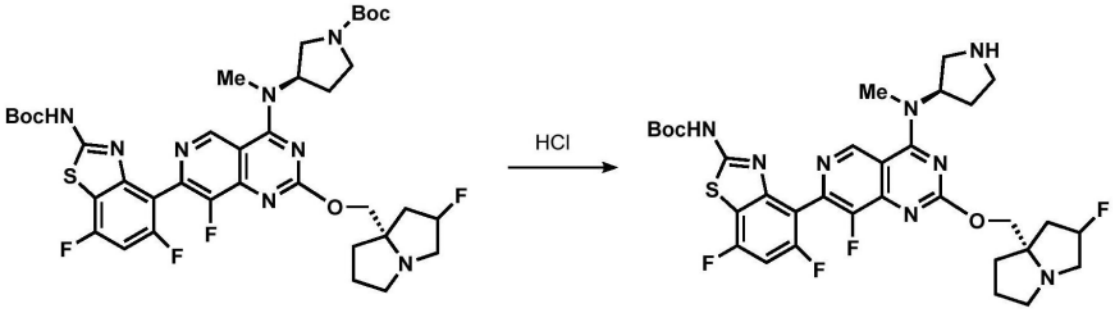
中间体66

(5,7-二氟-4-(8-氟-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-吡咯烷-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯



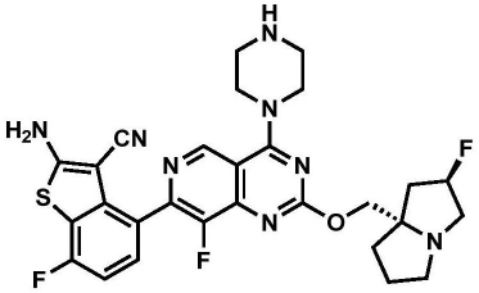
步骤1:(3R)-3-((7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5,7-二氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[0350] 将(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(33mg,0.061mmol)、(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5,7-二氟苯并[d]噻唑-4-基)硼酸(20mg,0.061mmol)和磷酸三钾的溶液(在水中1.5M,0.12mL,0.182mmol)的混合物在压力小瓶中在脱气的二噁烷(1.0mL)中搅拌。添加[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]甲烷磺酸钯(II)甲烷磺酸盐(BRETTPHOS PD G3)(5.5mg,6.06μmol),并且将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代(3次)。将混合物在85℃下加热3小时,浓缩并且通过柱色谱法(50→100% EtOAc w/5%Et_3N/己烷)直接纯化以提供期望产物(34mg,0.043mmol,71%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{44}F_4N_8O_5S$的计算值$[M+H]^+$789.3;实测值789.6。



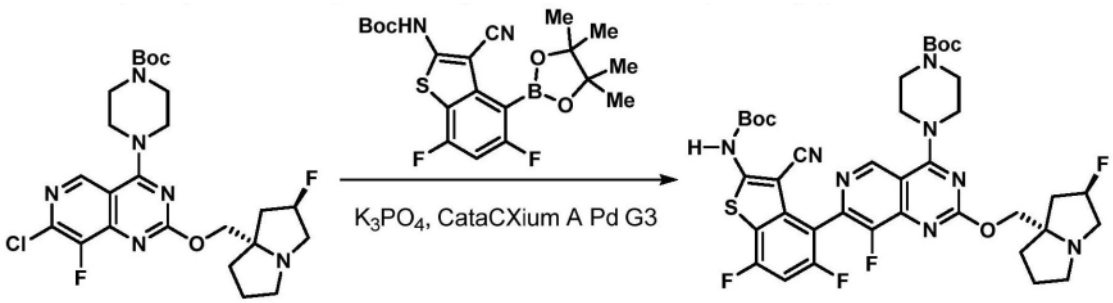
步骤2:(5,7-二氟-4-(8-氟-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-吡咯烷-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0351] 向(3R)-3-((7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5,7-二氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(34mg,0.043mmol)在乙腈(1mL)中的溶液中添加HCl的溶液(在二噁烷中4M,0.108mL,0.431mmol)。将混合物搅拌1h,并且通过添加1-甲基咪唑(0.052mL,0.646mmol)使得呈碱性。将溶液浓缩并且不经进一步纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{44}F_4N_8O_5S$的计算值$[M+H]^+$689.3;实测值689.4。



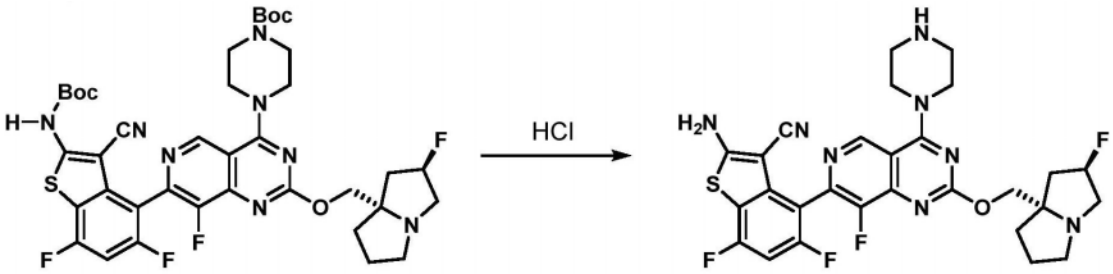
中间体67

2-氨基-7-氟-4-(8-氟-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈



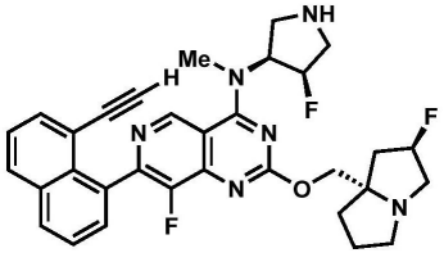
步骤1:4-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0352] 将(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.095mmol)、(3-氰基-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(67mg,0.162mmol)和磷酸三钾的溶液(在水中1.5M,0.19mL,0.286mmol)的混合物在压力小瓶中在脱气的二噁烷(2mL)中搅拌。添加甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物(cataCXium A Palladacycle Gen3)(6.9mg,9.52μmol),并且将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代(3次)。将混合物在80℃下加热2小时,浓缩并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:95%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/5%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供呈黄色固体的期望产物(36.8mg,0.470mmol,49.5%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{43}F_3N_8O_5S$的计算值$[M+H]^+$781.3;实测值781.6;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.12(m,1H),7.85-7.57(m,1H),7.42(t,J=8.3Hz,0.5H),7.19(t,J=8.6Hz,0.5H),5.68-5.39(m,1H),5.12-4.60(m,2H),4.28-3.44(m,11H),3.35-3.10(m,1H),2.93-2.21(m,7H),1.58(s,9H),1.53(s,9H)。



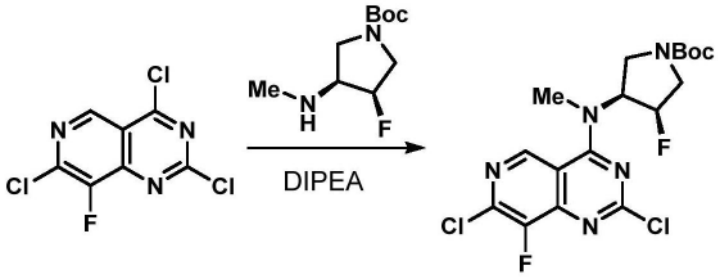
步骤2:2-氨基-7-氟-4-(8-氟-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈的制备

[0353] 向4-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(13mg,0.017mmol)在乙腈(1mL)中的溶液中添加HCl的溶液(在二噁烷中4M,0.042mL,0.166mmol)。将混合物搅拌1h,并且然后通过添加1-甲基咪唑(0.020mL,0.250mmol)使得呈碱性。将溶液浓缩并且不经进一步纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{28}H_27F_3N_8OS$的计算值$[M+H]^+$581.2;实测值581.3。



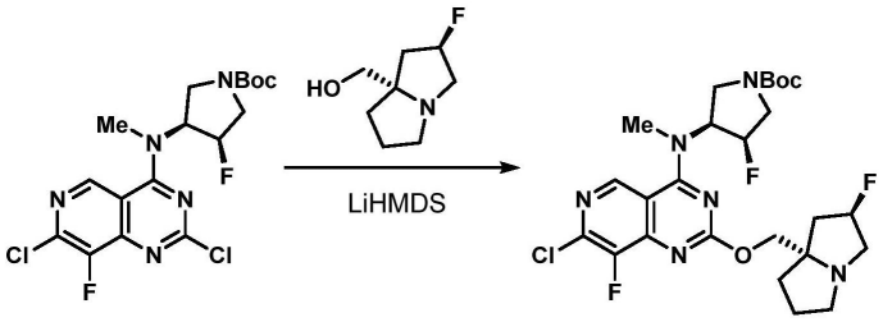
中间体68

7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-N-((3S,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺



步骤1:(3S,4R)-3-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

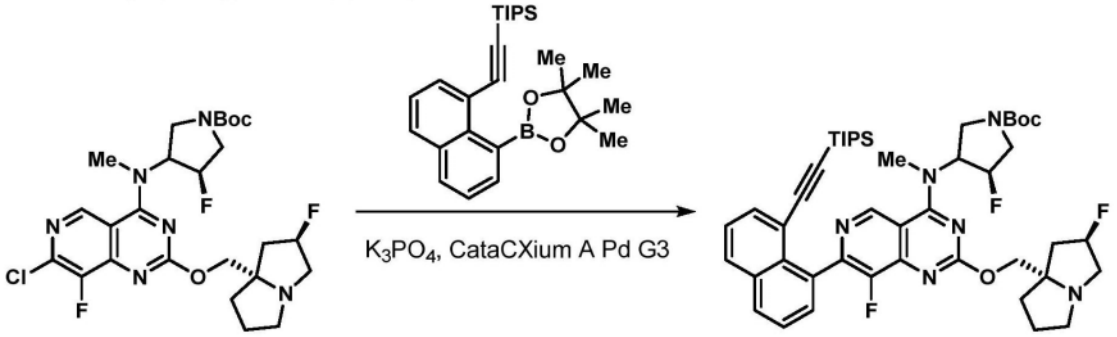
[0354] 将2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(375mg,1.484mmol)在DCM(15mL)中的溶液冷却至0℃。向该溶液中添加DIPEA(0.570mL,3.27mmol),随后添加(3R,4S)-3-氟-4-(甲基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(如WO 2022/173722中所描述的制备,324mg,1.484mmol)在2mL CH2Cl2中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌1h。将混合物升温至室温,浓缩,并且通过柱色谱法(5→100% EtOAc/己烷)直接纯化以提供期望产物(415mg,0.956mmol,64%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{17}H_{19}Cl_2F_2N_5O_2$的计算值[M+H]$^+$434.1,实测值434.1;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.12(s,1H),5.71-5.41(m,1H),5.40-5.15(m,1H),4.01-3.69(m,4H),3.67(s,3H),1.53(s,9H)。



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

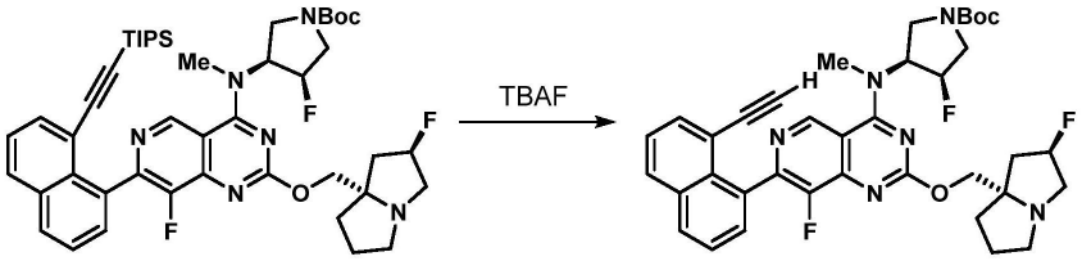
[0355] 在室温下,经由注射器,向(3S,4R)-3-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(415mg,0.956mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲醇,HCl(206mg,1.051mmol)在无水THF(15mL)中的搅拌溶液中逐滴添加LiHMDS(在THF中1M,2.389mL,2.389mmol)。将混合物搅拌18h,浓缩并且通过柱色谱法(梯度50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)直接纯化以提供期望产物(271mg,

0.487mmol,51％收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{25}H_{32}ClF_3N_6O_3$的计算值[M+H]$^+$557.2,实测值557.4;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.00(s,1H),5.70-5.03(m,3H),4.58-4.30(m,1H),4.14(q,J＝7.1Hz,1H),3.98-3.69(m,4H),3.61(s,3H),3.55-2.83(m,4H),2.56-2.17(m,3H),2.11-1.87(m,3H),1.52(s,9H)。



步骤3:(3R,4S)-3-氟-4-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

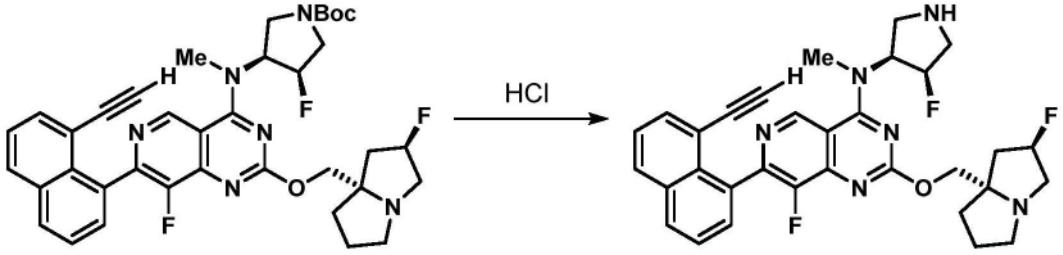
[0356] 将(3S,4R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(120mg,0.215mmol)、三异丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷(140mg,0.323mmol)和磷酸三钾的溶液(在水中1.5M,0.43mL,0.646mmol)的混合物在压力小瓶中在脱气的二噁烷(5mL)中搅拌。添加甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物(cataCXium A Palladacycle Gen3)(15.7mg,0.022mmol),并且将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代(3次)。将混合物在80℃下加热3小时,浓缩并且通过柱色谱法(50→100％ EtOAc w/5％ Et_3N/己烷)直接纯化以提供期望产物(149mg,0.180mmol,83％收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{46}H_{59}F_3N_6O_3Si$的计算值[M+H]$^+$829.4,实测值829.7;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.42-9.22(m,1H),8.04-7.90(m,2H),7.88-7.78(m,1H),7.66-7.57(m,2H),7.48(br d,J＝3.2Hz,1H),5.85-5.12(m,4H),4.60-4.35(m,1H),4.05-3.75(m,4H),3.67(br d,J＝6.1Hz,3H),3.55-2.96(m,4H),2.15-2.00(m,3H),1.92-1.63(s,3H),1.54(s,9H),0.96-0.81(m,18H),0.70-0.54(m,3H)。



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

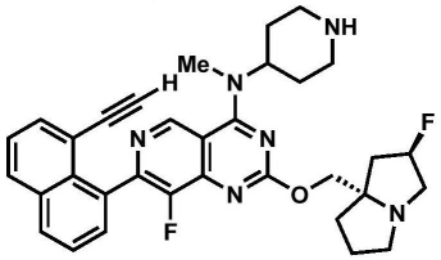
[0357] 将(3R,4S)-3-氟-4-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(149mg,0.180mmol)溶解于THF(2mL)中。逐滴添加TBAF溶液(在

THF中1.0M,0.216mL,0.216mmol)。在30min之后,将反应混合物浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(97mg,0.144mmol,80%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{39}F_3N_6O_3$的计算值[M+H]$^+$673.3,实测值673.7;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.34-9.22(m,1H),8.06-7.91(m,2H),7.81-7.73(m,1H),7.66-7.55(m,2H),7.51-7.42(m,1H),6.05-5.05(m,4H),4.73-4.47(m,1H),4.18-4.09(m,1H),4.04-3.74(m,4H),3.69(d,J=6.6Hz,3H),3.55-2.93(m,4H),2.40-2.10(m,3H),1.81-1.59(m,3H),1.54(s,9H)。



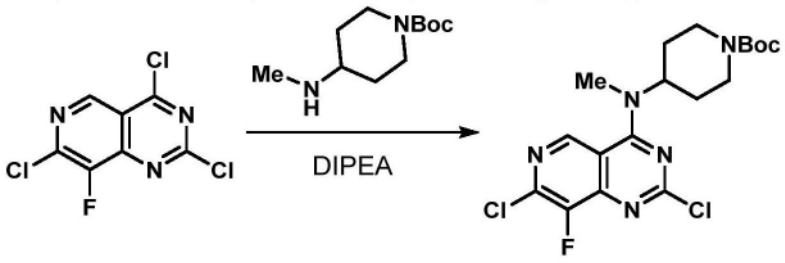
步骤5:7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-N-((3S,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺的制备

[0358] 向3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(96mg,0.143mmol)在乙腈(2mL)中的溶液中添加HCl的溶液(在二噁烷中4M,0.357mL,1.427mmol)。将混合物搅拌1h,并且然后通过添加1-甲基咪唑(0.171mL,2.140mmol)使得呈碱性。将溶液浓缩并且不经进一步纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{31}F_3N_6O$的计算值[M+H]$^+$573.3;实测值573.4。



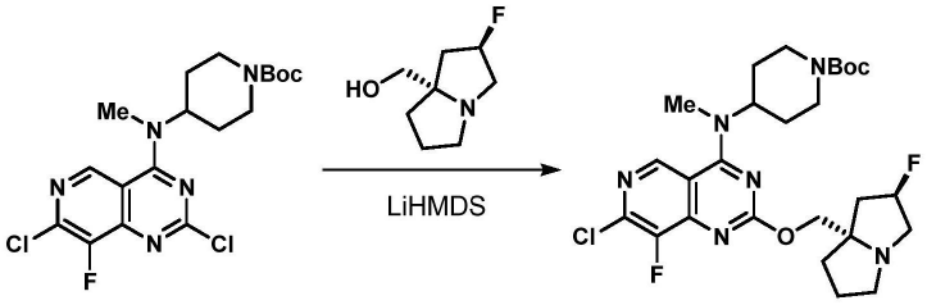
中间体69

7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺



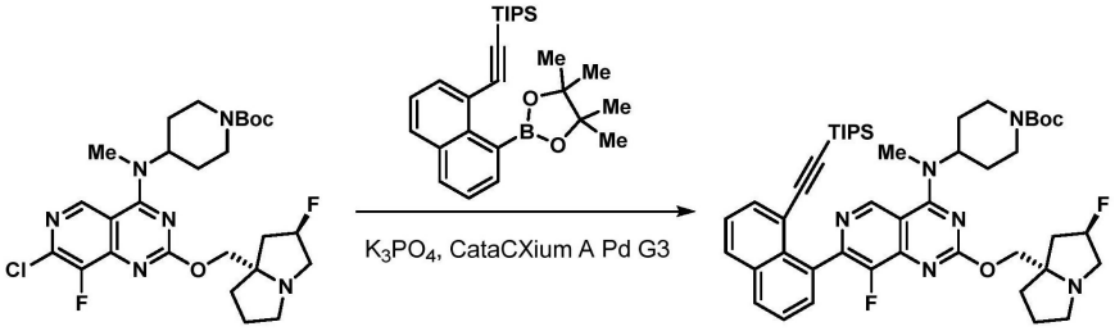
步骤1:4-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[0359] 将2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(500mg,1.981mmol)在DCM(15mL)中的溶液冷却至0℃。向该溶液中添加DIPEA(0.761mL,4.36mmol),随后添加4-(甲基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(424mg,1.981mmol)在2mL CH_2Cl_2中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌1h。将混合物升温至室温,浓缩,并且通过柱色谱法(5→100% EtOAc/己烷)直接纯化以提供期望产物(758mg,1.762mmol,89%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{18}H_{22}Cl_2FN_5O_2$的计算值$[M+H]^+$ 430.1,实测值434.1;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.99(s,1H),4.92(br s,1H),4.34(br d,J=12.5Hz,2H),4.14(q,J=7.2Hz,1H),3.39(s,3H),2.92(br t,J=12.3Hz,2H),1.92(br d,J=11.7Hz,2H),1.82(qd,J=12.3,4.4Hz,2H),1.51(s,9H)。



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

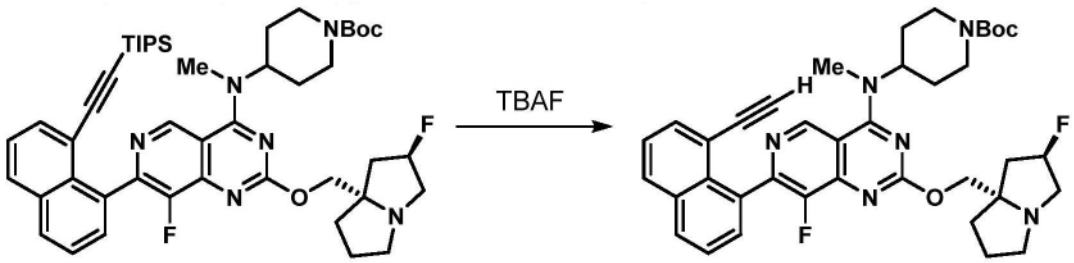
[0360] 在室温下,经由注射器,向4-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(758mg,1.762mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲醇,HCl(379mg,1.938mmol)在无水THF(15mL)中的搅拌溶液中逐滴添加LiHMDS(在THF中1M,4.4mL,4.40mmol)。将混合物搅拌18h,浓缩并且通过柱色谱法(梯度50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)直接纯化以得到期望产物(606mg,1.096mmol,62%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{26}H_{35}ClF_2N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$553.2,实测值553.5;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.86(s,1H),5.32(s,1H),4.97-4.75(m,1H),4.60-4.21(m,4H),4.14(q,J=7.1Hz,1H),4.02-3.48(m,2H),3.32(s,3H),2.95(s,4H),2.51-2.15(m,3H),2.16-2.11(m,1H),2.03-1.63(m,5H),1.51(s,9H)。



步骤3:4-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

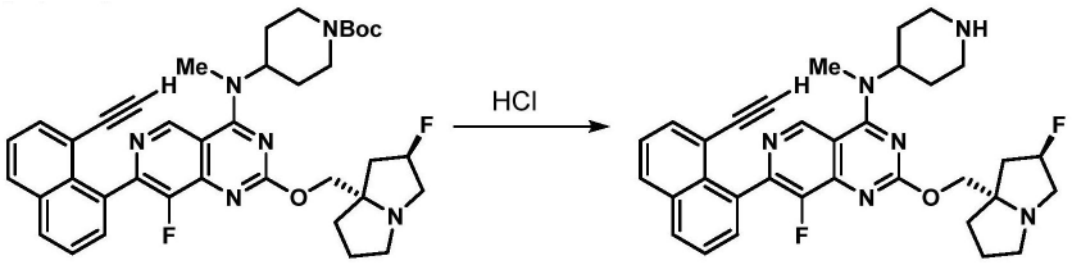
[0361] 将4-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.271mmol)、三异丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷(177mg,

0.407mmol)和磷酸三钾的溶液(在水中1.5M,0.54mL,0.814mmol)的混合物在压力小瓶中在脱气的二噁烷(5mL)中搅拌。添加甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物(cataCXium A Palladacycle Gen3)(19.8mg,0.027mmol),并且将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代(3次)。将混合物在80℃下加热3小时,浓缩并且通过柱色谱法(50→100% EtOAc w/5% Et_3N/己烷)直接纯化以提供期望产物(173mg,0.210mmol,77%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{47}H_{62}F_2N_6O_3Si$的计算值$[M+H]^+$ 825.5,实测值825.9;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.17(d,J=1.4Hz,1H),8.01-7.96(m,1H),7.94(dd,J=8.3,1.3Hz,1H),7.82(d,J=7.1Hz,1H),7.60-7.55(m,2H),7.47(t,J=7.7Hz,1H),5.48-5.13(m,2H),4.94-4.80(m,1H),4.33(m,5H),3.34(d,J=3.8Hz,3H),3.22-2.96(m,4H),2.39-2.13(m,2H),2.04-1.78(m,8H),1.51(s,9H),0.92-0.80(m,18H),0.58(quin,J=7.4Hz,3H)。



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

[0362] 将4-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(173mg,0.210mmol)溶解于THF(3mL)中。逐滴添加TBAF溶液(在THF中1.0M,0.252mL,0.252mmol)。在30min之后,将反应混合物浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(50→100%具有5%Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(93mg,0.139mmol,66%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{42}F_2N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$669.3,实测值669.6;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.13(s,1H),8.03-7.93(m,2H),7.77(dd,J=7.2,1.3Hz,1H),7.67-7.56(m,2H),7.51-7.42(m,1H),5.59-5.24(m,1H),5.06-4.73(m,2H),4.65-4.21(m,5H),3.39(s,3H),3.33(s,1H),3.10-2.89(m,3H),2.70(s,1H),2.22-2.10(m,2H),2.03-1.60(m,8H),1.55-1.48(m,9H)。

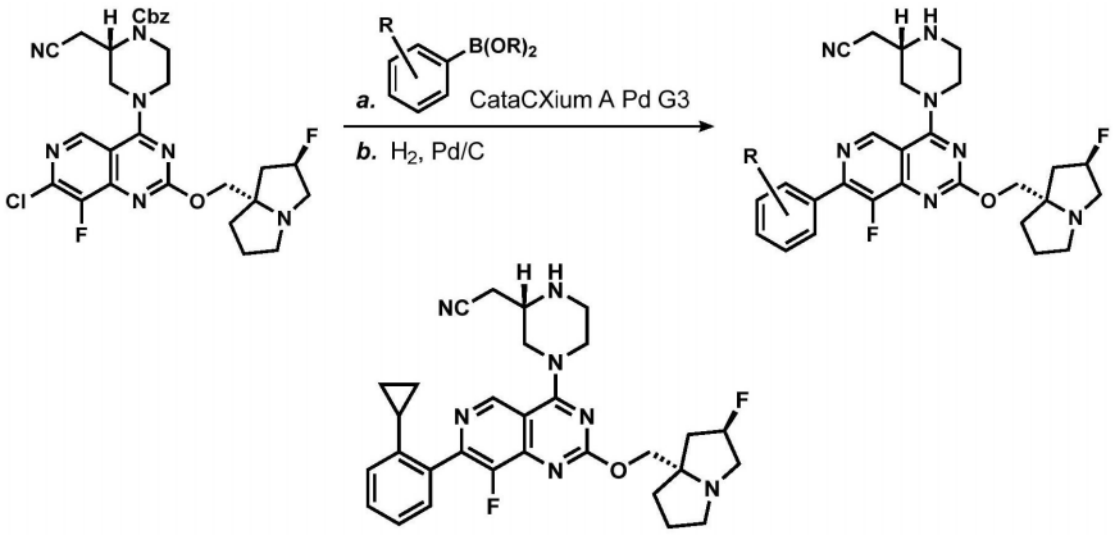


步骤5:7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺的制备

[0363] 向4-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(93mg,

0.139mmol)在乙腈(2mL)中的溶液中添加HCl的溶液(在二噁烷中4M,0.348mL,1.391mmol)。将混合物搅拌1h,并且然后通过添加1-甲基咪唑(0.166mL,2.086mmol)使得呈碱性。将溶液浓缩并且不经进一步纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{34}F_2N_6O$的计算值$[M+H]^+$569.7;实测值569.5。

[0364] 用于制备以下中间体的通用方案:



中间体70

2-((S)-4-(7-(2-环丙基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

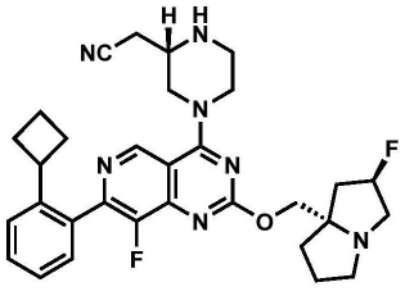
步骤1:(S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(2-环丙基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0365] 向(S)-4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(300mg,0.502mmol)在二噁烷(3mL)中的搅拌溶液中添加(2-环丙基苯基)硼酸(163mg,1.003mmol)和磷酸钾溶液(2.0M,1.0mL,2.007mmol)。将氮气鼓泡通过溶液持续5min,并且添加CataCXium A Pd G3(36.5mg,0.050mmol)。将反应混合物在微波反应器中在100℃下加热2h。在完成之后,将反应混合物用冷水(50mL)淬灭并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(35% EtOAc/己烷)纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(200mg,0.229mmol,45.7%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{40}F_2N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$680.3;实测值680.2。

步骤2:2-((S)-4-(7-(2-环丙基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

[0366] 在室温下,向(S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(2-环丙基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(200mg,0.294mmol)在乙醇(5mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(157mg,0.147mmol)。将所得悬浮液在氢气气氛(气球)下搅拌2h。将反应混合物通过硅藻土垫(用DCM/MeOH(1:1,20mL)洗脱)过滤。将滤液浓缩,并且将粗残余物通过反相柱色谱法[THF:水:ACN(50:20:30)作为稀释剂和在10mM碳酸氢铵中的75% ACN作为洗脱液]纯化以提供呈灰白色固体的期望产物

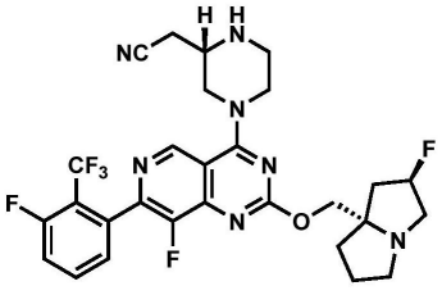
(80mg,0.142mmol,48%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{30}H_{34}F_2N_7O$的计算值[M+H]$^+$546.3;实测值546.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.14(s,1H),7.40-7.31(m,3H),7.04(d,J=7.60Hz,1H),5.28(d,J=53.20Hz,1H),4.45(dd,J=11.60,Hz,2H),3.95(m,2H),3.31(m,1H),3.02-3.10(m,6H),2.74-2.77(m,5H),2.05-2.06(m,3H),1.79-1.82(m,4H),0.78(dd,J=2.00,4.40Hz,2H),0.63(dd,J=2.00,5.00Hz,2H)。



中间体71

2-((S)-4-(7-(2-环丁基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0367] 该中间体按照以上通用程序,使用(2-环丁基苯基)硼酸代替(2-环丙基苯基)硼酸来制备。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{31}H_{36}F_2N_7O$的计算值[M+H]$^+$560.3;实测值560.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):9.11(s,1H),7.50-7.48(m,2H),7.35-7.29(m,2H),5.30-5.20(m,1H),4.45-4.43(m,2H),4.17-4.04(m,2H),3.60(m,1H),3.39(m,1H),3.16-3.02(m,6H),2.88-2.74(m,5H),2.05-1.93(m,7H),1.81-1.68(m,5H)。

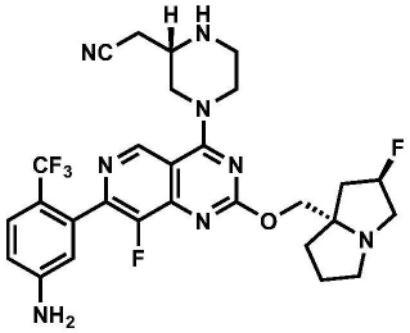


中间体72

2-((S)-4-(8-氟-7-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪

-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

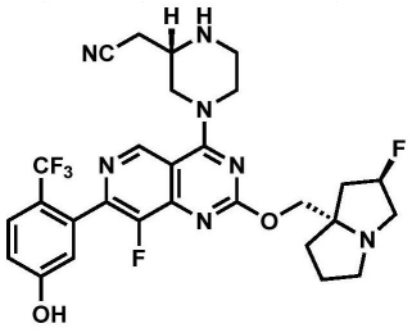
[0368] 该中间体按照以上通用程序,使用3-氟-2-(三氟甲基)苯基硼酸代替(2-环丙基苯基)硼酸来制备。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{28}H_{28}F_6N_7O$的计算值[M+H]$^+$592.2;实测值592.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.11(s,1H),7.87-7.92(m,1H),7.70(t,J=8.40Hz,1H),7.43(d,J=7.60Hz,1H),5.27(d,J=53.60Hz,1H),4.44(d,J=12.00Hz,1H),4.33(d,J=13.20Hz,1H),4.15(d,J=10.40Hz,1H),4.05(d,J=10.40Hz,1H),3.40(m,1H),3.07-3.17(m,6H),2.74-2.82(m,5H),2.05-2.14(m,3H),1.77-1.85(m,3H)。



中间体 73

2-((S)-4-(7-(5-氨基-2-(三氟甲基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

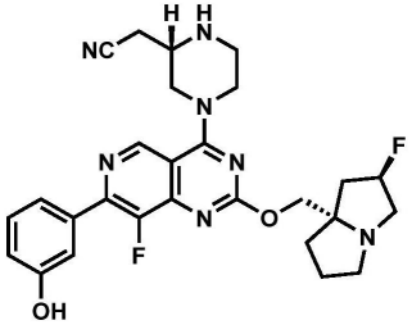
[0369] 该中间体按照以上通用程序,使用5-氨基-2-(三氟甲基)苯基硼酸代替(2-环丙基苯基)硼酸来制备。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{28}H_{29}F_5N_8O$的计算值[M+H]$^+$589.2;实测值589.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.07(s,1H),7.47(d,J=8.40Hz,1H),6.75(dd,J=2.00,8.60Hz,1H),6.57(d,J=2.00Hz,1H),5.99(s,2H),5.27(d,J=53.60Hz,1H),4.43(d,J=11.60Hz,1H),4.31(d,J=11.60Hz,1H),4.10(m,2H),3.39-3.30(m,1H),3.16-3.01(m,6H),2.87-2.74(m,5H),2.15-2.00(m,3H),1.85-1.77(m,3H)。



中间体 74

2-((S)-4-(7-(5-氨基-2-(三氟甲基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0370] 该中间体按照以上通用程序,使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯酚代替(2-环丙基苯基)硼酸来制备。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{28}H_{29}F_5N_7O_2$的计算值[M+H]$^+$590.2;实测值590.2。

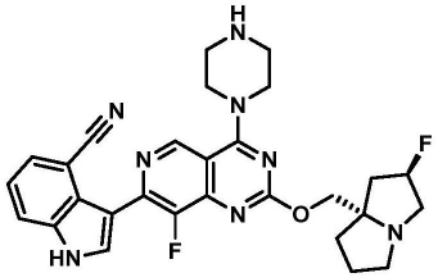


中间体 75

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

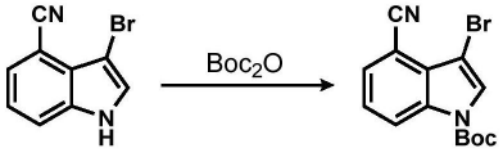
(3-羟基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0371] 该中间体按照以上通用程序,使用(3-羟基苯基)硼酸代替(2-环丙基苯基)硼酸来制备。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{27}H_{30}F_2N_7O_2$的计算值[M+H]$^+$522.2;实测值522.2。



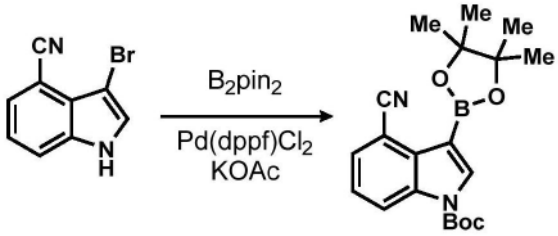
中间体76

3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1H-吲哚-4-甲腈



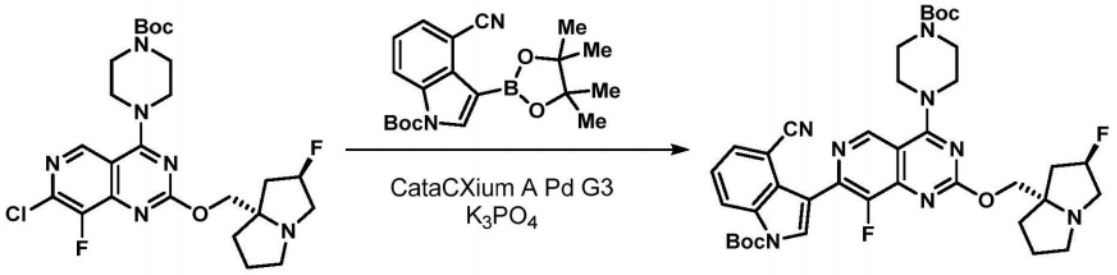
步骤1:3-溴-4-氰基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯的制备

[0372] 将3-溴-1H-吲哚-4-甲腈(200mg,0.905mmol)、Et_3N(0.265mL,1.90mmol)和二碳酸二叔丁酯(0.231mL,0.995mmol)在DCM(10mL)中的溶液在40℃下加热2h。将反应混合物浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(0→35% EtOAc/己烷)纯化以提供呈白色固体的期望产物(270mg,0.84mmol,93%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{14}H_{14}BrN_2O_2$的计算值[M+H]$^+$321.0;实测值321.0;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.50(br d,J=8.5Hz,1H),7.81(s,1H),7.67(d,J=7.5Hz,1H),7.44(t,J=7.9Hz,1H),1.70(s,9H)。



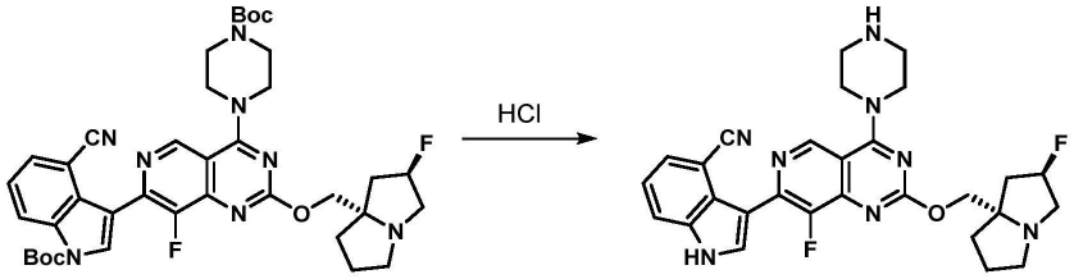
步骤2:4-氰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯的制备

[0373] 向3-溴-4-氰基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.778mmol)、双(频哪醇合)二硼(296mg,1.168mmol)和乙酸钾(229mg,2.335mmol)在二噁烷(10mL)中的悬浮液中添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(28.5mg,0.039mmol)。将反应小瓶密封,然后在90℃下加热12小时。将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释并且过滤。将滤液浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(5→40% EtOAc/己烷)纯化以提供呈澄清油的期望产物(105mg,0.29mmol,37%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{20}H_{26}BN_2O_4$的计算值[M+H]$^+$369.2;实测值369.2;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.48(d,J=8.6Hz,1H),8.10(s,1H),7.65(d,J=7.5Hz,1H),7.38(t,J=8.0Hz,1H),1.70(s,9H),1.45(s,12H)。



步骤3:3-(4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-氰基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯的制备

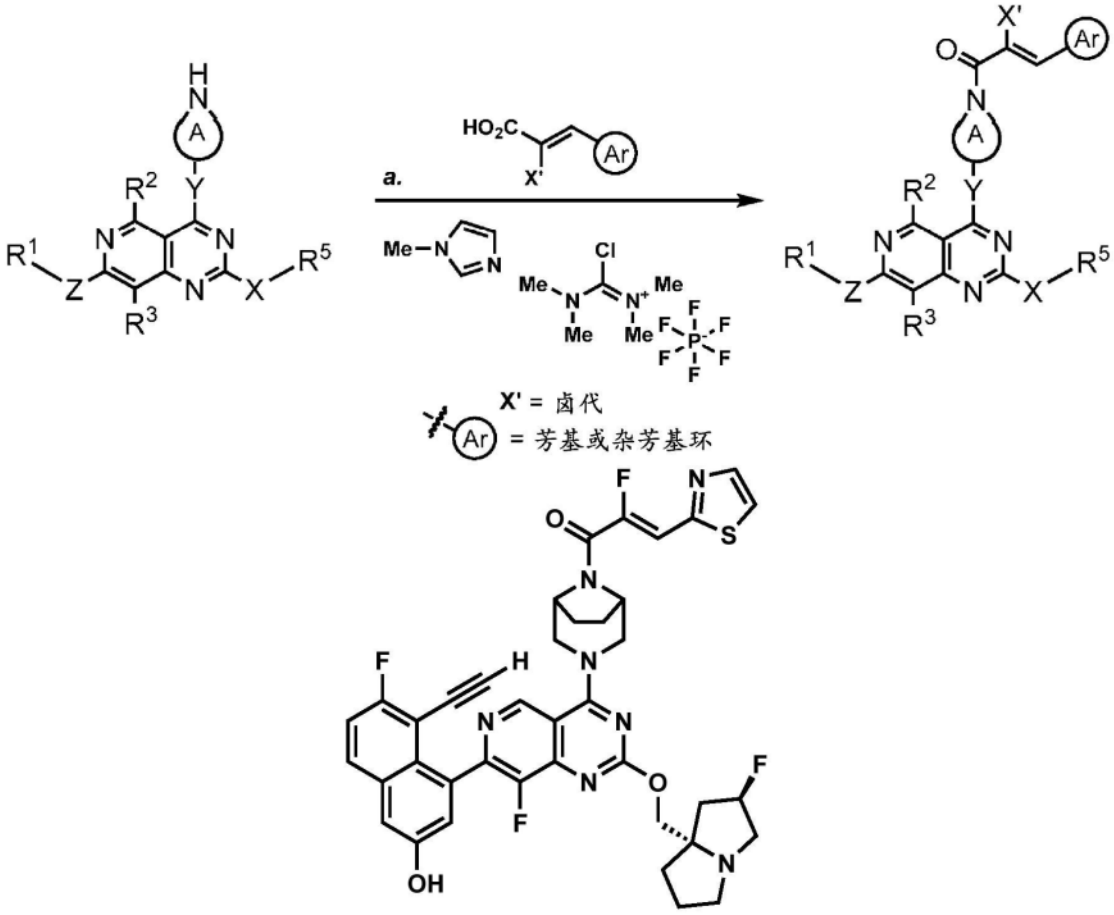
[0374] 将4-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.286mmol)、4-氰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(105mg,0.286mmol)和甲烷磺酸根合(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物(10.40mg,0.014mmol)作为固体合并在可密封的反应小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。添加脱气的二噁烷(2ml)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,0.43ml,0.857mmol),并且将反应混合物在100℃下加热2h。将反应混合物用EtOAc(10mL)稀释,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提供呈白色蜡的期望产物(90mg,0.13mmol,44%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{45}F_2N_8O_5$的计算值[M+H]$^+$731.8;实测值731.5;^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ9.17(s,1H),8.63(d,J=8.5Hz,1H),8.22(s,1H),7.74(d,J=7.5Hz,1H),7.57(t,J=7.9Hz,1H),5.32(d,J=52.2Hz,1H),4.84-4.80(m,1H),4.36-4.23(m,2H),4.16-4.07(m,3H),3.77-3.67(m,3H),3.31-3.17(m,4H),3.06-2.99(m,2H),2.34(d,J=4.4Hz,1H),2.30-2.19(m,2H),2.15(br d,J=8.8Hz,1H),1.95-1.87(m,1H),1.75(s,9H),1.54-1.51(m,9H)。



步骤4:3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1H-吲哚-4-甲腈的制备

[0375] 向3-(4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-氰基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(85mg,0.116mmol)在二噁烷(1mL)中的室温溶液中添加HCl的溶液(在二噁烷中4.0M,0.3mL,1.200mmol)。在7h之后,将反应混合物浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{28}H_{29}F_2N_8O$的计算值[M+H]$^+$531.6;实测值531.3。

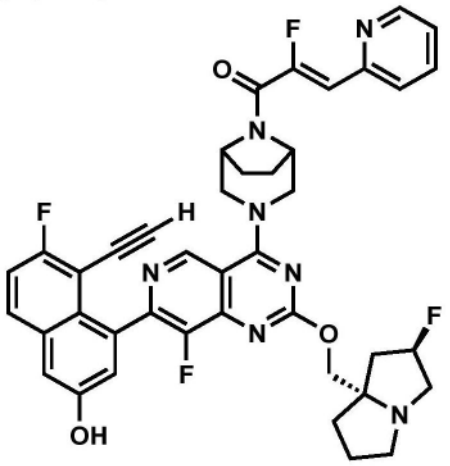
KRAS抑制剂的制备



实例1

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

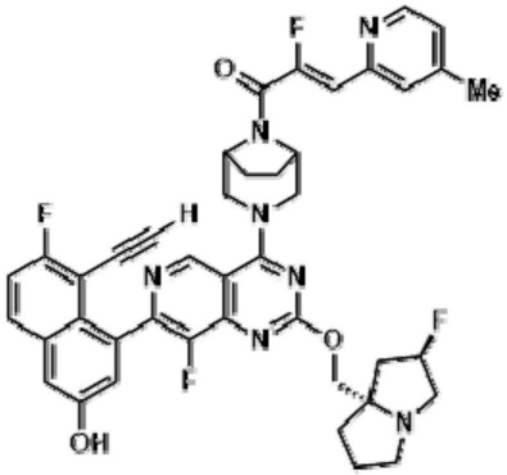
[0376] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(中间体1,8.6mg,0.014mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(12.4mg,0.072mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(700μL)中。添加1-甲基咪唑(11μL,0.14mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(20mg,0.072mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/21%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕褐色固体的期望产物(8.9mg,0.012mmol,82%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{34}F_4N_7O_3S$的计算值$[M+H]^+$756.2;实测值756.0;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.33(br s,1H),9.08(s,1H),8.05-8.01(m,2H),7.98(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.46(t,J=9.0Hz,1H),7.40(d,J=2.6Hz,1H),7.22(d,J=33.9Hz,1H),7.18(s,1H),5.37-5.20(m,1H),4.84(br s,2H),4.70(br d,J=12.3Hz,1H),4.54(br d,J=12.3Hz,1H),4.14(dd,J=10.4,2.3Hz,1H),4.05(br d,J=10.4Hz,1H),3.94(s,1H),3.90-3.70(m,2H),3.15-3.01(m,3H),2.87-2.80(m,1H),2.18-1.90(m,5H),1.89-1.74(m,5H)。



实例2

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

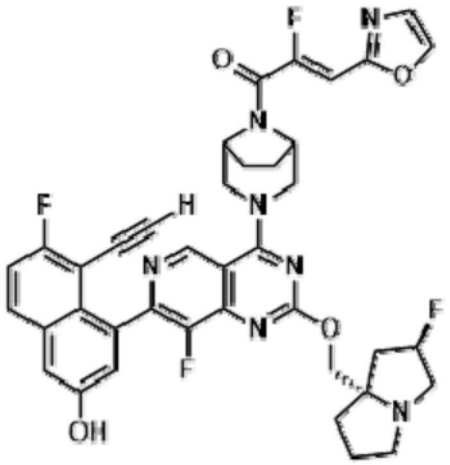
[0377] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(中间体1A,5.0mg,0.008mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(5.6mg,0.033mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(5μL,0.067mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.3mg,0.033mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:76%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/24%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(5.9mg,7.87μmol,95%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{36}F_4N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$750.2;实测值750.0;^1H NMR:(500MHz,DMSO-d_6)δ10.20(br s,1H),9.08(s,1H),8.66(br d,J=4.7Hz,1H),7.97(dd,J=9.1,5.8Hz,1H),7.90(t,J=7.7Hz,1H),7.82(d,J=7.9Hz,1H),7.46(t,J=9.0Hz,1H),7.41-7.36(m,2H),7.22-7.13(m,1H),6.82(d,J=37.9Hz,1H),5.38-5.19(m,1H),4.70(br d,J=12.0Hz,1H),4.54(br d,J=12.0Hz,1H),4.59-4.46(m,1H),4.15(br d,J=10.3Hz,1H),4.07(br d,J=10.3Hz,1H),3.94(s,1H),3.86-3.73(m,2H),3.17-3.07(m,2H),3.14-3.01(m,3H),2.89-2.79(m,1H),2.19-1.93(m,5H),1.88-1.70(m,5H)。



实例3

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

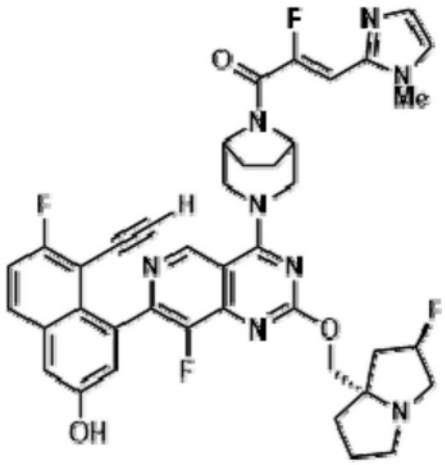
[0378] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(中间体1A,5.0mg,0.008mmol)和(Z)-2-氟-3-(4-甲基吡啶-2-基)丙烯酸(6.0mg,0.033mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(5μL,0.067mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.3mg,0.033mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:72%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/28%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(3.6mg,4.71μmol,57%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{42}H_{38}F_4N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$764.3;实测值764.0;^1H NMR:(500MHz,DMSO-d_6)δ10.22(br s,1H)9.08(s,1H),8.51(d,J=4.9Hz,1H),7.98(dd,J=9.2,6.0Hz,1H),7.66(s,1H),7.46(t,J=9.0Hz,1H),7.40(d,J=2.5Hz,1H),7.22(d,J=4.5Hz,1H),7.18(s,1H),6.78(d,J=38.0Hz,1H),5.43-5.17(m,1H),4.83(br s,2H),4.70(br d,J=11.0Hz,1H),4.53(br d,J=11.0Hz,1H),4.25-4.13(m,1H),4.12-4.04(m,1H),3.93(s,1H),3.86-3.72(m,2H),3.23-3.05(m,3H),2.94-2.81(m,1H),2.37(s,3H),2.21-1.93(m,5H),1.89-1.68(m,5H)。



实例4

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

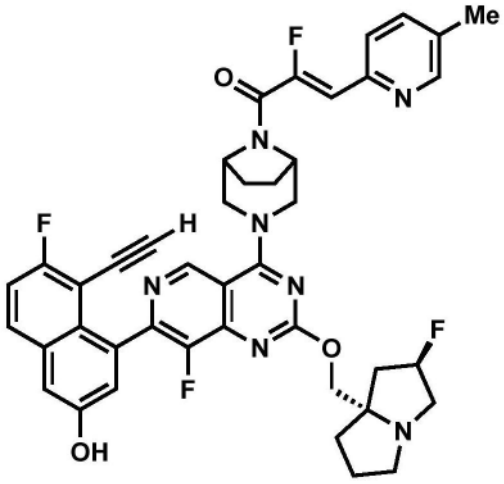
[0379] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(5.0mg,0.008mmol)和(Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸(5.2mg,0.033mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(5μL,0.067mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.3mg,0.033mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:78%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/22%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的(4.1mg,5.54μmol,67%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{34}F_4N_7O_4$的计算值$[M+H]^+$740.3;实测值740.0;^1H NMR:(500MHz,DMSO-d_6)δ10.21(br s,1H),9.07(s,1H),8.31-8.28(m,1H),7.97(dd,J=9.2,6.1Hz,1H),7.49-7.43(m,2H),7.40(d,J=2.3Hz,1H),7.18(s,1H),6.81(d,J=34.7Hz,1H),5.37-5.19(m,1H),4.88-4.77(m,2H),4.69(br d,J=12.0Hz,1H),4.53(br d,J=12.0Hz,1H),4.15(br d,J=10.1Hz,1H),4.06(br d,J=10.1Hz,1H),3.93(s,1H),3.89-3.69(m,2H),3.18-3.02(m,3H)2.87-2.81(m,1H),2.18-1.91(m,5H),1.89-1.73(m,5H)。



实例5

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

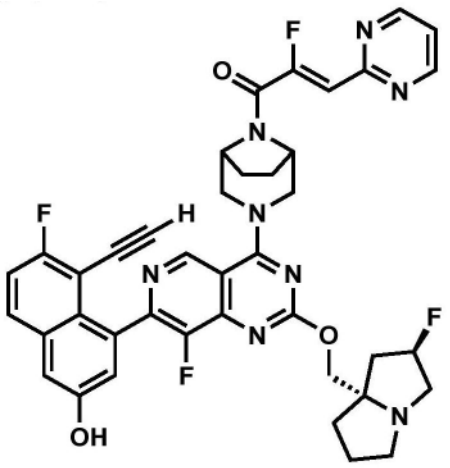
[0380] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(5.0mg,0.008mmol)和(Z)-2-氟-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙烯酸(5.7mg,0.033mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(5μL,0.067mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.3mg,0.033mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:82%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/18%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(4.1mg,5.45μmol,65%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{37}F_4N_8O_3$的计算值$[M+H]^+$753.3;实测值753.0;^1H NMR:(500MHz,DMSO-d_6)δ10.22(br s,1H),9.07(s,1H),7.97(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.46(t,J=8.9Hz,1H),7.39(d,J=2.5Hz,1H),7.29(s,1H),7.18(s,1H),7.09(s,1H),6.80(d,J=34.4Hz,1H),5.37-5.20(m,1H),4.86-4.78(m,2H),4.69(br d,J=12.3Hz,1H),4.54(br d,J=12.3Hz,1H),4.14(dd,J=10.4,2.2Hz,1H),4.05(br d,J=10.4Hz,1H),3.93(s,1H),3.83-3.75(m,2H),3.74(s,3H),3.15-3.01(m,3H),2.87-2.79(m,1H),2.18-1.92(m,4H),1.90-1.72(m,6H)。



实例6

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(5-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

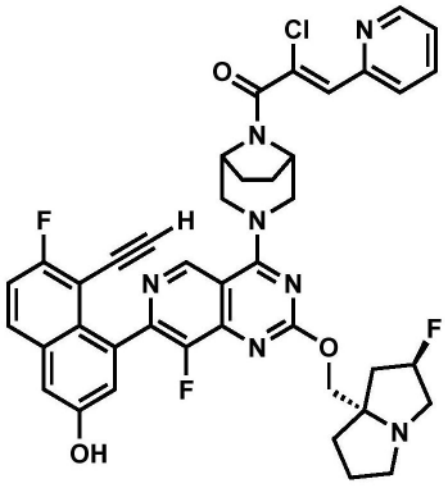
[0381] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(5.0mg,0.008mmol)和(Z)-2-氟-3-(5-甲基吡啶-2-基)丙烯酸(6.0mg,0.033mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(5μL,0.067mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.3mg,0.033mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:78%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/22%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(4.1mg,5.37μmol,64%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{42}H_{38}F_4N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$764.3;实测值764.0;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 10.19(br s,1H),9.08(s,1H),8.50(s,1H),7.97(dd,J=9.2,6.0Hz,1H),7.72(s,2H),7.46(t,J=9.0Hz,1H),7.39(d,J=2.4Hz,1H),7.18(s,1H),6.80(d,J=38.2Hz,1H),5.39-5.21(m,1H),4.82(br s,2H),4.69(br d,J=12.5Hz,1H),4.53(br d,J=12.5Hz,1H),4.23-4.13(m,1H),4.13-4.02(m,1H),3.93(s,1H),3.86-3.69(m,2H),3.15-3.01(m,3H),2.92-2.78(m,1H),2.33(s,3H),2.22-1.92(m,5H),1.90-1.74(m,5H)。



实例7

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(嘧啶-基)丙-2-烯-1-酮

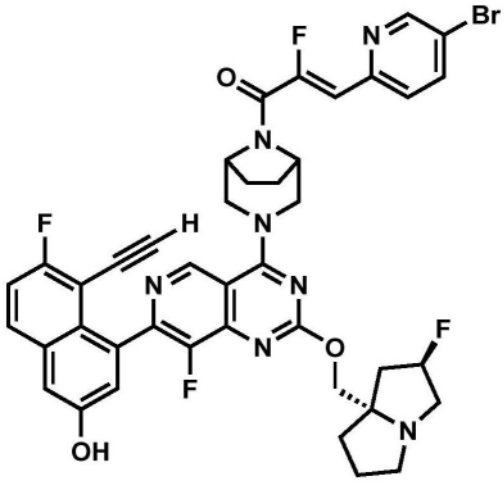
[0382] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(5.0mg,0.008mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(5.7mg,0.033mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(5μL,0.067mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.3mg,0.033mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:85%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/15%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(3.8mg,5.06μmol,61%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{35}F_4N_8O_3$的计算值$[M+H]^+$751.3;实测值751.0;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 10.17(br s,1H),9.07(s,1H),8.90(d,J=4.9Hz,2H),7.97(dd,J=9.1,6.0Hz,1H),7.49-7.43(m,2H),7.40(d,J=2.4Hz,1H),7.18(s,1H),6.79(d,J=34.2Hz,1H),5.43-5.18(m,1H),4.82(br s,2H),4.69(br d,J=12.3Hz,1H),4.54(br d,J=13.3Hz,1H),4.16(br d,J=9.6Hz,1H),4.07(br d,J=9.6Hz,1H),3.93(s,1H),3.87-3.72(m,2H),3.14-3.01(m,3H),2.90-2.80(m,1H),2.18-1.92(m,5H),1.90-1.74(m,5H)。



实例8

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氯-3-(吡啶-基)丙-2-烯-1-酮

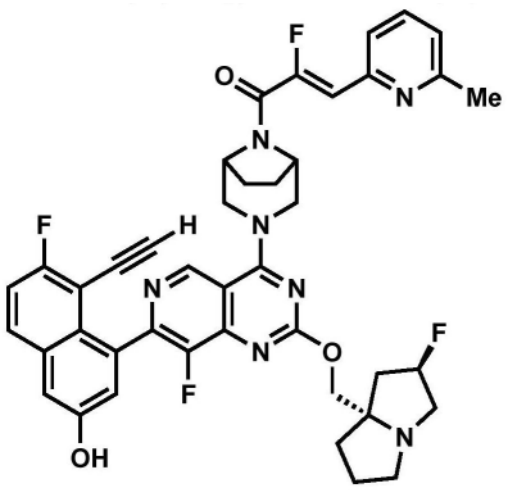
[0383] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(5.0mg,0.008mmol)和(Z)-2-氯-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(4.6mg,0.025mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(4μL,0.050mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.0mg,0.025mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(50μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/21%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(5.5mg,7.18μmol,86%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{36}ClF_3N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$766.3;实测值766.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ 10.18(s,1H),9.10(s,1H),8.70-8.67(m,J=4.7Hz,1H),8.00-7.89(m,3H),7.46(t,J=9.2Hz,1H),7.43-7.38(m,2H),7.31(s,1H),7.18(s,1H),5.46-5.26(m,1H),4.82-4.45(m,4H),4.36-4.04(m,2H),3.91(br s,1H),3.88-3.65(m,2H),3.23-3.08(m,3H),3.01-2.85(m,1H),2.32-1.92(m,6H),1.90-1.77(m,4H)。



实例9

(Z)-3-(5-溴吡啶-2-基)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮

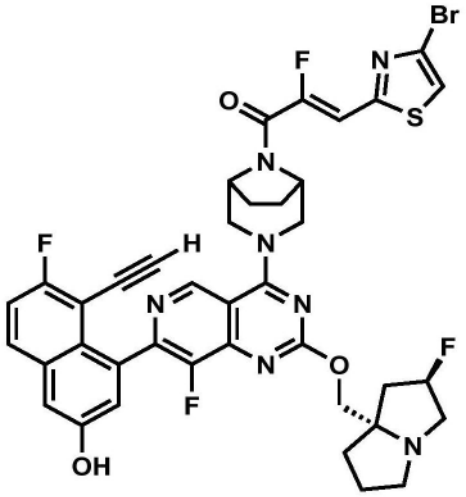
[0384] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(7.0mg,0.012mmol)和(Z)-3-(5-溴吡啶-2-基)-2-氟丙烯酸(5.7mg,0.023mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(9μL,0.117mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(6.5mg,0.023mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:71%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/29%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(5.4mg,6.5μmol,56%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{35}BrF_4N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$828.2;实测值828.1;^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ 10.18(br s,1H),9.07(s,1H),8.79(d,J=1.6Hz,1H),8.17(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),7.97(dd,J=9.2,5.8Hz,1H),7.77(d,J=8.4Hz,1H),7.46(t,J=9.0Hz,1H),7.39(d,J=2.4Hz,1H),7.18(br s,1H),6.82(d,J=37.2Hz,1H),5.41-5.21(m,1H),4.86-4.77(m,2H),4.69(br d,J=12.7Hz,1H),4.53(br d,J=12.7Hz,1H),4.25-4.03(m,2H),3.93(s,1H),3.86-3.71(m,2H),3.22-3.06(m,3H),2.94-2.84(m,1H),2.21-1.92(m,5H),1.90-1.78(m,5H)。



实例10

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(5-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

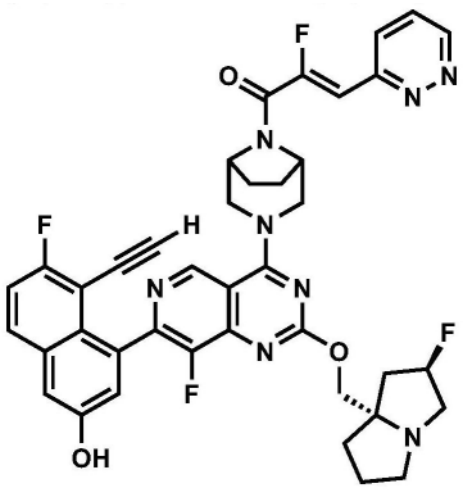
[0385] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(5.0mg,0.008mmol)和(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酸(3.1mg,0.017mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(7μL,0.083mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.7mg,0.017mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:75%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/25%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(5.3mg,6.9μmol,83%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{42}H_{38}F_4N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$764.3;实测值764.1;^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ10.19(br s,1H),9.07(s,1H),8.00-7.93(m,1H),7.78(dd,J=7.9,7.6Hz,1H),7.62(d,J=7.9Hz,1H),7.46(t,J=9.0Hz,1H),7.42-7.37(m,1H),7.25(d,J=7.6Hz,1H),7.18(s,1H),6.76(d,J=38.0Hz,1H),5.37-5.18(m,1H),4.88-4.77(m,2H),4.68(br d,J=12.2Hz,1H),4.52(d,J=12.2Hz,1H),4.14(dd,J=10.5,2.2Hz,1H),4.05(br d,J=10.5Hz,1H),3.93(s,1H),3.86-3.72(m,2H),3.18-3.03(m,3H),2.87-2.78(m,1H),2.49(br s,3H),2.15-1.91(m,5H),1.89-1.74(m,5H)。



实例11

(Z)-3-(4-溴噻唑-2-基)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮

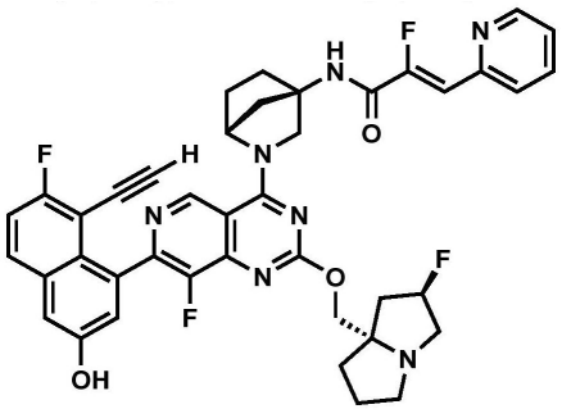
[0386] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(5.0mg,0.008mmol)和(Z)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-氟丙烯酸(4.2mg,0.017mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(7μL,0.083mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.7mg,0.017mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:70%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/30%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(4.7mg,6.9μmol,83%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{33}BrF_4N_7O_3S$的计算值$[M+H]^+$834.1;实测值833.9;^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ 9.08(s,1H),8.11(s,1H),7.98(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),7.46(t,J=9.0Hz,1H),7.40(d,J=2.4Hz,1H),7.18(br s,1H),7.20(d,J=36.4Hz,1H),5.41-5.21(m,1H),4.86-4.78(m,2H),4.73-4.64(m,1H),4.58-4.48(m,1H),4.23-4.14(m,1H),4.13-4.01(m,1H),3.93(s,1H),3.88-3.67(m,2H),3.21-3.02(m,3H),2.94-2.81(m,1H),2.23-1.91(m,5H),1.90-1.74(m,5H)。



实例 12

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(哒嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮

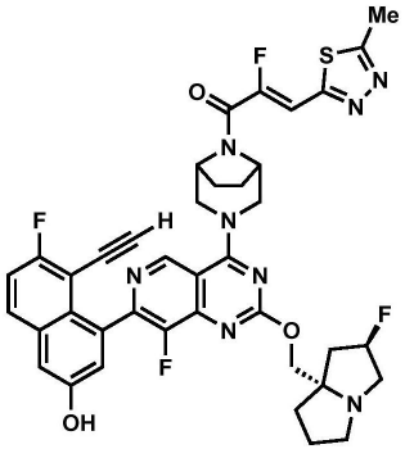
[0387] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(5.0mg,0.008mmol)和(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酸(2.8mg,0.017mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(7μL,0.083mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.7mg,0.017mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:84%5:95MeCN:具有10mM AA的H H_2O/16%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(4.7mg,6.3μmol,75%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{35}F_4N_8O_3$的计算值$[M+H]^+$751.3;实测值751.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ 10.18(s,1H),9.23-9.18(m,1H),9.09-9.04(m,1H),8.07(dd,J=8.7,1.5Hz,1H),8.00-7.93(m,1H),7.84-7.76(m,1H),7.46(t,J=9.1Hz,1H),7.39(s,1H),7.18(s,1H),7.06(d,J=37.3Hz,1H),5.38-5.20(m,1H),4.88-4.80(m,2H),4.74-4.66(m,1H),4.58-4.49(m,1H),4.16(br d,J=10.3Hz,1H),4.06(br d,J=10.3Hz,1H),3.93(br s,1H),3.86-3.72(m,2H),3.16-3.02(m,3H),2.89-2.80(m,1H),2.18-1.92(m,5H),1.89-1.74(m,5H)。



实例13

(Z)-N-((1R,4R)-2-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-4-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰胺

[0388] 将4-(4-((1R,4R)-4-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(3mg,0.005mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(2.5mg,0.015mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(300μL)中。添加1-甲基咪唑(2μL,0.030mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.2mg,0.015mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(50μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:81%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/19%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(1.2mg,1.6μmol,32%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{36}F_4N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$750.3;实测值750.0;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.21-10.12(m,1H),9.28-9.22(m,1H),9.18-8.99(m,1H),8.71-8.60(m,1H),8.01-7.95(m,1H),7.93-7.87(m,1H),7.82-7.77(m,1H),7.50-7.43(m,1H),7.41-7.36(m,2H),7.22-7.12(m,1H),6.95(d,J=36.8Hz,1H),5.47-5.23(m,1H),5.09-4.89(m,1H),4.46-4.31(m,1H),4.28-4.00(m,3H),2.32-1.92(m,10H),1.88-1.78(m,2H)。

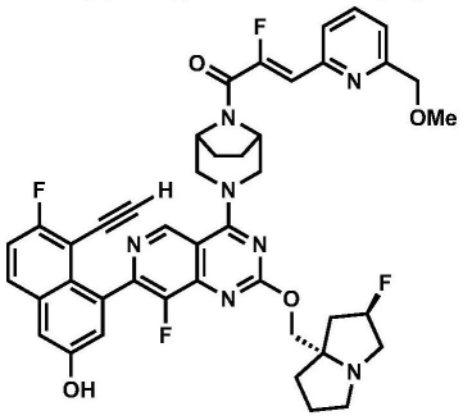


实例14

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-

2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0389] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(5.0mg,0.008mmol)和(Z)-2-氟-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)丙烯酸(3.1mg,0.017mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(7μL,0.083mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.7mg,0.017mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:81%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/19%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(3.0mg,3.9μmol,47%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{35}F_4N_8O_3S$的计算值$[M+H]^+$771.2;实测值771.0;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.17(br s,1H),9.07(s,1H),7.97(dd,J=8.5,6.1Hz,1H),7.46(t,J=8.9Hz,1H),7.40(d,J=2.4Hz,1H),7.30(d,J=35.5Hz,1H),7.18(s,1H),0.00(d,J=54.3Hz,1H),4.87-4.78(m,2H),4.75-4.63(m,1H),4.58-4.47(m,1H),4.21-4.12(m,1H),4.12-4.04(m,1H),3.93(s,1H),3.88-3.70(m,2H),3.20-3.02(m,4H),2.90-2.83(m,1H),2.81(s,3H),2.20-1.97(m,4H),1.89-1.75(m,5H)。

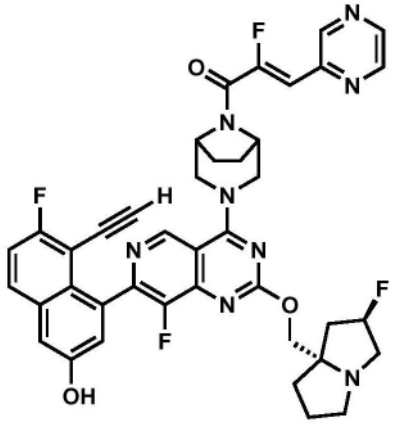


实例15

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(6-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0390] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(5.0mg,0.008mmol)和(Z)-2-氟-3-(6-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)丙烯酸,氯化钠加合物(5mg,0.017mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(7μL,0.083mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.7mg,0.017mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:78%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/22%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物

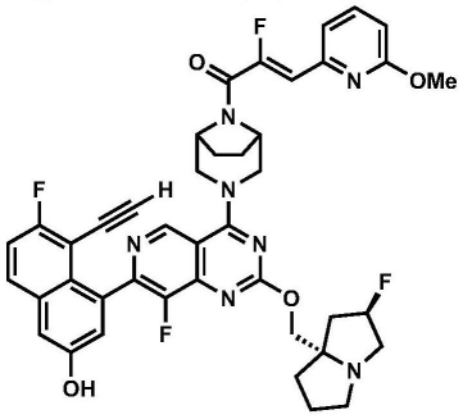
(4.3mg,5.4μmol,65%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{43}H_{39}F_4N_7O_4$的计算值[M+H]$^+$794.4;实测值794.4;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.21(br s,1H),9.07(s,1H),7.97(br dd,J=9.0,6.3Hz,1H),7.91(t,J=7.9Hz,1H),7.73(d,J=7.7Hz,1H),7.46(t,J=9.0Hz,1H),7.42-7.37(m,2H),7.18(s,1H),0.00(d,J=37.8Hz,1H),5.31(d,J=53.7Hz,1H),4.86-4.78(m,2H),4.72-4.66(m,1H),4.57-4.46(m,3H),4.24-4.03(m,2H),3.92(br s,1H),3.87-3.71(m,2H),3.38(br s,3H),3.22-3.04(m,4H),2.91-2.81(m,1H),2.19-1.97(m,4H),1.90-1.78(m,5H)。



实例16

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮

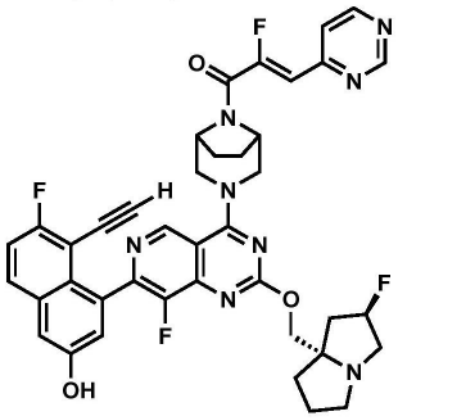
[0391] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(25.0mg,0.042mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙烯酸(21mg,0.125mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(20μL,0.250mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(35mg,0.125mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:81%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/19%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(31.2mg,0.027mmol,65%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{35}F_4N_8O_3$的计算值[M+H]$^+$751.3;实测值751.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.18(br s,1H),9.08(s,1H),8.99(d,J=1.4Hz,1H),8.75(dd,J=2.4,1.6Hz,1H),8.62(d,J=2.4Hz,1H),7.97(dd,J=9.2,6.0Hz,1H),7.46(t,J=9.0Hz,1H),7.39(d,J=2.5Hz,1H),7.18(s,1H),6.90(d,J=37.7Hz,1H),-0.01(d,J=54.6Hz,1H),4.89-4.80(m,2H),4.73-4.66(m,1H),4.58-4.47(m,1H),4.21-4.13(m,1H),4.12-4.03(m,1H),3.93(s,1H),3.88-3.68(m,2H),3.20-3.02(m,4H),2.90-2.81(m,1H),2.19-1.98(m,4H),1.90-1.77(m,5H)。



实例17

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

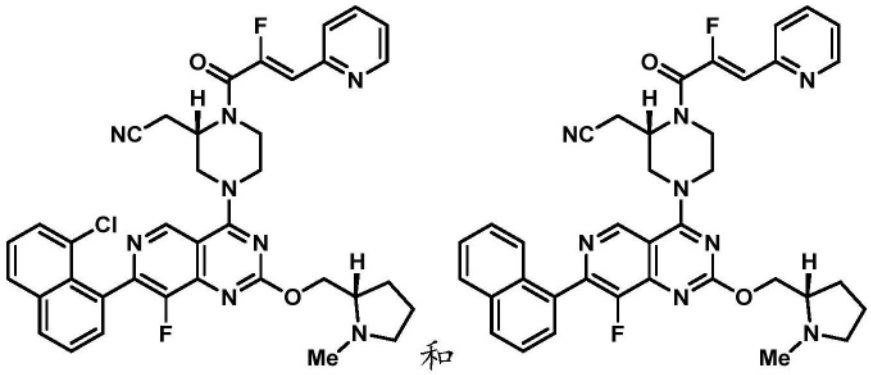
[0392] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(5.0mg,0.008mmol)和(Z)-2-氟-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)丙烯酸(3.1mg,0.017mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(7μL,0.083mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.7mg,0.017mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:70%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/30%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(4.3mg,5.5μmol,66%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{42}H_{38}F_4N_7O_4$的计算值$[M+H]^+$780.3;实测值780.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.22(br s,1H),9.06(s,1H),8.00-7.92(m,1H),7.79(t,J=7.6Hz,1H),7.45(t,J=9.0Hz,1H),7.42-7.37(m,2H),7.18(s,1H),6.82(d,J=8.4Hz,1H),6.74(d,J=37.3Hz,1H),5.28(d,J=54.2Hz,1H),4.81(br s,2H),4.72-4.65(m,1H),4.56-4.48(m,1H),4.15(d,J=10.6Hz,1H),4.05(br d,J=10.6Hz,1H),3.89(s,1H),3.87(s,3H),3.84-3.70(m,2H),3.20-3.01(m,4H),2.88-2.78(m,1H),2.18-1.97(m,4H),1.89-1.74(m,5H)。



实例18

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

[0393] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(5.0mg,0.008mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-4-基)丙烯酸(7.0mg,0.042mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(2μL,0.025mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.7mg,0.017mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:83%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/17%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(0.7mg,0.9μmol,11%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{35}F_4N_8O_3$的计算值$[M+H]^+$751.3;实测值751.2。



和

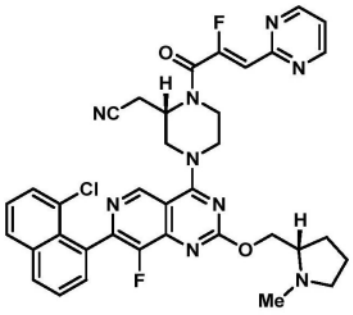
实例19A和19B

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈以及

2-((S)-4-(8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0394] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(含有非定量量的2-((S)-4-(8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈)(65mg,0.12mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(60mg,0.36mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.2mL)中。添加1-甲基咪唑(57μL,0.71mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(100mg,0.36mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)随后是制备型SFC(柱:Chiralpak IH,21mm x 250mm,5μm颗粒;流速:85mL/min;柱温:40℃;等度:70% CO_2:具有0.1% NH4OH的30%iPrOH)直接纯化以提供两种标题化合

物。化合物19A:24mg,0.03mmol,29%收率;LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{34}ClF_2N_8O_2$的计算值[M+H]$^+$695.2;实测值695.2;^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ9.26-9.07(m,1H),8.68(br d,J=4.4Hz,1H),8.05-7.38(m,9H),7.03-6.54(m,2H),5.06-4.85(m,1H),4.80-4.68(m,1H),4.60-3.55(m,5H),3.37-3.24(m,1H),3.15-2.87(m,3H),2.62(br s,3H),2.51-2.40(m,1H),2.20-2.08(m,1H),1.98-1.76(m,4H)。化合物19B:13.6mg,0.02mmol,17%收率。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{35}F_2N_8O_2$的计算值[M+H]$^+$661.3;实测值661.3。

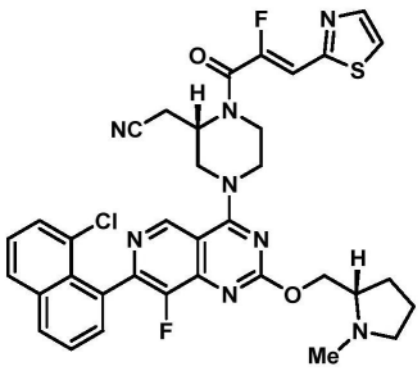


实例20

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并

[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0395] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(7mg,0.01mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(3.4mg,0.02mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.5mL)中。添加1-甲基咪唑(9μL,0.11mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(6.1mg,0.02mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:84%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/16%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(4.9mg,0.007mmol,64%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{33}ClF_2N_9O_2$的计算值[M+H]$^+$696.2;实测值696.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.31-9.15(m,1H),8.93-8.84(m,2H),8.16(br d,J=15.2Hz,2H),7.78-7.41(m,6H),6.63(d,J=35.1Hz,1H),4.96-4.73(m,1H),4.60-4.36(m,3H),4.30-4.10(m,3H),4.01-3.93(m,1H),3.87-3.76(m,1H),3.21-3.09(m,1H),2.98-2.89(m,1H),2.64-2.55(m,1H),2.39-2.33(m,3H),2.22-2.13(m,1H),1.99-1.90(m,1H),1.73-1.58(m,3H)。



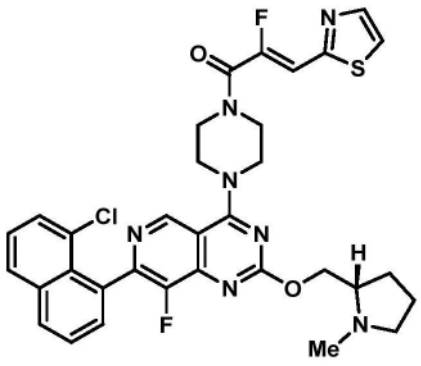
实例21A和21B

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并

[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈以及

2-((S)-4-(8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0396] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(含有非定量量的2-((S)-4-(8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈)(35mg,0.06mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(33mg,0.19mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.6mL)中。添加1-甲基咪唑(31μL,0.39mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(54mg,0.19mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)随后是制备型SFC(柱:Chiralpak IH,21mm x 250mm,5μm颗粒;流速:85mL/min;柱温:40℃;等度:70% CO_2:具有0.1% NH4OH的30%iPrOH)直接纯化以提供两种标题化合物。化合物21A:7.2mg,0.01mmol,16%收率;LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{32}ClF_2N_8O_2S$的计算值$[M+H]^+$701.2;实测值701.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.31-9.12(m,1H),8.16(s,4H),7.77-7.48(m,5H),7.10(d,J=38.9Hz,1H),4.97-4.84(m,1H),4.57-4.39(m,3H),4.31-4.10(m,3H),3.87-3.77(m,2H),3.14-3.07(m,1H),2.98-2.89(m,1H),2.63-2.56(m,1H),2.41-2.32(m,3H),2.22-2.13(m,1H),2.04-1.90(m,1H),1.72-1.62(m,3H)。化合物21B:3.1mg,0.005mmol,7%收率;LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{33}F_2N_8O_2S$的计算值$[M+H]^+$667.2;实测值667.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.30(s,1H),8.13-7.99(m,4H),7.72-7.66(m,3H),7.62-7.56(m,1H),7.55-7.48(m,1H),0.00(d,J=38.3Hz,1H),4.97-4.86(m,1H),4.60-4.34(m,4H),4.26-4.06(m,1H),3.87-3.78(m,1H),3.18-3.07(m,2H),2.10-1.96(m,1H),1.85-1.63(m,3H)。



实例22

(S,Z)-1-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]

嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

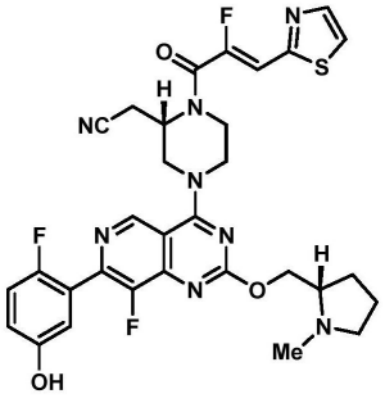
[0397] 将(S)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-

基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(5mg,0.01mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(3.4mg,0.02mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.5mL)中。添加1-甲基咪唑(8μL,0.10mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5.5mg,0.02mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/21%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(5.3mg,0.008mmol,80%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{31}ClF_2N_7O_2S$的计算值[M+H]$^+$662.2;实测值662.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.30-9.12(m,1H),8.26-7.96(m,4H),7.80-7.47(m,4H),7.10(d,J=37.8Hz,1H),4.49-4.36(m,1H),4.29

-4.21(m,1H),4.19-4.12(m,4H),4.03-3.86(m,4H),2.99-2.90(m,1H),2.64

-2.57(m,1H),2.39-2.33(m,3H),2.22-2.14(m,1H),1.99-1.92(m,1H),1.73

-1.58(m,3H)。



实例23

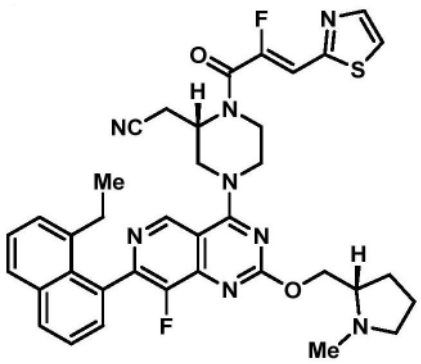
2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(2-氟-5-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0398] 将(2-((S)-4-(8-氟-7-(2-氟-5-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(24mg,0.048mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(25mg,0.15mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(23μL,0.29mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(41mg,0.15mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化钠溶液(1.0M,0.2mL),并且将混合物再搅拌5min。将溶液通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:91%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/9%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(12.3mg,0.018mmol,38%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{31}H_{30}F_3N_8O_3S$的计算值[M+H]$^+$651.2;实测值651.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.68(br s,1H),9.23(s,1H),8.05-7.98(m,2H),7.18(t,J=9.3Hz,1H),0.00(d,J=37.8Hz,1H),7.04

-7.00(m,1H),6.94-6.90(m,1H),4.98-4.81(m,1H),4.58-4.40(m,3H),4.32

-4.22(m,1H),4.16-4.04(m,2H),3.87-3.72(m,2H),3.12-3.04(m,2H),3.01

-2.94(m,1H),2.67-2.57(m,1H),2.39(s,3H),2.27-2.16(m,1H),2.01-1.93(m,1H),1.74-1.61(m,3H)。

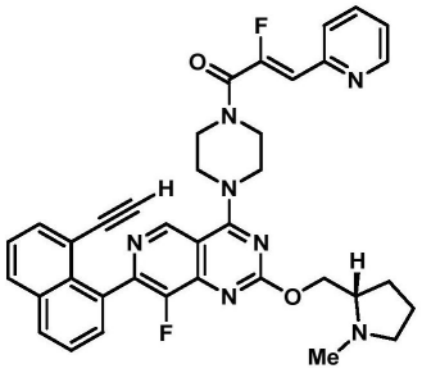


实例24

2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并

[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0399] 将2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(24mg,0.044mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(21mg,0.13mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.9mL)中。添加1-甲基咪唑(23μL,0.27mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(37mg,0.13mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:75%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/25%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(3.0mg,0.004mmol,经3个步骤7%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{37}F_2N_8O_2S$的计算值$[M+H]^+$695.3;实测值695.5;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.20(s,1H),8.13-7.90(m,3H),7.63-7.37(m,5H),7.10(d,J=37.6Hz,1H),4.95-4.85(m,1H),4.60-4.28(m,4H),4.11(br s,1H),3.15-3.07(m,2H),3.06-2.96(m,1H),2.79-2.68(m,1H),2.42(br s,3H),2.38-2.20(m,3H),2.03-1.93(m,1H),1.75-1.62(m,3H),1.61-1.50(m,1H),0.93(t,J=7.4Hz,2H),0.85(q,J=7.4Hz,3H)。



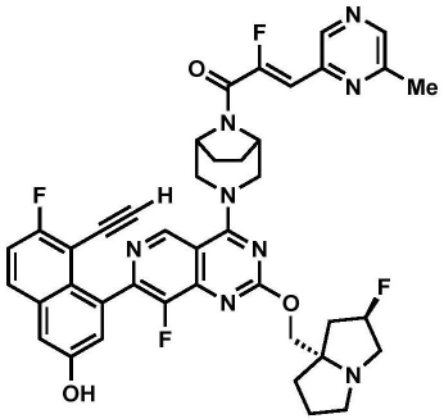
实例25

(S,Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并

[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0400] 将(S)-7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(6mg,0.012mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(6mg,

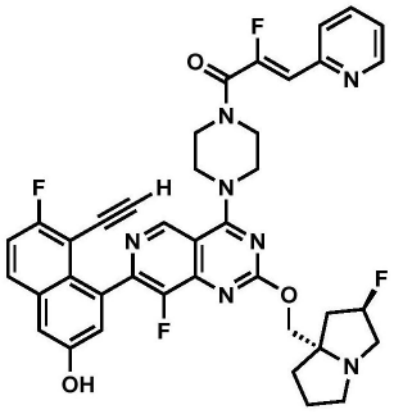
0.04mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(6μL,0.072mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(10mg,0.036mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:75%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/25%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(3.1mg,0.004,40%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{34}F_2N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$;实测值695.5;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.20(s,1H),8.13-7.90(m,3H),7.63-7.37(m,5H),7.10(d,J=37.6Hz,1H),4.95-4.85(m,1H),4.60-4.28(m,4H),4.11(br s,1H),3.15-3.07(m,2H),3.06-2.96(m,1H),2.79-2.68(m,1H),2.42(br s,3H),2.38-2.20(m,3H),2.03-1.93(m,1H),1.75-1.62(m,3H),1.61-1.50(m,1H),0.93(t,J=7.4Hz,2H),0.85(q,J=7.4Hz,3H)。



实例26

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-氟-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮

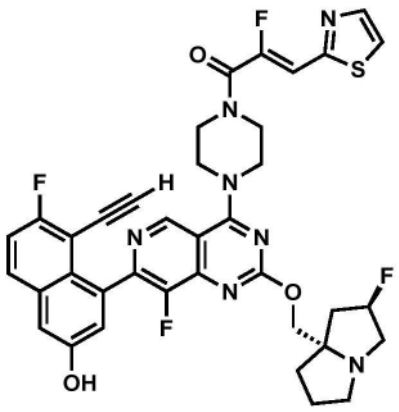
[0401] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(10mg,0.017mmol)和(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙烯酸(6mg,0.033mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(13μL,0.17mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.3mg,0.03mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/21%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(11.3mg,0.014mmol,89%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{36}F_4N_8O_3$的计算值$[M+H]^+$765.3;实测值765.2。



实例27

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0402] 将5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(20mg,0.035mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(17mg,0.10mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(350μL)中。添加1-甲基咪唑(17μL,0.17mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(29mg,0.10mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:81%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/19%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(15.6mg,0.021mmol,61%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{34}F_4N_7O_3$的计算值[M+H]$^+$724.3;实测值724.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.17(s,1H),9.11(s,1H),8.65(dd,J=4.4,1.3Hz,1H),7.97(dd,J=9.3,6.0Hz,1H),7.91-7.86(m,1H),7.79(d,J=7.9Hz,1H),7.46(t,J=9.0Hz,1H),7.41-7.35(m,2H),7.19(s,1H),6.66(d,J=38.7Hz,1H),5.28(d,J=54.2Hz,1H),4.18-4.03(m,7H),3.97(s,1H),3.95-3.80(m,2H),3.16-3.00(m,4H),2.88-2.78(m,1H),2.15-2.10(m,1H),2.08-2.06(m,1H),2.05-1.97(m,1H),1.88-1.73(m,3H)。

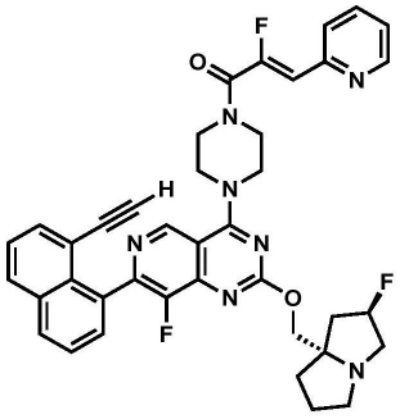


实例28

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-

2-基)丙-2-烯-1-酮

[0403] 将5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(20mg,0.035mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(18mg,0.10mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(350μL)中。添加1-甲基咪唑(17μL,0.17mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(29mg,0.10mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(11mg,0.015mmol,43%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{32}F_4N_7O_3S$的计算值[M+H]$^+$730.2;实测值730.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.17(s,1H),9.11(s,1H),8.06-7.94(m,3H),7.46(t,J=9.0Hz,1H),7.40(d,J=2.5Hz,1H),7.20(s,1H),7.11(d,J=37.5Hz,1H),0.00(d,J=54.4Hz,1H),4.22-4.04(m,7H),3.97(s,1H),3.96-3.86(m,4H),3.16-3.02(m,2H),2.95-2.79(m,1H),2.22-2.08(m,2H),2.06-1.99(m,1H),1.90-1.74(m,3H)。

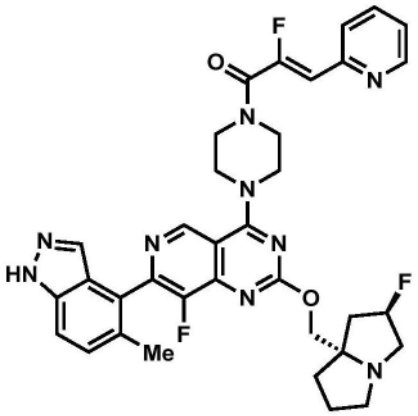


实例29

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0404] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(33mg,0.06mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(20mg,0.12mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(610μL)中。添加1-甲基咪唑(29μL,0.37mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(34mg,0.12mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:72%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/28%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(23mg,0.033mmol,53%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{35}F_3N_7O_2$的计算值[M+H]$^+$690.3;实测值690.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.12(s,1H),8.68-8.61(m,1H),8.19-8.11(m,2H),7.93-7.84(m,1H),7.79(d,J=7.9Hz,1H),7.73-7.68(m,2H),7.63-7.55(m,2H),7.41-7.31(m,1H),6.66(d,J=38.5Hz,1H),5.28(d,J=54.4Hz,1H),4.19-4.08(m,5H),4.00-3.82(m,4H),3.71(s,1H),3.13-3.01(m,4H),2.86-2.78(m,1H),2.15-2.11(m,1H),

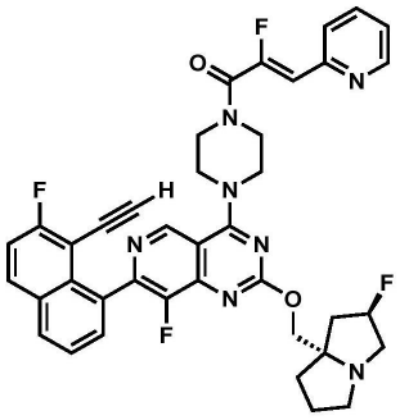
2.07-2.04(m,1H),2.03-1.99(m,1H),1.89-1.75(m,3H)。



实例30

(Z)-2-氟-1-(4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0405] 将8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶,HCl盐(7mg,0.013mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(4.5mg,0.027mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(11μL,0.13mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.6mg,0.27mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:86%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/14%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(5.9mg,0.009mmol,65%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{35}F_3N_9O_2$的计算值$[M+H]^+$670.3;实测值670.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.12(br s,1H),9.27(s,1H),8.67-8.59(m,1H),7.94-7.85(m,1H),7.79(d,J=8.1Hz,1H),7.66(s,1H),7.59(d,J=8.5Hz,1H),7.41-7.34(m,2H),6.66(d,J=38.8Hz,1H),5.33(d,J=54.9Hz,1H),4.34-4.10(m,7H),4.03-3.91(m,2H),3.89-3.81(m,2H),3.28-3.17(m,3H),3.01-2.83(m,1H),2.28(s,3H),2.25-2.08(m,2H),1.96-1.92(m,1H),1.88-1.78(m,2H)。

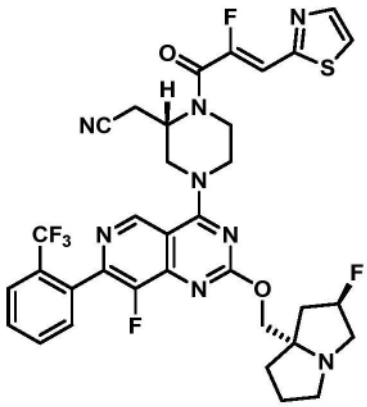


实例31

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯

里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0406] 将7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(18mg,0.032mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(22mg,0.13mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(26μL,0.32mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(36mg,0.13mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:74%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/26%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(16.1mg,0.022mmol,70%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{34}F_4N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$708.3;实测值708.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.14(s,1H),8.65(d,J=4.7Hz,1H),8.26-8.18(m,2H),7.93-7.85(m,1H),7.82-7.76(m,1H),7.73-7.65(m,2H),7.63-7.58(m,1H),7.44-7.35(m,1H),6.66(d,J=38.5Hz,1H),5.33(d,J=54.5Hz,1H),4.27-4.07(m,8H),4.05(s,1H),4.02-3.89(m,3H),3.24-3.17(m,2H),3.00-2.86(m,1H),2.29-2.03(m,3H),1.91-1.75(m,3H)。

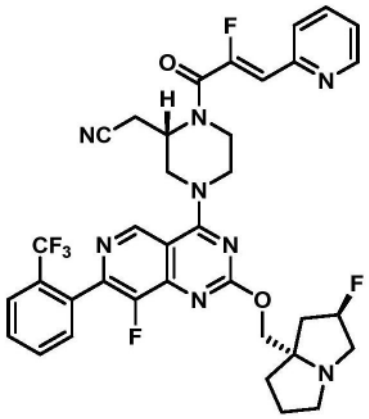


实例32

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0407] 将2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(60mg,0.105mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(73mg,0.42mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(2.0mL)中。添加1-甲基咪唑(67μL,0.84mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(120mg,0.42mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:76%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/24%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(69mg,0.092mmol,88%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{31}F_6N_8O_2S$的计算值$[M+H]^+$729.2;实测值729.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.18(s,1H),8.05-7.99(m,2H),7.94(d,J=7.9Hz,1H),7.87-7.81(m,1H),7.80-7.73(m,1H),7.59(d,J=7.5Hz,1H),7.09(d,J=37.3Hz,1H),5.28(d,J=54.5Hz,1H),4.96-4.84(m,1H),4.57-4.49(m,1H),4.48-4.37

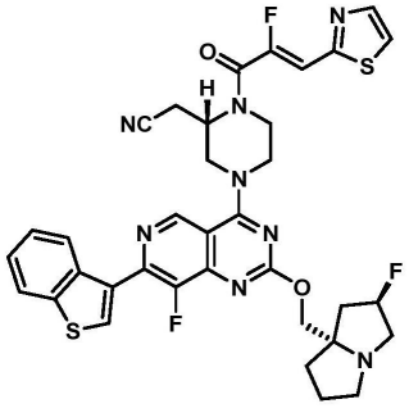
(m,1H),4.16(d,J＝10.3Hz,1H),4.19-4.07(m,1H),4.08(d,J＝10.3Hz,1H),3.87-3.74(m,2H),3.14-3.06(m,6H),2.87-2.79(m,1H),2.17-2.10(m,1H),2.08-2.03(m,1H),2.02-1.97(m,1H),1.87-1.74(m,3H)。



实例33

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

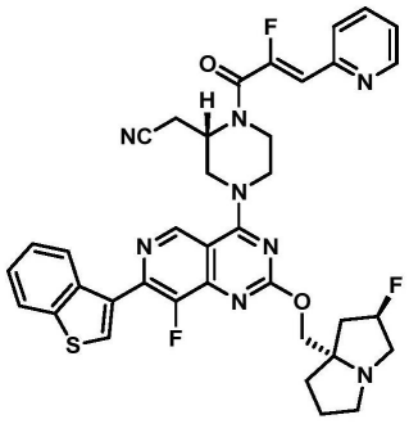
[0408] 将2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(22mg,0.038mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(13mg,0.08mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.4mL)中。添加1-甲基咪唑(18μL,0.23mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(22mg,0.08mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:76%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/24%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以提供期望产物(19mg,0.026mmol,68%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{33}F_6N_8O_2$的计算值[M+H]$^+$723.3;实测值723.1;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.19(s,1H),8.65(br d,J＝4.3Hz,1H),7.94(d,J＝8.1Hz,1H),7.90(td,J＝7.8,1.6Hz,1H),7.86-7.82(m,1H),7.81-7.74(m,2H),7.59(d,J＝7.6Hz,1H),7.39(dd,J＝7.1,5.2Hz,1H),6.66(d,J＝39.0Hz,1H),5.29(d,J＝55.4Hz,1H),4.97-4.85(m,1H),4.58-4.49(m,1H),4.49-4.39(m,1H),4.26-4.03(m,3H),3.87-3.73(m,2H),3.27-3.15(m,3H),3.15-3.03(m,3H),2.92-2.81(m,1H),2.22-1.97(m,3H),1.89-1.73(m,3H)。



实例34

2-((S)-4-(7-(苯并[b]噻吩-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

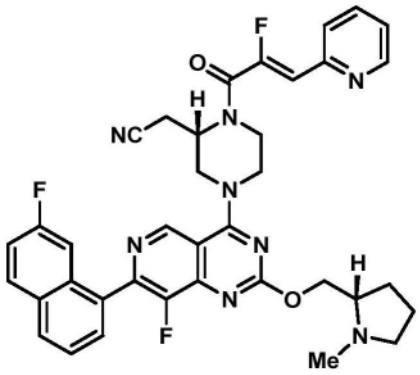
[0409] 将2-((S)-4-(7-(苯并[b]噻吩-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(22mg,0.039mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(14mg,0.08mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.4mL)中。添加1-甲基咪唑(19μL,0.24mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(22mg,0.08mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:70%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/30%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(10.4mg,0.014mmol,36%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{32}F_3N_8O_2S$的计算值$[M+H]^+$717.2;实测值717.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.28(s,1H),8.39(dd,J=6.4,3.0Hz,1H),8.37(s,1H),8.14-8.09(m,1H),8.05-8.02(m,1H),8.02-8.00(m,1H),7.50-7.44(m,2H),7.11(d,J=36.7Hz,1H),5.30(d,J=54.0Hz,1H),4.96-4.84(m,1H),4.58-4.44(m,2H),4.26-4.07(m,3H),3.87-3.68(m,2H),3.30-3.18(m,2H),3.16-3.03(m,4H),2.91-2.80(m,1H),2.18-1.98(m,3H),1.89-1.74(m,3H)。



实例35

2-((S)-4-(7-(苯并[b]噻吩-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

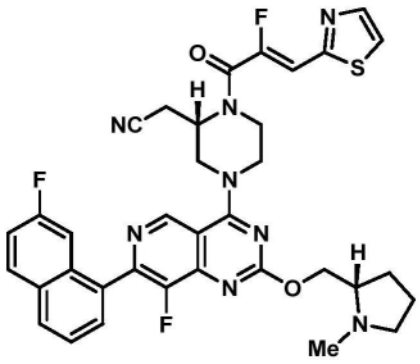
[0410] 将2-((S)-4-(7-(苯并[b]噻吩-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(22mg,0.039mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(13mg,0.08mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.4mL)中。添加1-甲基咪唑(19μL,0.24mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(22mg,0.08mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:71%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/29%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(13.4mg,0.019mmol,48%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{34}F_3N_8O_2S$的计算值$[M+H]^+$711.3;实测值717.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.28(s,1H),8.66(br d,J=4.8Hz,1H),8.39(dd,J=6.0,3.0Hz,1H),8.36(s,1H),8.13-8.09(m,1H),7.90(td,J=7.8,1.5Hz,1H),7.80(d,J=7.9Hz,1H),7.49-7.44(m,2H),7.39(dd,J=6.9,4.9Hz,1H),6.66(d,J=38.1Hz,1H),5.28(d,J=54.4Hz,1H),5.00-4.83(m,1H),4.59-4.46(m,2H),4.19(d,J=10.4Hz,1H),4.21-4.08(m,1H),4.10(d,J=10.4Hz,1H),3.87-3.68(m,2H),3.19-3.00(m,6H),2.88-2.80(m,1H),2.17-1.99(m,3H),1.89-1.75(m,3H)。



实例36

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(7-氟萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

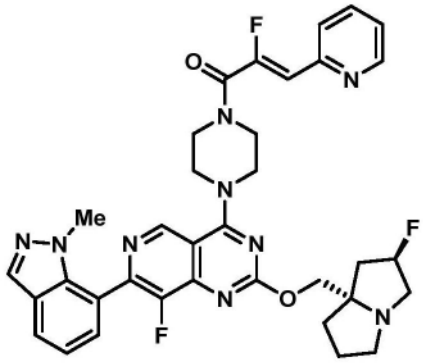
[0411] 将2-((S)-4-(8-氟-7-(7-氟萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(19mg,0.036mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(12mg,0.07mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.75mL)中。添加1-甲基咪唑(29μL,0.36mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(20mg,0.07mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:77%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/23%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(14mg,0.02mmol,58%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{34}F_3N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$679.3;实测值697.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.29(s,1H),8.65(br d,J=3.0Hz,1H),8.19-8.13(m,2H),7.93-7.87(m,1H),7.80(d,J=7.9Hz,1H),7.76(br d,J=6.9Hz,1H),7.69-7.64(m,1H),7.54-7.49(m,1H),7.48-7.43(m,1H),7.41-7.36(m,1H),6.68(d,J=37.7Hz,1H),5.00-4.84(m,1H),4.59-4.48(m,2H),4.44(br dd,J=10.7,4.7Hz,1H),4.27(dd,J=10.7,6.1Hz,1H),4.22-4.09(m,1H),3.88-3.76(m,3H),3.13-3.09(m,1H),2.99-2.92(m,1H),2.66-2.55(m,2H),2.37(s,3H),2.23-2.14(m,1H),1.99-1.92(m,1H),1.71-1.60(m,3H)。



实例37

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(7-氟萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0412] 将2-((S)-4-(8-氟-7-(7-氟萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(19mg,0.036mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(12mg,0.07mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.75mL)中。添加1-甲基咪唑(29μL,0.36mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(20mg,0.07mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:77%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/23%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(15.6mg,0.02mmol,64%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{32}F_3N_8O_2S$的计算值$[M+H]^+$685.3;实测值685.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.29(s,1H),8.21-8.12(m,2H),8.05-7.97(m,2H),7.76(br d,J=7.4Hz,1H),7.69-7.64(m,1H),7.54-7.49(m,1H),7.49-7.43(m,1H),7.11(d,J=37.5Hz,1H),5.01-4.83(m,1H),4.57-4.48(m,2H),4.44(dd,J=10.7,4.6Hz,1H),4.27(dd,J=10.7,6.1Hz,1H),4.22-4.09(m,1H),3.88-3.78(m,2H),3.15-3.09(m,2H),3.01-2.93(m,2H),2.66-2.57(m,1H),2.37(s,3H),2.23-2.15(m,1H),2.00-1.93(m,1H),1.73-1.60(m,3H)。

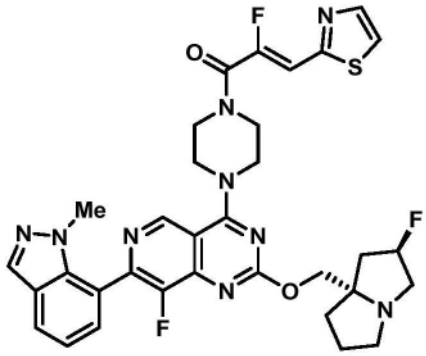


实例38

(Z)-2-氟-1-(4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0413] 将8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(12mg,0.023mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡

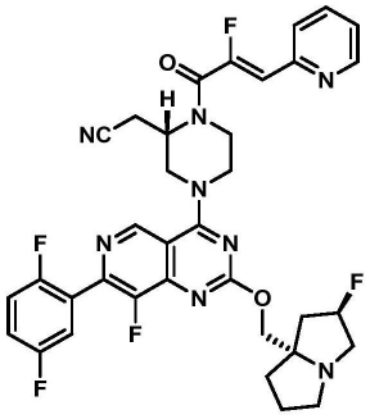
啶-2-基)丙烯酸(7.7mg,0.046mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.5mL)中。添加1-甲基咪唑(18μL,0.23mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(13mg,0.046mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:81%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/19%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(8.2mg,0.012mmol,53%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{35}F_3N_9O_2$的计算值$[M+H]^+$ 670.3;实测值670.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.25(s,1H),8.65(br d,J=4.0Hz,1H),8.19(s,1H),7.94(d,J=8.4Hz,1H),7.91-7.87(m,1H),7.79(d,J=7.9Hz,1H),7.48(d,J=6.9Hz,1H),7.38(dd,J=7.2,5.0Hz,1H),7.28(t,J=7.6Hz,1H),6.66(d,J=38.9Hz,1H),5.33(d,J=53.7Hz,1H),4.28-4.07(m,7H),4.00-3.83(m,4H),3.64(s,3H),3.24-3.18(m,1H),3.15-3.06(m,1H),2.94-2.83(m,1H),2.25-2.03(m,3H),1.95-1.75(m,3H)。



实例39

(Z)-2-氟-1-(4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

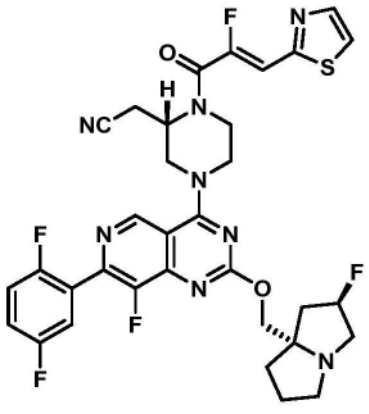
[0414] 将8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(12mg,0.023mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(8mg,0.046mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.5mL)中。添加1-甲基咪唑(18μL,0.23mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(13mg,0.046mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(11mg,0.016mmol,70%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{33}F_3N_9O_2S$的计算值$[M+H]^+$ 676.2;实测值676.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.25(s,1H),8.19(s,1H),8.04-7.98(m,2H),7.96-7.91(m,1H),7.50-7.46(m,1H),7.31-7.25(m,1H),0.00(d,J=37.5Hz,1H),5.30(d,J=54.2Hz,1H),4.27-4.06(m,7H),4.00-3.84(m,4H),3.64(s,3H),3.15-3.01(m,2H),2.91-2.82(m,1H),2.22-2.01(m,3H),1.90-1.74(m,3H)。



实例40

2-((S)-4-(7-(2,5-二氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0415] 将2-((S)-4-(7-(2,5-二氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(15mg,0.028mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(9.3mg,0.055mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.55mL)中。添加1-甲基咪唑(13μL,0.17mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(16mg,0.055mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:77%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/23%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(11.3mg,0.016mmol,58%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{32}F_5N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$691.3;实测值691.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.22(s,1H),8.65(br d,J=3.7Hz,1H),7.93-7.86(m,1H),7.79(d,J=8.1Hz,1H),7.56-7.50(m,1H),7.50-7.44(m,2H),7.41-7.36(m,1H),0.00(d,J=38.8Hz,1H),5.28(d,J=55.0Hz,1H),4.98-4.80(m,1H),4.59-4.50(m,1H),4.48-4.37(m,1H),4.17(d,J=10.4Hz,1H),4.14-4.05(m,2H),4.09(d,J=10.4Hz,1H),3.87-3.67(m,2H),3.16-3.01(m,5H),2.88-2.79(m,1H),2.20-1.98(m,3H),1.88-1.73(m,3H)。

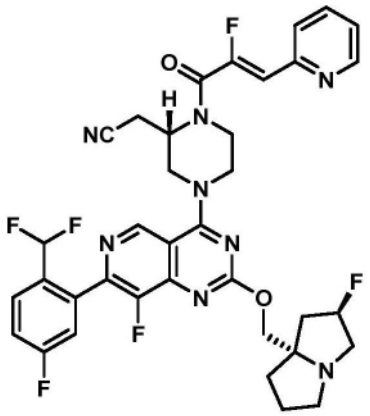


实例41

2-((S)-4-(7-(2,5-二氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌

嗪-2-基)乙腈

[0416] 将2-((S)-4-(7-(2,5-二氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(15mg,0.028mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(9.6mg,0.055mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.55mL)中。添加1-甲基咪唑(13μL,0.17mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(16mg,0.055mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:78%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/24%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(.8mg,0.015mmol,56%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{30}F_5N_8O_2S$的计算值$[M+H]^+$697.2;实测值697.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.22(s,1H),8.07-7.97(m,2H),7.57-7.50(m,1H),7.50-7.44(m,2H),7.10(d,J=38.0Hz,1H),5.28(d,J=54.6Hz,1H),4.95-4.81(m,1H),4.58-4.48(m,1H),4.48-4.37(m,1H),4.22-4.04(m,4H),3.87-3.70(m,2H),3.15-3.00(m,5H),2.88-2.78(m,1H),2.15-2.00(m,3H),1.87-1.75(m,3H)。

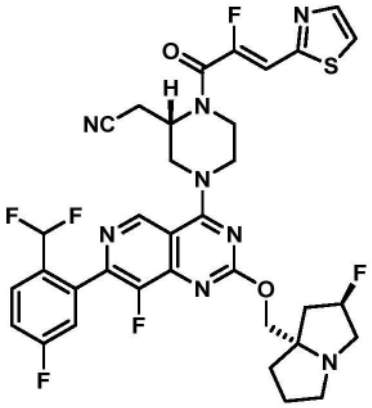


实例42

2-((S)-4-(7-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0417] 将2-((S)-4-(7-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(15mg,0.026mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(8.7mg,0.052mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.3mL)中。添加1-甲基咪唑(13μL,0.16mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(15mg,0.052mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:73%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/27%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(11.9mg,0.016mmol,62%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{33}F_6N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$723.3;实测值723.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.20(s,1H),8.66(br d,J=4.3Hz,1H),7.93-7.87(m,2H),7.82-7.74(m,1H),7.60-7.51(m,2H),7.39(dd,J=6.9,5.0Hz,1H),7.03(t,J=55.0Hz,1H),6.66(d,J=39.8Hz,1H),5.28(d,J=54.8Hz,1H),4.97-4.81(m,1H),4.56-4.41(m,2H),4.21-4.05(m,3H),3.87-3.61(m,2H),3.27-3.20(m,1H),3.16-2.99(m,4H),2.91-2.76(m,1H),2.21-1.96(m,3H),1.88-1.70(m,

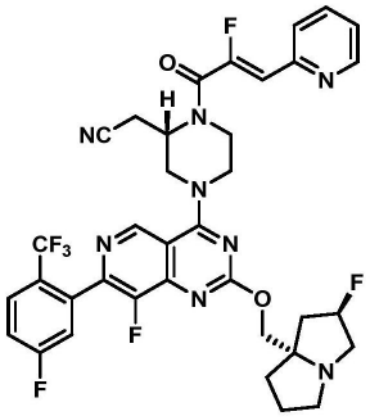
3H)。



实例43

2-((S)-4-(7-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0418] 将2-((S)-4-(7-(2-(二氟甲基)-5-氟苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(15mg,0.026mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(9.1mg,0.052mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.3mL)中。添加1-甲基咪唑(13μL,0.16mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(15mg,0.052mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:72%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/28%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(8.2mg,0.011mmol,43%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{31}F_6N_8O_2S$的计算值$[M+H]^+$729.2;实测值729.1;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.20(s,1H),8.05-7.97(m,2H),7.94-7.84(m,1H),7.61-7.49(m,2H),7.10(d,J=37.3Hz,1H),7.03(t,J=54.9Hz,1H),5.28(d,J=53.9Hz,1H),5.00-4.84(m,1H),4.51(br s,2H),4.25-4.05(m,4H),3.87-3.67(m,2H),3.27-3.21(m,1H),3.12-2.99(m,4H),2.88-2.73(m,1H),2.15-1.98(m,3H),1.87-1.69(m,3H)。

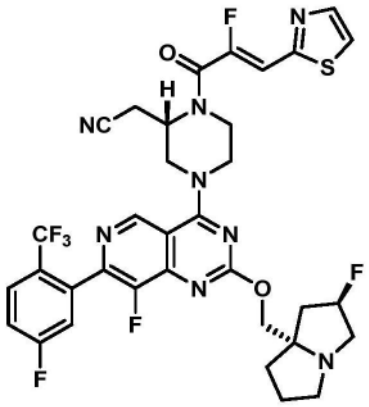


实例44

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧

啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0419] 将2-((S)-4-(8-氟-7-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(15mg,0.025mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(8.5mg,0.052mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.3mL)中。添加1-甲基咪唑(12μL,0.15mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(14mg,0.051mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:73%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/27%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(14.1mg,0.019mmol,72%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{32}F_7N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$741.3;实测值741.0;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.18(s,1H),8.65(br d,J=4.0Hz,1H),8.03(dd,J=8.9,5.2Hz,1H),7.93-7.85(m,1H),7.79(d,J=7.9Hz,1H),7.66-7.59(m,1H),7.56(br d,J=7.5Hz,1H),7.39(dd,J=6.9,5.3Hz,1H),6.66(d,J=38.5Hz,1H),5.29(d,J=54.0Hz,1H),4.98-4.83(m,1H),4.60-4.49(m,1H),4.47-4.38(m,1H),4.16(d,J=10.2Hz,1H),4.09(d,J=10.2Hz,1H),4.19-4.05(m,1H),3.87-3.65(m,2H),3.24-3.18(m,1H),3.20-3.01(m,4H),2.87-2.77(m,1H),2.17-1.96(m,3H),1.88-1.72(m,3H)。

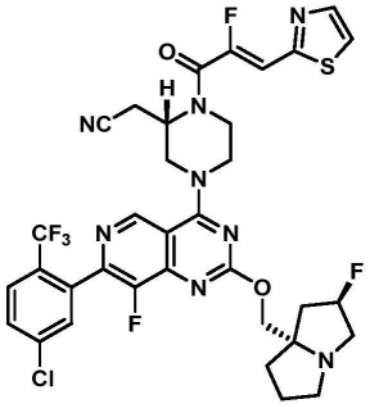


实例45

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0420] 将2-((S)-4-(8-氟-7-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(15mg,0.025mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(8.7mg,0.051mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.3mL)中。添加1-甲基咪唑(12μL,0.15mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(14mg,0.051mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:72%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/28%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(13.7mg,0.017mmol,68%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{30}F_7N_8O_2S$的计算值$[M+H]^+$747.2;实测值747.1;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.18(s,1H),8.08-7.98(m,3H),7.69-7.60(m,1H),7.58-7.53(m,1H),7.10(d,J=38.2Hz,1H),5.27(d,J

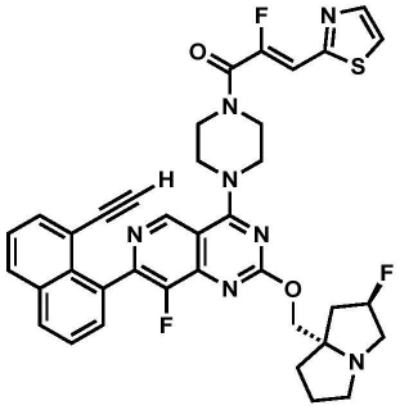
＝55.2Hz,1H),4.95-4.84(m,1H),4.52(br d,J＝13.0Hz,1H),4.46-4.36(m,1H),4.16(d,J＝10.6Hz,1H),4.08(d,J＝10.6Hz,1H),4.20-4.05(m,1H),3.89-3.70(m,2H),3.15-3.00(m,6H),2.87-2.78(m,1H),2.18-1.95(m,3H),1.88-1.72(m,3H)。



实例46

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

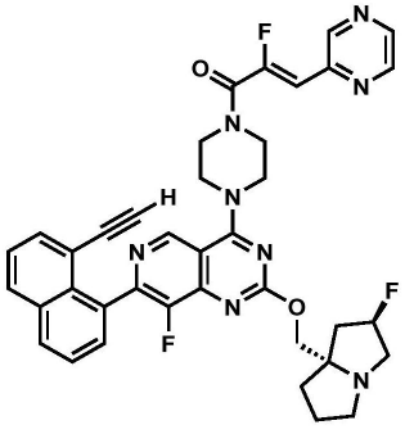
[0421] 将2-((S)-4-(8-氟-7-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(15mg,0.025mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(8.5mg,0.049mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.2mL)中。添加1-甲基咪唑(12μL,0.15mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(14mg,0.049mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:68%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/32%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以提供期望产物(6mg,0.017mmol,30%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{30}ClF_6N_8O_2S$的计算值$[M+H]^+$763.2;实测值763.0;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.18(s,1H),8.05-8.00(m,J＝6.3Hz,2H),8.00-7.96(m,1H),7.86(br d,J＝8.0Hz,1H),7.76(s,1H),7.09(d,J＝36.6Hz,1H),5.28(d,J＝54.3Hz,1H),4.99-4.84(m,1H),4.57-4.50(m,1H),4.48-4.39(m,1H),4.17(d,J＝10.6Hz,1H),4.09(d,J＝10.6Hz,1H),4.20-4.05(m,1H),3.88-3.70(m,2H),3.25-2.96(m,6H),2.86-2.77(m,1H),2.18-1.98(m,3H),1.89-1.74(m,3H)。



实例47

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

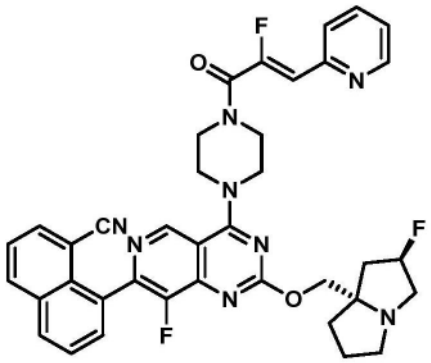
[0422] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(10mg,0.018mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(6.4mg,0.037mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(930μL)中。添加1-甲基咪唑(9μL,0.11mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(10mg,0.037mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:74%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/26%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(12mg,0.017mmol,92%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{32}F_3N_7O_2S$的计算值[M+H]$^+$696.2;实测值696.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.12(s,1H),8.14(dd,J=12.2,8.3Hz,2H),8.01(br d,J=9.3Hz,2H),7.74-7.66(m,2H),7.64-7.53(m,2H),7.11(d,J=37.3Hz,1H),5.28(d,J=54.9Hz,1H),4.19-3.91(m,9H),3.71(s,1H),3.08(br d,J=11.9Hz,3H),2.87-2.79(m,1H),2.14-1.98(m,3H),1.88-1.74(m,3H)。



实例48

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(哒嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮

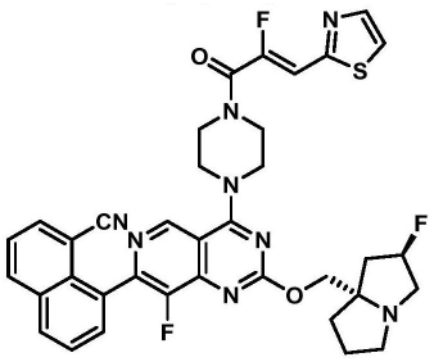
[0423] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(6mg,0.011mmol)和(Z)-2-氟-3-(呋喃-2-基)丙烯酸(3.7mg,0.022mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(550μL)中。添加1-甲基咪唑(5μL,0.067mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(6.2mg,0.022mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:78%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/22%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(5.9mg,0.008mmol,77%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{34}F_3N_8O_2$的计算值[M+H]$^+$691.3;实测值691.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.12(s,1H),8.97(s,1H),8.73(br s,1H),8.61(br s,1H),8.14(br dd,J=11.8,8.4Hz,2H),7.75-7.66(m,2H),7.65-7.51(m,2H),6.75(d,J=38.8Hz,1H),5.28(d,J=54.8Hz,1H),4.20-3.97(m,9H),3.71(s,1H),3.11-3.00(m,4H),2.87-2.79(m,1H),2.12(br s,1H),2.07(br d,J=2.9Hz,1H),2.04-1.97(m,1H),1.87-1.71(m,3H)。



实例49

8-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈

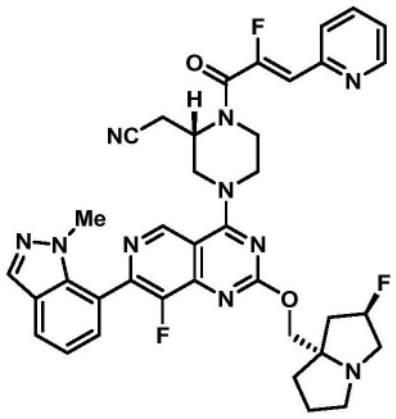
[0424] 将8-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈(5mg,9.2μmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(3.1mg,0.018mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(7μL,0.092mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5.2mg,0.018mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:76%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/24%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(4.7mg,0.006mmol,74%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{34}F_3N_8O_2$的计算值[M+H]$^+$691.3;实测值691.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.21(s,1H),8.64(br s,1H),8.46(br d,J=8.4Hz,1H),8.32-8.27(m,1H),8.14(br d,J=7.2Hz,1H),7.91-7.86(m,1H),7.86-7.82(m,1H),7.81-7.77(m,2H),7.77-7.71(m,1H),7.41-7.35(m,1H),6.65(d,J=38.6Hz,1H),5.28(d,J=54.0Hz,1H),4.20-4.06(m,7H),4.03-3.82(m,2H),3.21-3.00(m,4H),2.87-2.78(m,1H),2.16-1.98(m,3H),1.88-1.73(m,3H)。



实例50

8-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈

[0425] 将8-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈(5mg,9.2μmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(3.2mg,0.018mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(7μL,0.092mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5.2mg,0.018mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:75%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/25%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(5.3mg,0.007mmol,81%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{32}F_3N_8O_2S$的计算值$[M+H]^+$697.2;实测值697.0;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.21(s,1H),8.46(br d,J=8.2Hz,1H),8.29(br d,J=7.9Hz,1H),8.14(br d,J=7.1Hz,1H),8.04-7.96(m,2H),7.87-7.81(m,1H),7.81-7.78(m,1H),7.77-7.70(m,1H),7.10(d,J=37.5Hz,1H),5.28(d,J=53.9Hz,1H),4.22-4.07(m,7H),4.02-3.86(m,2H),3.20-3.02(m,4H),2.87-2.79(m,1H),2.18-2.00(m,3H),1.89-1.73(m,3H)。

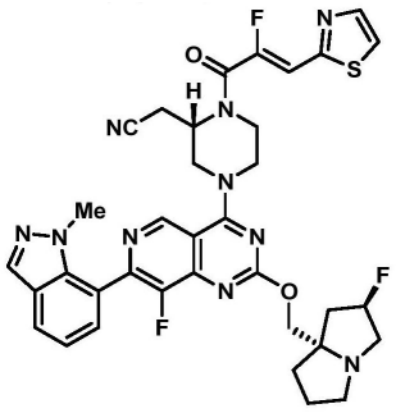


实例51

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0426] 将2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(24mg,0.043mmol)

和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(14mg,0.086mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(34μL,0.43mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(24mg,0.086mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(16.9mg,0.023mmol,56%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{36}F_3N_{10}O_2$的计算值$[M+H]^+$709.3;实测值709.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.26(s,1H),8.65(br d,J=4.1Hz,1H),8.19(s,1H),7.94(d,J=8.1Hz,1H),7.92-7.88(m,1H),7.80(d,J=8.0Hz,1H),7.48(d,J=7.1Hz,1H),7.42-7.36(m,1H),7.29(t,J=7.6Hz,1H),6.66(d,J=37.9Hz,1H),5.28(d,J=54.2Hz,1H),4.98-4.86(m,1H),4.58-4.52(m,1H),4.52-4.44(m,1H),4.18(d,J=10.4Hz,1H),4.10(br d,J=10.4Hz,1H),4.22-4.06(m,1H),3.89-3.71(m,2H),3.65(s,3H),3.19-3.01(m,6H),2.87-2.79(m,1H),2.07(br d,J=1.8Hz,3H),1.88-1.72(m,3H)。

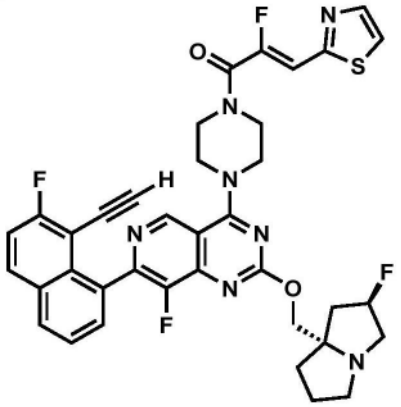


实例52

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0427] 将2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(24mg,0.043mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(15mg,0.086mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(34μL,0.43mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(24mg,0.086mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(20.5mg,0.029mmol,67%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{34}F_3N_{10}O_2S$的计算值$[M+H]^+$715.0;实测值715.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.26(s,1H),8.19(s,1H),8.05-7.99(m,2H),7.94(d,J=8.0Hz,1H),7.48(d,J=6.8Hz,1H),7.29(t,J=7.6Hz,1H),7.11(d,J=37.8Hz,1H),5.28(d,J=53.9Hz,1H),4.97(s,1H),4.60-4.53(m,1H),4.51-4.44(m,1H),4.18(d,J=10.5Hz,1H),4.10(br d,J=10.5Hz,1H),4.21-4.06(m,1H),3.88-3.75(m,2H),3.65(s,3H),3.18-3.03(m,6H),2.88-2.79(m,1H),2.16-1.99(m,3H),1.88-

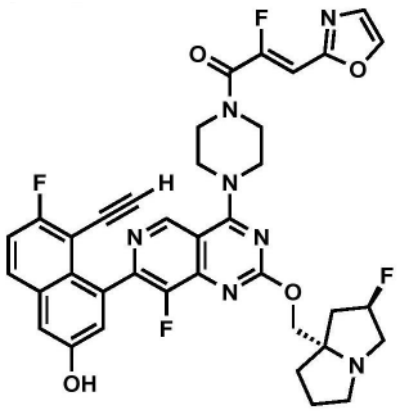
1.71(m,3H)。



实例53

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

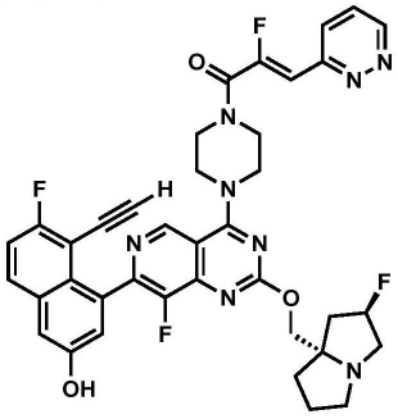
[0428] 将7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(5mg,0.009mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(6.2mg,0.036mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(7μL,0.09mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(10mg,0.036mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:73%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/27%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(2.3mg,0.003mmol,36%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{31}F_4N_7O_2S$的计算值$[M+H]^+$714.2;实测值714.3。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.13(s,1H),8.26-8.16(m,2H),7.73-7.64(m,2H),7.64-7.58(m,1H),7.11(d,J=37.3Hz,1H),5.31(d,J=54.3Hz,1H),4.25-4.07(m,8H),4.05(s,1H),4.02-3.86(m,4H),3.14-3.01(m,2H),2.93-2.81(m,1H),2.23-2.00(m,3H),1.90-1.68(m,3H)。



实例54

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0429] 将5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(5mg,0.008mmol)和(Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸(5.5mg,0.035mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(300μL)中。添加1-甲基咪唑(5.6μL,0.07mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.8mg,0.035mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:84%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/16%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(5.6mg,0.008mmol,90%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{32}F_4N_7O_4$的计算值[M+H]$^+$714.2;实测值714.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.18(br s,1H),9.11(s,1H),8.27(s,1H),7.97(dd,J=8.9,6.1Hz,1H),7.49-7.44(m,2H),7.40(d,J=2.5Hz,1H),7.19(s,1H),6.72(d,J=35.6Hz,1H),5.30(d,J=53.3Hz,1H),4.22-4.06(m,8H),3.97(s,1H),3.95-3.90(m,2H),3.15-3.04(m,3H),2.91-2.82(m,1H),2.17-2.08(m,2H),2.05-2.00(m,1H),1.89-1.72(m,3H)。

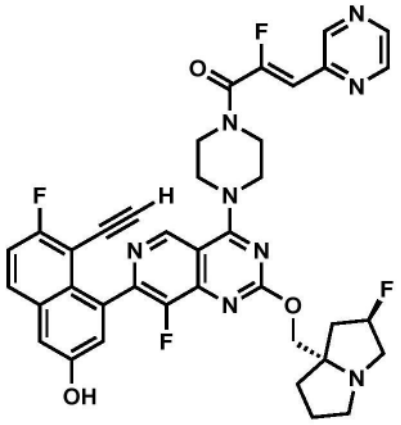


实例55

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(哒嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮

[0430] 将5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(5mg,0.008mmol)和(Z)-2-氟-3-(哒嗪-3-基)丙烯酸(5.9mg,0.035mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(300μL)中。添加1-甲基咪唑(5.6μL,0.07mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.8mg,0.035mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:87%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/13%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(6mg,0.008mmol,92%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{33}F_4N_8O_3$的计算值[M+H]$^+$725.3;实测值725.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.18(br s,1H),9.20(dd,J=4.9,1.6Hz,1H),9.12(s,1H),8.05(dd,J=8.8,1.4Hz,1H),7.97(dd,J=9.2,6.0Hz,1H),7.79(dd,J=8.5,4.8Hz,1H),7.46(t,J=9.0Hz,1H),7.40(d,J=2.3Hz,1H),7.20(s,1H),6.92(d,J=

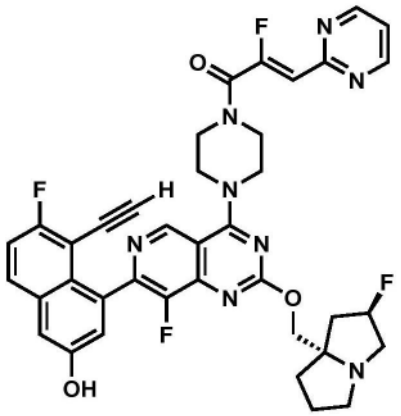
38.2Hz,1H),5.31(d,J＝55.2Hz,1H),4.26-4.00(m,10H),3.97(s,1H),3.95-3.90(m,1H),3.15-3.04(m,2H),2.94-2.82(m,1H),2.20-2.09(m,2H),2.06-1.99(m,1H),1.89-1.71(m,3H)。



实例56

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮

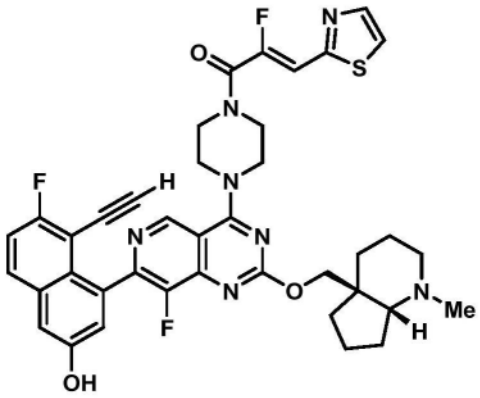
[0431] 将5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(5mg,0.008mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙烯酸(5.9mg,0.035mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(300μL)中。添加1-甲基咪唑(5.6μL,0.07mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.8mg,0.035mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:85%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/15%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(6.1mg,0.008mmol,95%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{33}F_4N_8O_3$的计算值[M+H]$^+$725.3;实测值725.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.18(br s,1H),9.11(s,1H),8.97(s,1H),8.73(d,J＝1.4Hz,1H),8.61(d,J＝2.4Hz,1H),7.97(dd,J＝9.2,6.0Hz,1H),7.50-7.43(m,1H),7.40(d,J＝2.4Hz,1H),7.22-7.18(m,1H),6.75(d,J＝38.6Hz,1H),5.30(d,J＝54.6Hz,1H),4.22-4.03(m,9H),3.97(s,1H),3.95-3.89(m,2H),3.15-3.03(m,2H),2.92-2.81(m,1H),2.22-2.09(m,2H),2.06-1.98(m,1H),1.90-1.73(m,3H)。



实例57

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0432] 将5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(5mg,0.008mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(5.9mg,0.035mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(300μL)中。添加1-甲基咪唑(5.6μL,0.07mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.8mg,0.035mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:86%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/14%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(5.2mg,0.007mmol,82%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{33}F_4N_8O_3$的计算值[M+H]$^+$725.3;实测值725.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.19(br s,1H),9.10(s,1H),8.89(d,J=4.8Hz,2H),7.97(dd,J=9.2,5.7Hz,1H),7.50-7.43(m,2H),7.39(d,J=2.1Hz,1H),7.19(s,1H),6.63-6.63(m,1H),6.63(d,J=35.0Hz,1H),5.28(d,J=54.2Hz,1H),4.20-3.99(m,9H),3.97(s,1H),3.13-3.05(m,2H),3.04-2.99(m,1H),2.87-2.76(m,1H),2.15-2.09(m,1H),2.08-2.05(m,1H),2.04-1.98(m,1H),1.87-1.73(m,3H)。

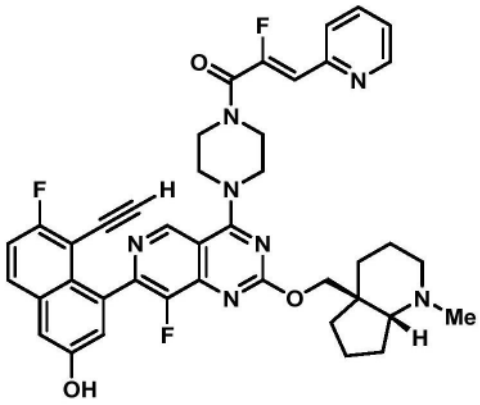


实例58

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-

3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0433] 将5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(40mg,0.068mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(47mg,0.27mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.4mL)中。添加1-甲基咪唑(44μL,0.55mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(77mg,0.027mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:82%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/18%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(29.4mg,0.04mmol,58%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{37}F_3N_7O_3S$的计算值[M+H]$^+$740.3;实测值740.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.17(br s,1H),9.11(s,1H),8.03-7.94(m,3H),7.46(t,J=9.1Hz,1H),7.40(d,J=2.5Hz,1H),7.20(d,J=2.2Hz,1H),7.11(d,J=37.6Hz,1H),4.54-4.44(m,1H),4.22-4.07(m,5H),4.02-3.82(m,5H),3.27-3.10(m,2H),2.41-2.10(m,3H),1.89-1.82(m,1H),1.77-1.19(m,10H)。

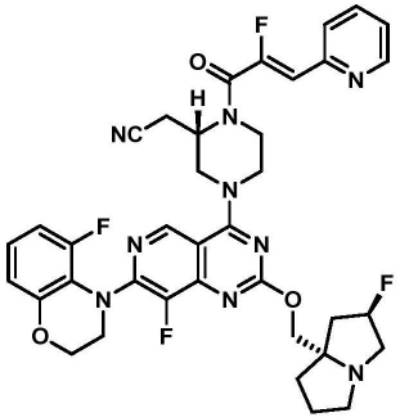


实例59

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0434] 将5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(40mg,0.068mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(46mg,0.27mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.4mL)中。添加1-甲基咪唑(44μL,0.55mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(77mg,0.027mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵的饱和水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:82%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/18%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(29.6mg,0.04mmol,58%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{39}F_3N_7O_3$的计算值[M+H]$^+$734.3;实测值734.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.17(br s,1H),9.12(s,1H),8.67-8.63(m,1H),7.98(dd,J=9.1,6.0Hz,1H),7.92-7.87(m,1H),7.79(d,J=7.9Hz,1H),7.46(t,J=9.0Hz,1H),7.41-7.36(m,2H),7.20(d,J=2.4Hz,1H),6.66

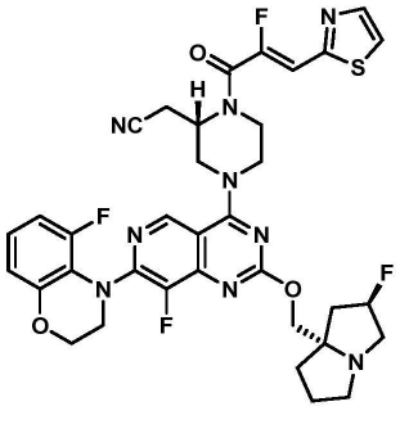
(d,J＝38.8Hz,1H),4.67-4.33(m,1H),4.25-4.05(m,5H),4.02-3.79(m,5H),3.58-3.39(m,4H),2.40-2.12(m,1H),1.88-1.33(m,10H)。



实例60

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

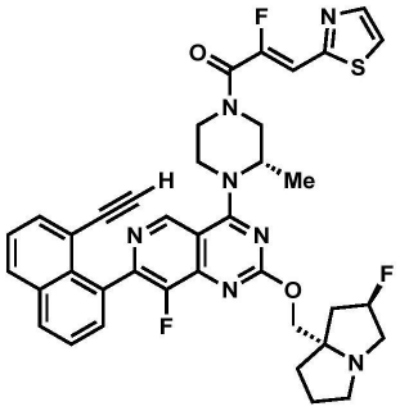
[0435] 将2-((S)-4-(8-氟-7-(5-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(5mg,8.6μmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(2.9mg,0.017mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.5mL)中。添加1-甲基咪唑(7μL,0.086mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.8mg,0.017mmol)。将反应混合物搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:71%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/29%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以提供期望产物(1.8mg,2μmol,29%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{36}F_4N_9O_3$的计算值$[M+H]^+$730.3;实测值730.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.87(s,1H),8.65(br d,J＝3.7Hz,1H),7.92-7.86(m,1H),7.78(br d,J＝8.4Hz,1H),7.40-7.35(m,1H),7.03-6.97(m,1H),6.78(br d,J＝8.2Hz,1H),6.76-6.70(m,1H),6.64(d,J＝37.8Hz,1H),5.27(d,J＝54.6Hz,1H),4.93-4.77(m,1H),4.47-4.40(m,1H),4.38-4.31(m,1H),4.30-4.23(m,1H),4.22-4.16(m,1H),4.15-3.87(m,6H),3.79-3.54(m,4H),3.13-3.01(m,3H),2.88-2.79(m,1H),2.13-1.98(m,3H),1.87-1.76(m,3H)。



实例61

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0436] 将2-((S)-4-(8-氟-7-(5-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(5mg,8.6μmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(3.0mg,0.017mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.5mL)中。添加1-甲基咪唑(7μL,0.086mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.8mg,0.017mmol)。将反应混合物搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:70%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/30%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(2.3mg,3μmol,36%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{34}F_4N_9O_3S$的计算值$[M+H]^+$736.2;实测值736.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.87(s,1H),8.04-7.99(m,J=6.2Hz,2H),7.08(d,J=37.2Hz,1H),7.03-6.97(m,1H),6.80-6.71(m,2H),5.27(d,J=54.0Hz,1H),4.92-4.82(m,1H),4.43(br d,J=14.0Hz,1H),4.39-4.30(m,1H),4.29-4.23(m,1H),4.22-4.17(m,1H),4.15-4.10(m,2H),4.07-4.02(m,2H),4.02-3.97(m,1H),3.97-3.91(m,2H),3.78-3.60(m,3H),3.13-3.03(m,3H),2.87-2.77(m,1H),2.12-1.99(m,3H),1.85-1.78(m,3H)。

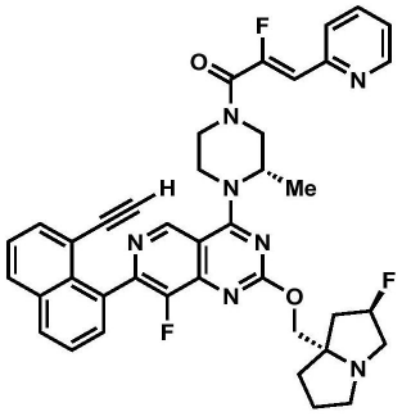


实例62

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0437] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(25mg,0.045mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(23mg,0.14mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(22μL,0.27mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(38mg,0.14mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:72%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/28%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(17mg,0.024mmol,52%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{35}F_3N_7O_2S$的计算值$[M+H]^+$710.3;实测值710.1;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.10-9.01(m,1H),8.19-8.10

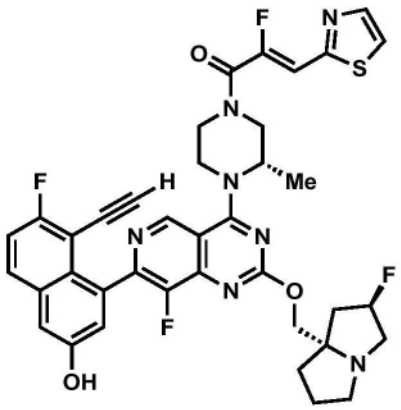
(m,2H),8.07-7.95(m,2H),7.77-7.66(m,2H),7.65-7.55(m,2H),7.09(d,J＝37.5Hz,1H),5.27(d,J＝53.9Hz,1H),5.09-4.84(m,1H),4.52-4.31(m,1H),4.25-3.91(m,5H),3.85-3.67(m,3H),3.12-2.99(m,2H),2.88-2.77(m,2H),2.15-1.97(m,3H),1.87-1.75(m,3H),1.52-1.39(m,3H)。



实例63

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

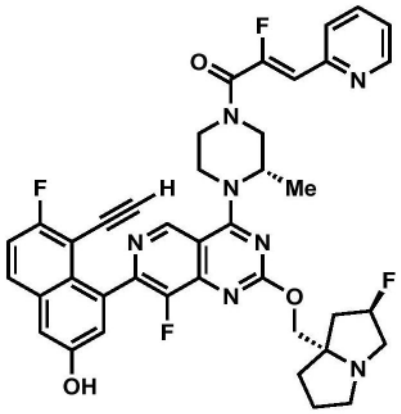
[0438] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(25mg,0.045mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(22mg,0.14mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(22μL,0.27mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(38mg,0.14mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:73%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/27%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(20.4mg,0.029mmol,64%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{37}F_3N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$704.3;实测值704.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.13-8.95(m,1H),8.70-8.58(m,1H),8.24-8.09(m,2H),7.96-7.85(m,1H),7.83-7.76(m,1H),7.74-7.68(m,2H),7.64-7.54(m,2H),7.38(dd,J＝7.7,5.0Hz,1H),6.63(d,J＝38.3Hz,1H),5.27(d,J＝53.6Hz,1H),5.09-4.83(m,1H),4.53-4.31(m,1H),4.28-3.93(m,5H),3.83-3.64(m,3H),3.12-3.01(m,3H),2.87-2.77(m,1H),2.19-1.94(m,3H),1.87-1.73(m,3H),1.53-1.38(m,3H)。



实例64

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0439] 将5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(25mg,0.042mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(22mg,0.127mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(20μL,0.26mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(36mg,0.127mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:77%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/23%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(17.4mg,0.023mmol,55%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{34}F_4N_7O_3S$的计算值$[M+H]^+$744.2;实测值744.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.11-9.00(m,1H),8.06-7.94(m,3H),7.49-7.38(m,2H),7.22-7.17(m,1H),7.15-7.02(m,1H),5.27(d,J=54.1Hz,1H),5.10-4.82(m,1H),4.51-4.31(m,1H),4.26-3.78(m,8H),3.13-3.01(m,4H),2.88-2.78(m,1H),2.17-1.95(m,3H),1.87-1.71(m,3H),1.51-1.37(m,3H)。

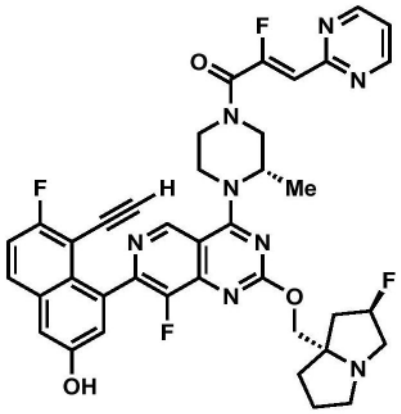


实例65

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0440] 将5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)

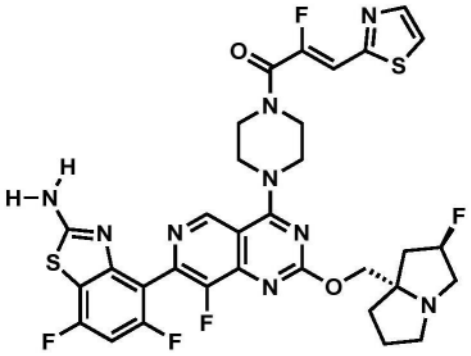
甲氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(25mg,0.042mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(21mg,0.127mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(20μL,0.26mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(36mg,0.127mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:77%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/23%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(17.1mg,0.023mmol,54%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{36}F_4N_7O_3$的计算值[M+H]$^+$738.3;实测值738.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.10-8.99(m,1H),8.68-8.61(m,1H),8.03-7.95(m,1H),7.92-7.85(m,1H),7.85-7.76(m,1H),7.50-7.44(m,1H),7.42-7.33(m,2H),7.24-7.14(m,1H),6.63(d,J=38.6Hz,1H),5.27(d,J=55.0Hz,1H),5.08-4.81(m,1H),4.52-4.32(m,1H),4.27-3.76(m,6H),3.14-2.98(m,4H),2.86-2.78(m,1H),2.15-1.95(m,3H),1.87-1.73(m,3H),1.50-1.38(m,3H)。



实例66

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

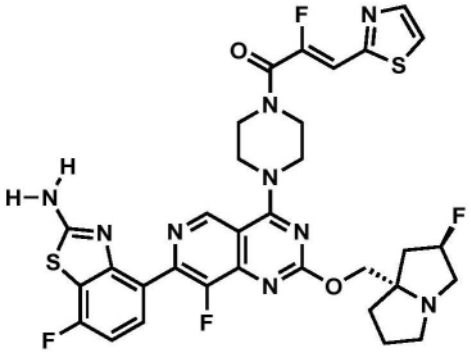
[0441] 将5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(25mg,0.042mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(21mg,0.127mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(20μL,0.26mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(36mg,0.127mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:78%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/22%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(3.8mg,0.005mmol,12%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{35}F_4N_8O_3$的计算值[M+H]$^+$739.3;实测值739.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.12-9.00(m,1H),8.89(d,J=4.9Hz,2H),8.03-7.93(m,1H),7.51-7.38(m,3H),7.25-7.16(m,1H),6.60(d,J=35.2Hz,1H),5.27(d,J=53.6Hz,1H),5.11-4.86(m,1H),4.51-4.31(m,1H),4.19-4.01(m,3H),4.00-3.87(m,2H),3.85-3.73(m,1H),3.14-3.00(m,4H),2.86-2.79(m,1H),2.15-1.95(m,3H),1.87-1.72(m,3H),1.52-1.35(m,3H)。



实例67

(Z)-1-(4-(7-(2-氨基-5,7-二氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0442] 将(5,7-二氟-4-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(16mg,0.019mmol)溶解于DCM(200μL)和TFA(200μL)中。将反应混合物在室温下搅拌4h,并且通过制备型HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:78%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/22%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(4.2mg,0.005mmol,29%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{29}F_5N_9O_2S_2$的计算值$[M+H]^+$ 730.2;实测值730.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.18(s,1H),8.07(br s,2H),8.03-7.97(m,2H),7.15(t,J=9.9Hz,1H),7.10(d,J=37.5Hz,1H),5.28(d,J=54.8Hz,1H),4.22-4.03(m,6H),4.01-3.81(m,4H),3.13-3.01(m,3H),2.86-2.79(m,1H),2.15-1.95(m,3H),1.87-1.73(m,3H)。

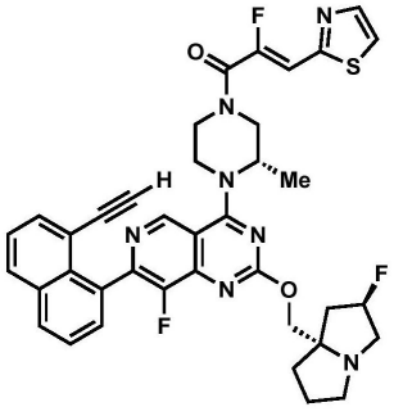


实例68

(Z)-1-(4-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0443] 将(7-氟-4-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(26mg,0.032mmol)溶解于DCM(300μL)和TFA(300μL)中。将反应混合物在室温下搅拌4h,并且通过制备型HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗

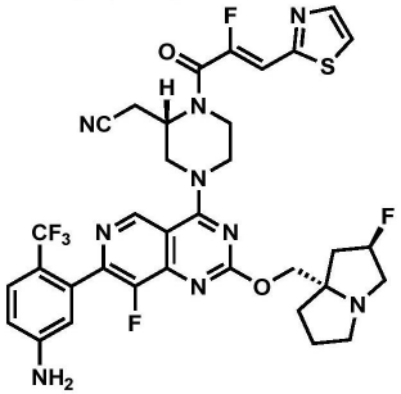
粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/21%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供作为双TFA盐的期望产物(27mg,0.029mmol,90%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{30}F_4N_9O_2S_2$的计算值$[M+H]^+$712.2;实测值712.2。



实例69

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

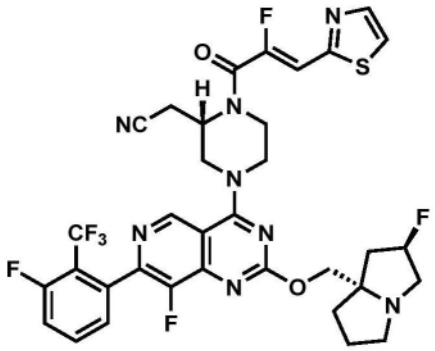
[0444] 将7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(20mg,0.035mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(18mg,0.11mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(700μL)中。添加1-甲基咪唑(17μL,0.35mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(29mg,0.11mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:70%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/30%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(9mg,0.012mmol,35%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{34}F_4N_7O_2S$的计算值$[M+H]^+$728.2;实测值728.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.12-9.00(m,1H),8.31-8.16(m,2H),8.07-7.94(m,2H),7.75-7.57(m,3H),7.17-7.01(m,1H),5.37-5.18(m,1H),5.09-4.82(m,1H),4.49-3.73(m,9H),3.13-2.98(m,3H),2.88-2.79(m,1H),2.17-1.95(m,3H),1.86-1.78(m,3H),1.54-1.36(m,3H)。



实例70

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0445] 将2-((S)-4-(7-(5-氨基-2-(三氟甲基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.017mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(3mg,0.017mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(7μL,0.085mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5mg,0.017mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:78%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/22%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(12mg,0.016mmol,94%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{32}F_6N_9O_2S$的计算值[M+H]$^+$744.2;实测值744.4;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.14(s,1H),8.07-7.97(m,2H),7.48(d,J=8.6Hz,1H),7.10(d,J=38.1Hz,1H),6.76(br d,J=7.9Hz,1H),6.58-6.54(m,1H),6.00(br s,2H),5.28(d,J=54.5Hz,1H),4.94-4.84(m,1H),4.55-4.49(m,1H),4.46-4.40(m,1H),4.16(br d,J=10.2Hz,1H),4.08(br d,J=10.2Hz,1H),3.84-3.79(m,4H),3.13-3.01(m,5H),2.85-2.80(m,1H),2.15-1.97(m,3H),1.87-1.75(m,3H)。

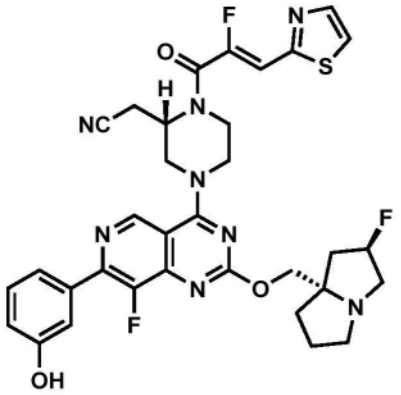


实例71

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0446] 将2-((S)-4-(8-氟-7-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.017mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(9mg,0.051mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(7μL,0.085mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(14mg,0.051mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:70%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/30%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(8.9mg,0.012mmol,70%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{30}F_7N_8O_2S$的计算值[M+H]$^+$744.2;实测值744.4;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.19(s,1H),8.07-7.99(m,2H),7.93-7.87(m,1H),7.73-7.67(m,1H),7.43(d,J=7.6Hz,

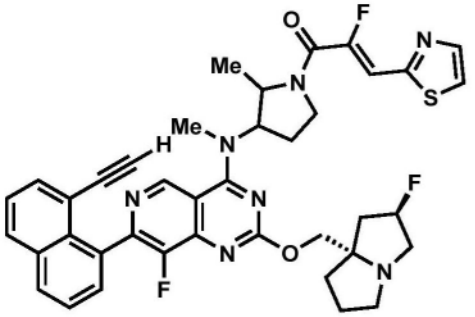
1H),7.10(d,J＝37.4Hz,1H),5.28(d,J＝53.4Hz,1H),4.93-4.83(m,1H),4.56-4.50(m,1H),4.48-4.40(m,1H),4.18-4.14(m,1H),4.08(d,J＝10.2Hz,1H),3.87-3.61(m,4H),3.12-3.01(m,5H),2.87-2.79(m,1H),2.15-1.96(m,3H),1.87-1.75(m,3H)。



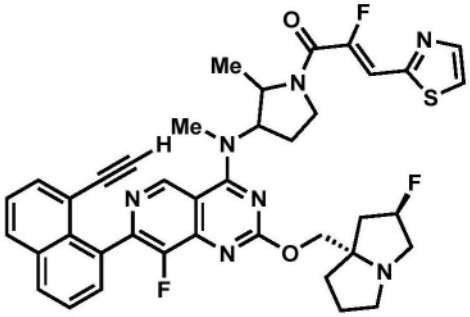
实例72

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羟基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

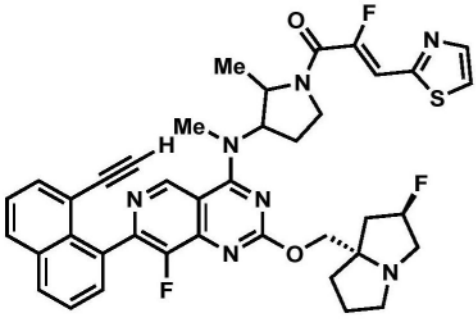
[0447] 将2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羟基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.019mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(10mg,0.058mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(7.6μL,0.096mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(16mg,0.058mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:83%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/17%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(4.2mg,6.12μmol,32%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{32}F_3N_8O_3S$的计算值$[M+H]^+$677.2;实测值677.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.20(s,1H),8.10-7.97(m,2H),7.51-7.45(m,2H),7.36(t,J＝8.1Hz,1H),7.11(d,J＝37.9Hz,1H),6.95-6.88(m,1H),5.29(d,J＝54.4Hz,1H),4.95-4.85(m,1H),4.55-4.48(m,1H),4.47-4.40(m,1H),4.18(d,J＝10.4Hz,1H),4.10(d,J＝10.3Hz,1H),3.87-3.67(m,4H),3.13-3.02(m,5H),2.90-2.81(m,1H),2.18-1.98(m,3H),1.88-1.77(m,3H)。



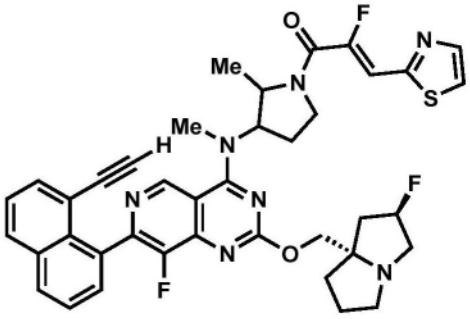
实例73，反式-异构体1



实例73，反式-异构体2



实例73，顺式-异构体1



实例73，顺式-异构体2

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0448] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-(2-甲基吡咯烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(95mg,0.167mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(58mg,0.334mmol)作为固体合并,并且溶解于MeCN(800μL)中。添加1-甲基咪唑(40μL,0.5mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(94mg,0.334mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:83%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/17%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供两种分离物:作为顺式异构体的混合物的第一种(70.3mg,0.097mmol,58%收率)和作为反式异构体的混合物的第二种(7.3mg,0.010mmol,6.0%收率)。

[0449] 将反式异构体的混合物通过制备型SFC(柱:Chiralcel OD-H,30mm x 250mm,5μm颗粒;流速:100mL/min;柱温:40℃;等度:60%CO_2:具有20mM氨的40% MeOH)进一步纯化以提供两种标题反式异构体。

[0450] 反式异构体1(第一洗脱):1.8mg,0.002mmol,45%回收率;LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{37}F_3N_7O_2S$的计算值$[M+H]^+$724.3;实测值724.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.28-9.14(m,1H),8.19-8.10(m,2H),8.04-7.96(m,2H),7.75-7.67(m,2H),7.63-7.53(m,2H),7.19(d,J=36.9Hz,1H),5.34(d,J=54.0Hz,1H),5.18-5.03(m,1H),4.43-3.92(m,3H),3.90(s,1H),3.80-3.72(m,1H),3.45(s,3H),3.19-3.01(m,4H),2.87-2.78(m,1H),2.46-2.25(m,2H),2.16-1.98(m,3H),1.91-1.74(m,3H),1.47-1.35(m,3H)。

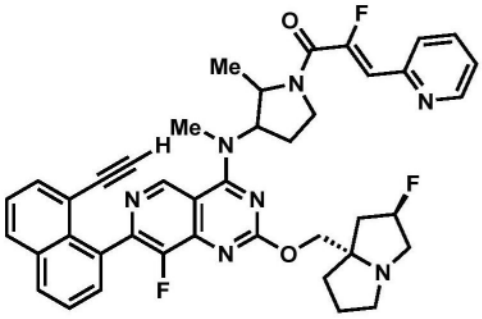
[0451] 反式异构体2(第二洗脱):1.2mg,0.0015mmol,32%回收率;LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{37}F_3N_7O_2S$的计算值$[M+H]^+$724.3;实测值724.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.25-9.17(m,

1H),8.18-8.10(m,2H),8.04-7.98(m,2H),7.74-7.67(m,2H),7.62-7.54(m,2H),7.19(d,J＝36.8Hz,1H),5.26(d,J＝54.5Hz,1H),5.19-5.04(m,1H),4.41-4.03(m,3H),3.90(s,1H),3.79-3.72(m,1H),3.45(s,3H),3.19-3.01(m,4H),2.86-2.78(m,1H),2.46-2.24(m,2H),2.18-1.97(m,3H),1.90-1.75(m,3H),1.48-1.36(m,3H)。

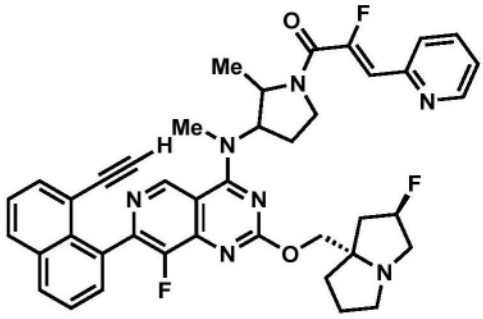
[0452] 将顺式异构体的混合物通过制备型SFC(柱:Chiralcel OD-H,30mm x 250mm,5μm颗粒;流速:100mL/min;柱温:40℃;等度:80％CO_2:具有20mM氨的20％ MeOH)进一步纯化以提供两种标题顺式异构体。

[0453] 顺式异构体1(第一洗脱):19.8mg,0.027mmol,56％回收率;LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{37}F_3N_7O_2S$的计算值$[M+H]^+$724.3;实测值724.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.26(s,1H),8.18-8.12(m,2H),8.04-8.00(m,2H),7.75-7.65(m,2H),7.65-7.55(m,2H),7.22(d,J＝36.8Hz,1H),5.39-4.79(m,3H),4.69-4.55(m,2H),4.23-4.03(m,2H),3.98-3.83(m,2H),3.62(br s,3H),3.12-2.96(m,3H),2.67-2.55(m,1H),2.42-2.33(m,1H),2.18-1.91(m,3H),1.85-1.68(m,3H),1.50-1.35(m,3H)。

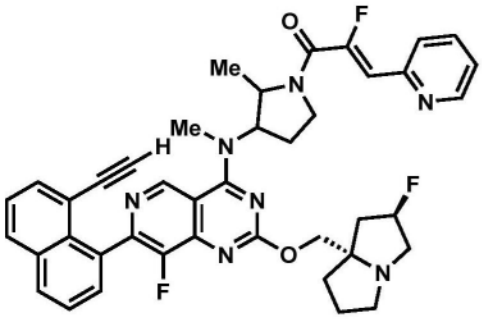
[0454] 顺式异构体2(第二洗脱):10.9mg,0.015mmol,31％回收率。;LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{37}F_3N_7O_2S$的计算值$[M+H]^+$724.3;实测值724.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.26(s,1H),8.17-8.12(m,2H),8.04-7.98(m,2H),7.74-7.67(m,2H),7.63-7.55(m,2H),7.22(d,J＝36.6Hz,1H),5.35-4.79(m,3H),4.70-4.45(m,2H),4.20-4.01(m,2H),4.01-3.87(m,2H),3.62(br s,3H),3.15-2.72(m,3H),2.66-2.54(m,1H),2.42-2.33(m,1H),2.18-1.92(m,3H),1.8501.68(m,3H)。



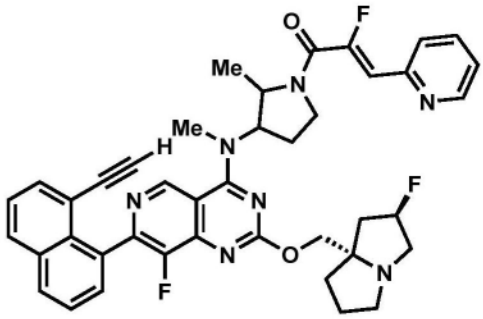
实例74 顺式-异构体1



实例74 顺式-异构体2



实例74 反式-异构体1



实例74 反式-异构体2

(Z)-1-(3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0455] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-

基)甲氧基)-N-甲基-N-(2-甲基吡咯烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(95mg,0.167mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(56mg,0.334mmol)作为固体合并,并且溶解于MeCN(800μL)中。添加1-甲基咪唑(40μL,0.5mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(94mg,0.334mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:75%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/25%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供两种分离物:作为顺式异构体的混合物的第一种(98.6mg,0.137mmol,82%收率)和作为反式异构体的混合物的第二种(12.1mg,0.017mmol,10%收率)。

[0456] 将顺式异构体的混合物通过制备型SFC(柱:Chiralpak IH,21mm x 250mm,5μm颗粒;流速:75mL/min;柱温:40℃;等度:80% CO_2:具有20mM氨的20% MeOH)进一步纯化以提供两种标题顺式异构体。

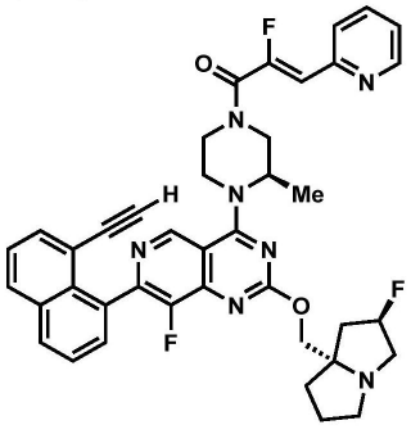
[0457] 顺式异构体1(第一洗脱):35.3mg,0.048mmol,71%回收率;LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{39}F_3N_7O_2$的计算值[M+H]$^+$718.3;实测值718.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.27-9.22(m,1H),8.64(br d,J=4.7Hz,1H),8.14(dd,J=10.9,8.8Hz,2H),7.93-7.84(m,1H),7.77(br d,J=7.2Hz,1H),7.74-7.67(m,2H),7.62-7.54(m,2H),7.41-7.35(m,1H),6.81(d,J=37.8Hz,1H),5.47-4.77(m,3H),4.26-3.94(m,3H),3.91-3.73(m,2H),3.61(br d,J=4.6Hz,3H),3.20-2.79(m,4H),2.43-2.31(m,1H),2.17-1.59(m,7H),1.22-1.07(m,3H)。

[0458] 顺式异构体2(第二洗脱):38.3mg,0.051mmol,75%回收率;LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{39}F_3N_7O_2$的计算值[M+H]$^+$718.3;实测值718.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.25-9.17(m,1H),8.18-8.10(m,2H),8.04-7.98(m,2H),7.74-7.67(m,2H),7.62-7.54(m,2H),7.19(d,J=36.8Hz,1H),5.26(d,J=54.5Hz,1H),5.19-5.04(m,1H),4.41-4.03(m,3H),3.90(s,1H),3.79-3.72(m,1H),3.45(s,3H),3.19-3.01(m,4H),2.86-2.78(m,1H),2.46-2.24(m,2H),2.18-1.97(m,3H),1.90-1.75(m,3H),1.48-1.36(m,3H)。

[0459] 将反式异构体的混合物通过制备型SFC(柱:Chiralcel OD-H,30mm x 250mm,5μm颗粒;流速:100mL/min;柱温:40℃;等度:80%CO_2:具有20mM氨的20% MeOH)进一步纯化以提供两种标题反式异构体。

[0460] 反式异构体1(第一洗脱):3.9mg,0.0056mmol,63%回收率;LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{39}F_3N_7O_2$的计算值[M+H]$^+$718.3;实测值718.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.32-9.15(m,1H),8.71-8.58(m,1H),8.15(dd,J=11.3,8.4Hz,2H),7.94-7.85(m,1H),7.83-7.77(m,1H),7.75-7.67(m,2H),7.64-7.53(m,2H),7.44-7.34(m,1H),6.80(d,J=37.9Hz,1H),5.47-5.24(m,1H),5.21-5.07(m,1H),4.43-4.00(m,4H),3.97-3.83(m,2H),3.83-3.73(m,1H),3.46(s,3H),3.20-2.83(m,3H),2.43-2.03(m,5H),1.94-1.81(m,3H),1.50-1.42(m,3H)。

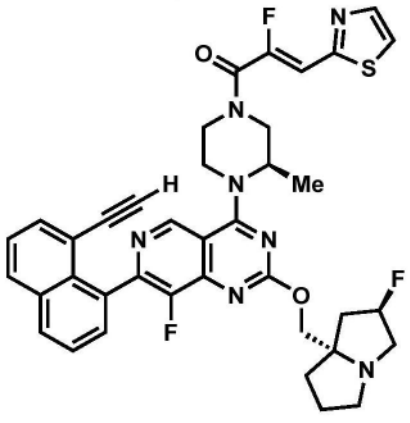
[0461] 反式异构体2(第二洗脱):3.3mg,0.0049mmol,54%回收率;LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{39}F_3N_7O_2$的计算值[M+H]$^+$718.3;实测值718.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.30-9.18(m,1H),8.65(br d,J=4.1Hz,1H),8.19-8.10(m,2H),7.94-7.86(m,1H),7.83-7.78(m,1H),7.76-7.68(m,2H),7.63-7.54(m,2H),7.40-7.31(m,1H),6.80(d,J=37.5Hz,1H),5.35(d,J=50.7Hz,1H),5.21-5.05(m,1H),4.42-4.01(m,3H),3.97-3.85(m,3H),3.46(s,3H),3.24-3.02(m,2H),3.01-2.84(m,1H),2.16(br s,6H),2.00-1.84(m,3H),1.49-1.42(m,3H)。



实例75

(Z)-1-((3R)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0462] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((R)-2-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(7.5mg,0.014mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(6.8mg,0.041mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(6.5μL,0.081mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11mg,0.041mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/21%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(2.6mg,0.004mmol,27%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{37}F_3N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$704.3;实测值704.4;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.09-9.01(m,1H),8.68-8.62(m,1H),8.15(dd,J=11.8,8.5Hz,2H),7.92-7.86(m,1H),7.79(d,J=7.9Hz,1H),7.75-7.68(m,2H),7.63-7.54(m,2H),7.38(dd,J=6.8,4.9Hz,1H),6.63(d,J=38.6Hz,1H),5.27(d,J=53.9Hz,1H),5.09-4.83(m,1H),4.50-4.31(m,1H),4.26-4.03(m,4H),3.95-3.80(m,2H),3.74-3.69(m,1H),3.10-3.02(m,4H),2.87-2.79(m,1H),2.16-1.96(m,3H),1.84-1.73(m,3H),1.51-1.38(m,3H)。

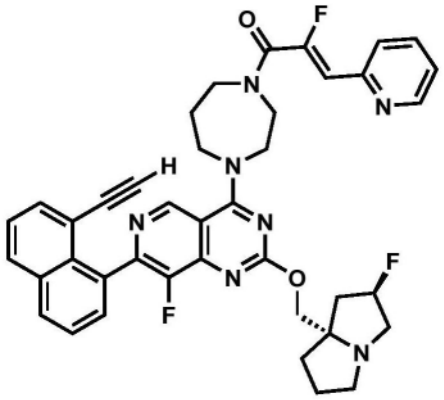


实例76

(Z)-1-((3R)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯

里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0463] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((R)-2-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(7.5mg,0.014mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(7.0mg,0.041mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(6.5μL,0.081mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11mg,0.041mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:75%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/25%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(3.2mg,0.005mmol,33%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{35}F_3N_7O_2S$的计算值$[M+H]^+$710.3;实测值710.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.10-8.99(m,1H),8.23-8.11(m,2H),8.05-7.95(m,2H),7.77-7.67(m,2H),7.64-7.54(m,2H),7.16-7.03(m,1H),5.39-5.19(m,1H),5.08-4.81(m,1H),4.50-4.32(m,1H),4.26-4.01(m,4H),3.99-3.91(m,1H),3.85-3.78(m,1H),3.73-3.67(m,1H),3.12-3.00(m,4H),2.87-2.79(m,1H),2.13-1.97(m,3H),1.87-1.75(m,3H),1.51-1.39(m,3H)。

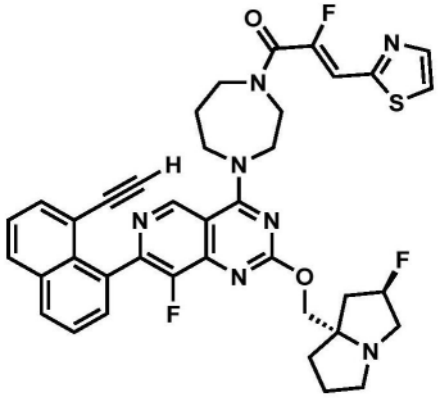


实例77

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0464] 将4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(6mg,0.011mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(5.4mg,0.032mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(5.2μL,0.065mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.1mg,0.032mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(4.1mg,0.006mmol,54%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{37}F_3N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$704.3;实测值704.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.21-9.06(m,1H),8.66-8.54(m,1H),8.14(t,J=9.2Hz,2H),7.90-7.80(m,1H),7.76-7.67(m,3H),7.66-7.52(m,2H),7.35(dd,J=7.3,4.8Hz,1H),6.51-6.27(m,1H),5.35-5.07(m,1H),4.43-3.99

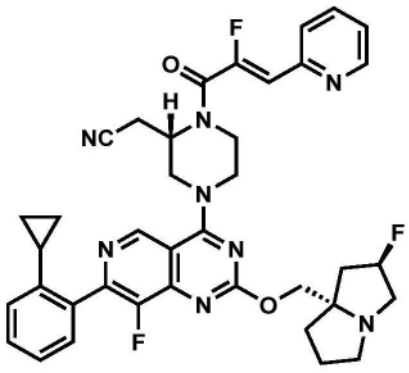
(m,7H),3.93-3.85(m,1H),3.77-3.61(m,2H),3.11-2.96(m,4H),2.87-2.75(m,1H),2.31-1.93(m,4H),1.88-1.61(m,4H)。



实例78

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

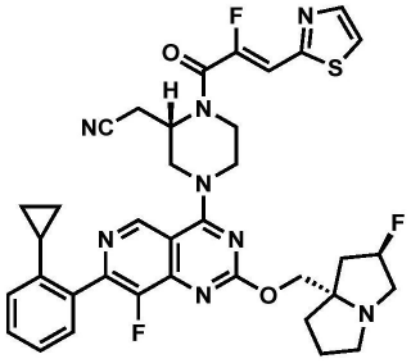
[0465] 将4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(6mg,0.011mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(5.6mg,0.032mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(5.2μL,0.065mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.1mg,0.032mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(2.2mg,0.003mmol,29%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{35}F_3N_7O_2S$的计算值$[M+H]^+$710.3;实测值710.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.26-9.01(m,1H),8.19(br d,J=1.8Hz,2H),8.02-7.94(m,2H),7.75-7.66(m,2H),7.65-7.53(m,2H),7.00-6.77(m,1H),5.36-5.12(m,1H),4.41-3.95(m,8H),3.89-3.83(m,1H),3.75-3.61(m,1H),3.11-2.94(m,4H),2.84-2.77(m,1H),2.29-1.91(m,4H),1.87-1.62(m,4H)。



实例79

2-((2S)-4-(7-(2-环丙基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0466] 将2-((2S)-4-(7-(2-环丙基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.018mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(9.2mg,0.055mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(600μL)中。添加1-甲基咪唑(8.8μL,0.11mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(15mg,0.055mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:74%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/26%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(9.5mg,0.014mmol,75%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{38}F_3N_8O_2$的计算值[M+H]$^+$695.3;实测值695.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.22(s,1H),8.69-8.62(m,1H),7.95-7.86(m,1H),7.80(d,J=8.2Hz,1H),7.44-7.36(m,2H),7.36-7.26(m,2H),7.04(d,J=7.6Hz,1H),6.66(d,J=39.0Hz,1H),5.28(d,J=54.8Hz,1H),4.99-4.85(m,1H),4.56-4.41(m,2H),4.16(d,J=10.4Hz,1H),4.08(d,J=10.4Hz,1H),4.24-4.01(m,1H),3.88-3.70(m,2H),3.19-3.16(m,1H),3.14-3.01(m,5H),2.87-2.80(m,1H),2.15-1.97(m,3H),1.88-1.72(m,4H),0.77(br d,J=8.3Hz,2H),0.63(br d,J=4.2Hz,2H)。

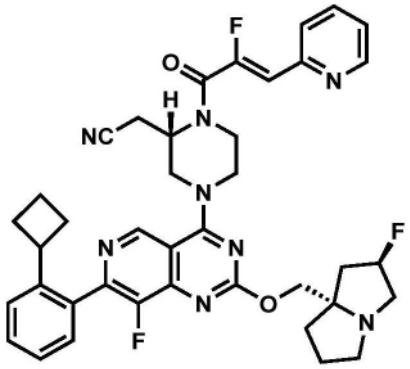


实例80

2-((2S)-4-(7-(2-环丙基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0467] 将2-((2S)-4-(7-(2-环丙基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.018mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(9.5mg,0.055mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(600μL)中。添加1-甲基咪唑(8.8μL,0.11mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(15mg,0.055mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:73%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/27%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(9.1mg,0.013mmol,71%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{36}F_3N_8O_2S$的计算值[M+H]$^+$701.3;实测值701.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.22(s,1H),8.06-7.99(m,2H),7.42-7.38(m,1H),7.35-7.26(m,2H),7.10(d,J=39.4Hz,1H),7.05-7.03(m,1H),5.28(d,J=54.2Hz,1H),4.96-4.84(m,1H),4.58-4.49(m,1H),4.48-4.39(m,1H),4.16(d,J=10.4Hz,1H),4.08(br d,J=10.4Hz,1H),4.24-4.04(m,1H),3.87-3.72(m,

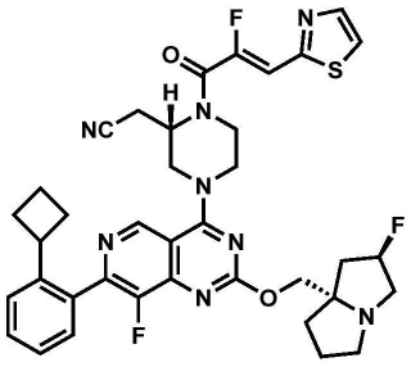
2H),3.18-3.17(m,1H),3.14-3.00(m,5H),2.86-2.80(m,1H),2.17-1.96(m,3H),1.88-1.74(m,4H),0.77(br d,J＝8.3Hz,2H),0.63(br d,J＝5.0Hz,2H)。



实例81

2-((2S)-4-(7-(2-环丁基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0468] 将2-((2S)-4-(7-(2-环丁基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.018mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(9.0mg,0.054mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(600μL)中。添加1-甲基咪唑(8.8μL,0.11mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(15mg,0.054mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:69％5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/31％95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100％95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(11.9mg,0.017mmol,94％收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{40}F_3N_8O_2$的计算值[M+H]$^+$709.3;实测值709.4;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.18(s,1H),8.65(br d,J＝3.7Hz,1H),7.92-7.88(m,1H),7.80(d,J＝7.9Hz,1H),7.52-7.46(m,2H),7.40-7.29(m,3H),6.66(d,J＝38.1Hz,1H),5.28(d,J＝55.0Hz,1H),4.98-4.83(m,1H),4.56-4.49(m,1H),4.48-4.40(m,1H),4.16(br d,J＝10.4Hz,1H),4.08(br d,J＝10.5Hz,1H),4.21-4.05(m,1H),3.87-3.71(m,2H),3.63-3.59(m,1H),3.14-3.00(m,5H),2.88-2.79(m,1H),2.18-1.92(m,7H),1.87-1.61(m,6H)。

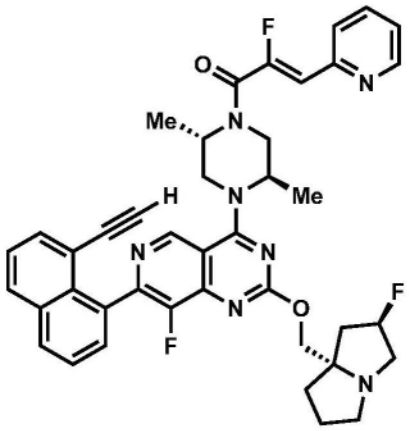


实例82

2-((2S)-4-(7-(2-环丁基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌

嗪-2-基)乙腈

[0469] 将2-((2S)-4-(7-(2-环丁基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.018mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(600μL)中。添加1-甲基咪唑(8.8μL,0.11mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(15mg,0.054mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:68%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/32%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(12mg,0.017mmol,94%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{38}F_3N_8O_2S$的计算值$[M+H]^+$715.3;实测值715.4;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.18(s,1H),8.02(dd,J=6.4,2.5Hz,2H),7.53-7.46(m,2H),7.38-7.29(m,2H),7.10(d,J=39.4Hz,1H),5.28(d,J=54.1Hz,1H),4.96-4.84(m,1H),4.52(br d,J=12.3Hz,1H),4.48-4.39(m,1H),4.16(d,J=10.4Hz,1H),4.08(br d,J=10.5Hz,1H),4.24-4.03(m,1H),3.86-3.74(m,2H),3.65-3.58(m,1H),3.14-3.02(m,5H),2.87-2.79(m,1H),2.17-1.92(m,7H),1.88-1.63(m,6H)。

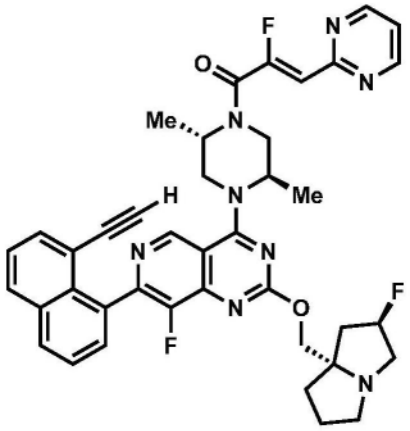


实例83

(Z)-1-((2S,5R)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0470] 将4-((2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(7.5mg,0.013mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(6.6mg,0.040mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(600μL)中。添加1-甲基咪唑(6.3μL,0.079mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11mg,0.040mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:69%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/31%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(2.3mg,0.003mmol,24%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{39}F_3N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$718.3;实测值718.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.11-8.99(m,1H),8.69-8.61(m,1H),8.23-8.10(m,2H),7.96-7.86(m,1H),7.81-7.76(m,1H),7.76-7.67(m,2H),7.64-7.54(m,2H),7.41-7.35(m,1H),6.74-6.53(m,1H),5.28(d,J=54.5Hz,1H),

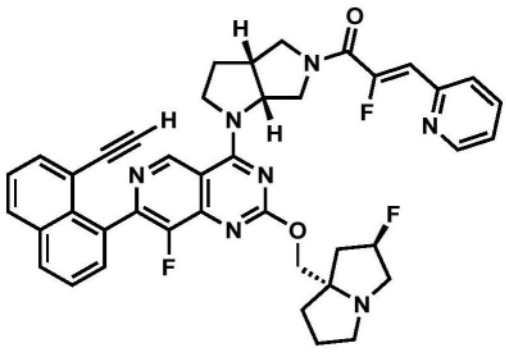
5.08-4.45(m,2H),4.44-4.33(m,1H),4.24-4.02(m,2H),3.97-3.80(m,3H),3.20-3.01(m,4H),2.89-2.78(m,1H),2.19-1.97(m,3H),1.88-1.74(m,3H),1.51-1.25(m,6H)。



实例84

(Z)-1-((3R)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0471] 将4-((2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(7.5mg,0.013mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(6.7mg,0.040mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(600μL)中。添加1-甲基咪唑(6.3μL,0.079mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11mg,0.040mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:76%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/24%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(2.5mg,0.003mmol,26%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{38}F_3N_8O_2$的计算值[M+H]$^+$719.3;实测值719.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.12-8.99(m,1H),8.89(d,J=4.7Hz,2H),8.21-8.10(m,2H),7.76-7.68(m,2H),7.65-7.55(m,2H),7.45(t,J=4.8Hz,1H),6.71-6.49(m,1H),5.28(d,J=53.6Hz,1H),5.09-4.81(m,1H),4.76-4.36(m,2H),4.16(br d,J=10.1Hz,1H),4.07(d,J=10.2Hz,1H),3.99-3.91(m,1H),3.89-3.72(m,2H),3.03(br s,4H),2.83(br d,J=7.4Hz,1H),2.18-1.97(m,3H),1.87-1.74(m,3H),1.49-1.25(m,6H)。

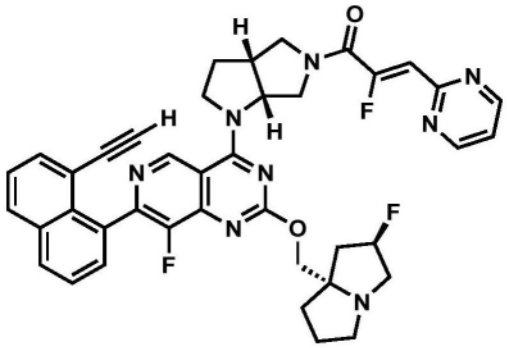


实例85

(Z)-1-((3aR,6aR)-1-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-

1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

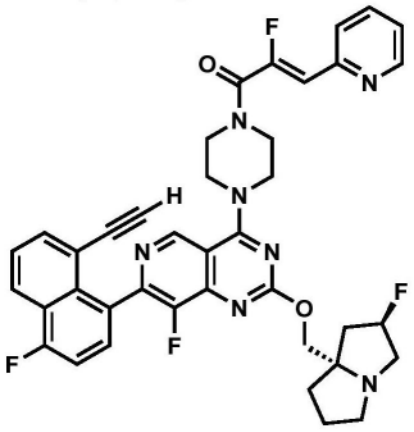
[0472] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(11mg,0.019mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(600μL)中。添加1-甲基咪唑(9.3μL,0.12mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(16mg,0.058mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:78%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/22%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(10.9mg,0.014mmol,72%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{37}F_3N_7O_2$的计算值[M+H]$^+$716.3;实测值716.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.29-9.17(m,1H),8.70-8.54(m,1H),8.14(br t,J=9.5Hz,2H),7.92-7.68(m,4H),7.60-7.32(m,3H),6.86-6.66(m,1H),5.39-5.14(m,1H),5.05-4.90(m,1H),4.53-4.26(m,1H),4.26-3.99(m,5H),3.93-3.63(m,3H),3.14-2.95(m,4H),2.90-2.75(m,1H),2.30-1.97(m,5H),1.85-1.62(m,3H)。



实例86

(Z)-1-((3aR,6aR)-1-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

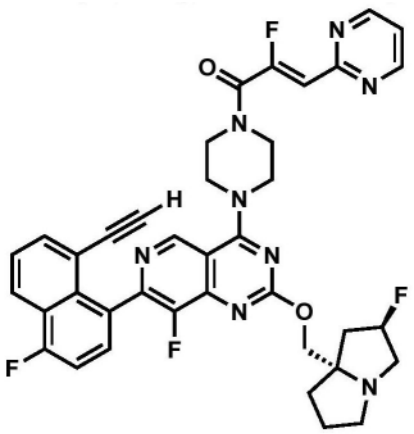
[0473] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(11mg,0.019mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(9.7mg,0.058mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(600μL)中。添加1-甲基咪唑(9.3μL,0.12mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(16mg,0.058mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/21%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(10.9mg,0.014mmol,72%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{36}F_3N_8O_2$的计算值[M+H]$^+$717.3;实测值717.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.27-9.17(m,1H),8.94-8.80(m,2H),8.14(br s,2H),7.75-7.65(m,2H),7.56(br s,2H),7.47-7.38(m,1H),6.84-6.61(m,1H),5.37-5.18(m,1H),5.04-4.93(m,1H),4.46-4.35(m,2H),4.20-4.00(m,5H),3.88-3.78(m,2H),3.14-2.95(m,4H),2.88-2.73(m,1H),2.30-2.00(m,5H),1.83-1.72(m,3H)。



实例87

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-4-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0474] 将7-(8-乙炔基-4-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(5mg,8.95μmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(4.5mg,0.027mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(4.3μL,0.054mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.5mg,0.027mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:71%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/29%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(4.6mg,6.50μmol,73%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{34}F_4N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$708.3;实测值708.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.12(s,1H),8.65(br d,J=4.2Hz,1H),8.26(br d,J=8.2Hz,1H),7.94-7.86(m,1H),7.85-7.77(m,2H),7.69(t,J=7.7Hz,1H),7.66-7.61(m,1H),7.59-7.53(m,1H),7.38(dd,J=7.1,5.2Hz,1H),6.66(d,J=39.0Hz,1H),5.28(d,J=54.8Hz,1H),4.20-3.86(m,9H),3.82(s,1H),3.13-3.01(m,4H),2.87-2.79(m,1H),2.15-1.96(m,3H),1.83-1.72(m,3H)。

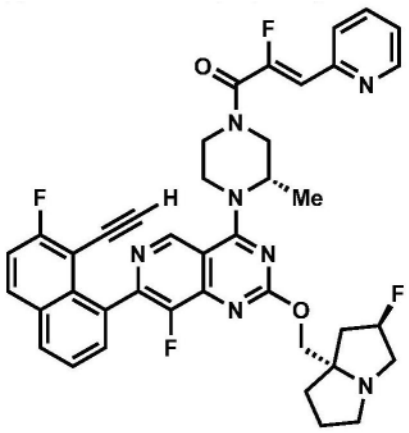


实例88

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-4-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-

2-烯-1-酮

[0475] 将7-(8-乙炔基-4-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(5mg,8.95μmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(4.5mg,0.027mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(40μL)中。添加1-甲基咪唑(4.3μL,0.054mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.5mg,0.027mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:75%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/25%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(4.3mg,6.0μmol,67%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{33}F_4N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$709.3;实测值709.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.11(s,1H),8.89(d,J=4.9Hz,2H),8.26(d,J=8.5Hz,1H),7.83(d,J=7.2Hz,1H),7.69(t,J=7.7Hz,1H),7.65-7.60(m,1H),7.56(br dd,J=9.8,8.7Hz,1H),7.44(t,J=4.9Hz,1H),6.63(d,J=34.9Hz,1H),5.28(d,J=54.3Hz,1H),4.19-3.83(m,10H),3.81(s,1H),3.14-3.01(m,3H),2.87-2.79(m,1H),2.17-1.94(m,3H),1.88-1.75(m,3H)。

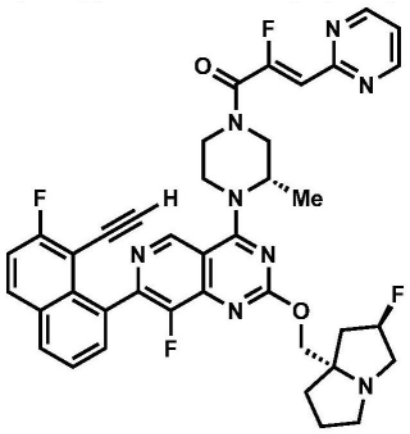


实例89

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0476] 将7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(9mg,0.016mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(7.9mg,0.047mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(700μL)中。添加1-甲基咪唑(7.5μL,0.094mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(13mg,0.047mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:71%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/29%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(6.1mg,8.4μmol,53%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{36}F_4N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$722.3;实测值722.4;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.12-9.00(m,1H),8.71-8.57(m,1H),8.31-8.16(m,2H),7.99-7.85(m,1H),7.84-7.76(m,1H),7.73-7.56(m,3H),7.42-7.33(m,1H),6.72-6.54(m,1H),5.27(d,J=53.7Hz,1H),5.10-4.84(m,1H),4.53-

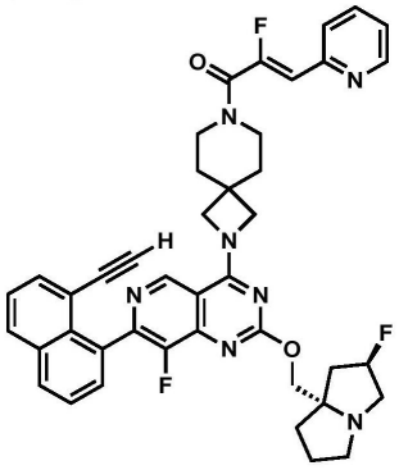
4.31(m,1H),4.26-3.99(m,7H),3.90(s,1H),3.13-3.00(m,3H),2.87-2.77(m,1H),2.19-1.94(m,3H),1.87-1.69(m,3H),1.53-1.35(m,3H)。



实例90

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

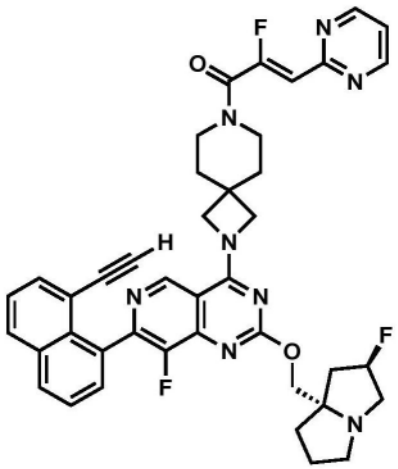
[0477] 将7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(9mg,0.016mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(7.9mg,0.047mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(700μL)中。添加1-甲基咪唑(7.5μL,0.094mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(13mg,0.047mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:76%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/24%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(5.6mg,7.7μmol,49%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{35}F_4N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$723.3;实测值723.4;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.12-9.01(m,1H),8.89(d,J=4.9Hz,2H),8.31-8.16(m,2H),7.73-7.57(m,3H),7.45(t,J=4.9Hz,1H),6.74-6.52(m,1H),5.28(d,J=54.2Hz,1H),5.10-4.86(m,1H),4.51-4.32(m,1H),4.21-4.01(m,5H),3.97-3.75(m,2H),3.13-2.99(m,4H),2.88-2.76(m,1H),2.20-1.95(m,3H),1.87-1.69(m,3H),1.52-1.38(m,3H)。



实例91

(Z)-1-(2-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

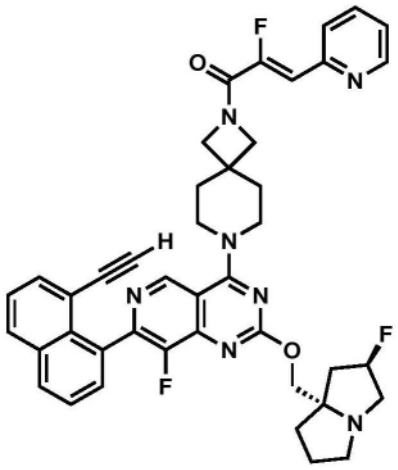
[0478] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(5mg,8.6μmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(4.3mg,0.026mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(4.1μL,0.052mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11mg,0.040mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:74%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/26%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(3.4mg,4.6μmol,54%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{42}H_{39}F_3N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$730.3;实测值730.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.96(s,1H),8.63(br d,J=4.8Hz,1H),8.18-8.11(m,2H),7.87(td,J=7.7,1.7Hz,1H),7.76(d,J=8.1Hz,1H),7.71(s,2H),7.59-7.52(m,2H),7.36(dd,J=6.7,4.9Hz,2H),6.51(d,J=39.2Hz,1H),5.35(d,J=53.9Hz,1H),4.74-4.58(m,2H),4.13(br s,4H),3.74-3.58(m,6H),3.01-2.91(m,1H),2.35-2.02(m,3H),1.97-1.81(m,8H)。



实例92

(Z)-1-(2-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0479] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(5mg,8.6μmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(4.3mg,0.026mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(4.1μL,0.052mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11mg,0.040mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:74%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/26%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(3.2mg,4.3μmol,50%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{38}F_3N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$731.3;实测值731.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.94(br s,1H),8.85-8.81(m,2H),8.20-8.05(m,2H),7.77-7.65(m,2H),7.62-7.52(m,2H),7.40(td,J=4.9,1.6Hz,1H),6.47(d,J=35.8Hz,1H),5.38(d,J=53.3Hz,1H),4.76-4.54(m,2H),4.37-4.17(m,4H),3.56-3.33(m,7H),3.09-2.92(m,1H),2.31-1.81(m,11H)。

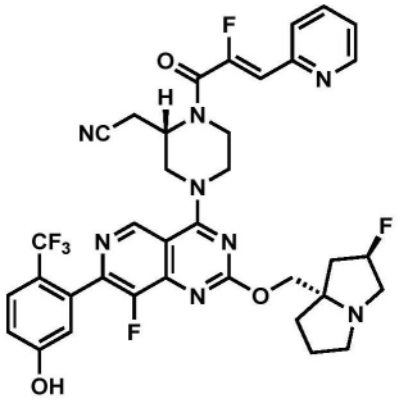


实例93

(Z)-1-(7-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0480] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(5mg,8.6μmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(4.1μL,0.052mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11mg,0.040mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:71%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/29%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(2.3mg,3.10μmol,36%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{42}H_{39}F_3N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$730.3;实测值730.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.02(s,1H),8.65(br d,J=4.7Hz,1H),8.14(dd,J=11.6,8.0Hz,2H),7.88(td,J=7.7,1.2Hz,1H),7.76(d,J=8.2Hz,1H),7.73-7.68(m,2H),7.64-7.54(m,2H),7.38(ddd,J

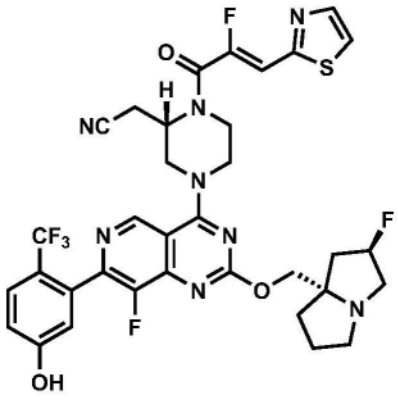
＝7.4,4.8,0.8Hz,1H),6.85(d,J＝37.5Hz,1H),5.35(d,J＝53.2Hz,1H),4.39-3.82(m,10H),3.21-3.10(m,3H),3.02-2.86(m,1H),2.31-1.81(m,11H)。



实例94

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-羟基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

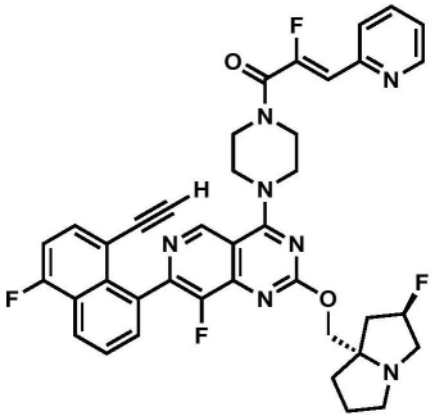
[0481] 将2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-羟基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(5mg,8.48μmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(4.2mg,0.025mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(3.5μL,0.042mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.1mg,0.025mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80％5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20％95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100％95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(1.9mg,2.5μmol,29％收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{31}F_6N_8O_3S$的计算值$[M+H]^+$739.2;实测值739.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.62(br s,1H),9.17(s,1H),8.65(br d,J＝4.5Hz,1H),7.90(td,J＝7.8,1.3Hz,1H),7.79(d,J＝8.2Hz,1H),7.71(d,J＝8.8Hz,1H),7.39(dd,J＝7.2,4.5Hz,1H),7.06(dd,J＝9.1,1.9Hz,1H),6.86(d,J＝2.1Hz,1H),6.66(d,J＝39.5Hz,1H),5.30(d,J＝56.2Hz,1H),4.99-4.81(m,1H),4.61-4.38(m,2H),4.27-4.04(m,3H),4.01-3.67(m,3H),3.21-3.05(m,5H),2.94-2.80(m,1H),2.23-1.99(m,3H),1.89-1.76(m,3H)。



实例95

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-羟基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0482] 将2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-羟基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(5mg,8.48μmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(4.4mg,0.025mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(3.5μL,0.042mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.1mg,0.025mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/21%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(1.8mg,2.303μmol,27%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{31}F_6N_8O_3S$的计算值[M+H]$^+$745.2;实测值745.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.63(br s,1H),9.18(s,1H),8.02(dd,J=6.9,2.7Hz,2H),7.71(d,J=8.8Hz,1H),7.10(d,J=39.0Hz,1H),7.09-7.04(m,1H),6.86(d,J=2.0Hz,1H),5.36(d,J=52.7Hz,1H),4.98-4.79(m,1H),4.61-4.38(m,2H),4.247-4.04(m,3H),3.89-3.69(m,3H),3.25-3.08(m,5H),3.02-2.90(m,1H),2.31-2.03(m,3H),2.00-1.92(m,1H),1.90-1.79(m,2H)。

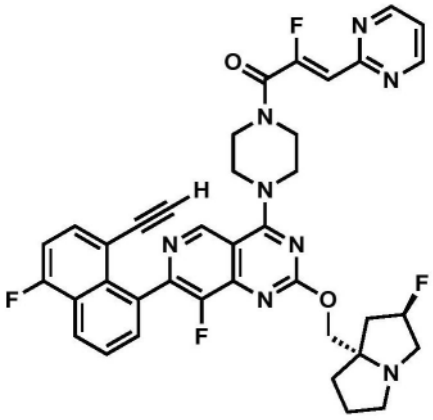


实例96

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-5-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0483] 将7-(8-乙炔基-5-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(7mg,0.013mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(600μL)中。添加1-甲基咪唑(6.0μL,0.075mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11mg,0.038mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:71%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/29%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(4.1mg,5.8μmol,46%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{34}F_4N_7O_2$的计算值[M+H]$^+$708.3;实测值708.6;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.14(s,1H),8.65(br d,J=5.1Hz,1H),8.32-8.26(m,1H),7.89(td,J=7.7,1.6Hz,1H),7.85-7.65(m,4H),7.48-7.42(m,1H),7.38(dd,J=7.1,5.1Hz,1H),6.66(d,J=38.8Hz,1H),5.32

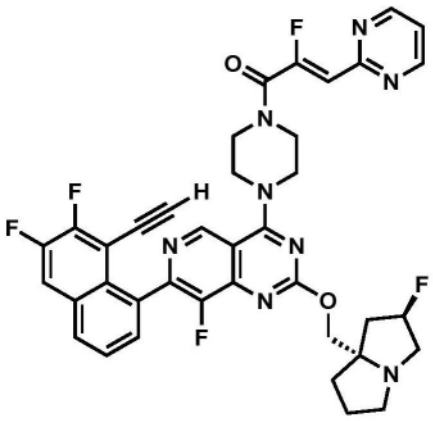
(d,J＝52.4Hz,1H),4.22-3.91(m,10H),3.71(s,1H),3.23-3.09(m,3H),3.00-2.83(m,1H),2.26-2.01(m,3H),1.89-1.75(m,3H)。



实例97

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-5-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

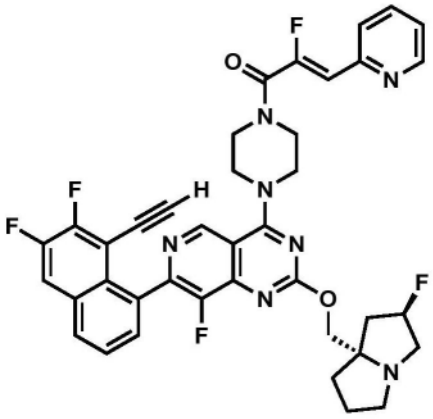
[0484] 将7-(8-乙炔基-5-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(7mg,0.013mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(6.3mg,0.038mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(600μL)中。添加1-甲基咪唑(6.0μL,0.075mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11mg,0.038mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/21%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(2.1mg,2.8μmol,22%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{33}F_4N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$709.3;实测值709.1;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.14(s,1H),8.89(d,J＝4.9Hz,2H),8.30(d,J＝8.7Hz,1H),7.83(dd,J＝8.3,7.6Hz,1H),7.77-7.71(m,2H),7.48-7.41(m,2H),6.64(d,J＝35.1Hz,1H),5.35(d,J＝54.1Hz,1H),4.31-3.93(m,9H),3.88-3.81(m,1H),3.70(s,1H),3.21-3.09(m,3H),2.99-2.88(m,1H),2.29-2.01(m,3H),1.97-1.81(m,3H)。



实例98

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-6,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0485] 将7-(8-乙炔基-6,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(5mg,8.67μmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(4.4mg,0.026mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(4.1μL,0.052mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.3mg,0.026mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/21%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(4.0mg,5.4μmol,62%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{32}F_5N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$727.3;实测值727.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.12(s,1H),8.89(d,J=4.9Hz,2H),8.30-8.23(m,1H),8.16(d,J=8.0Hz,1H),7.75(t,J=7.5Hz,1H),7.66(d,J=7.0Hz,1H),7.44(t,J=4.9Hz,1H),6.63(d,J=35.0Hz,1H),5.28(d,J=53.6Hz,1H),4.25(s,1H),4.20-3.85(m,10H),3.18-3.02(m,3H),2.88-2.78(m,1H),2.17-1.98(m,3H),1.94-1.69(m,3H)。

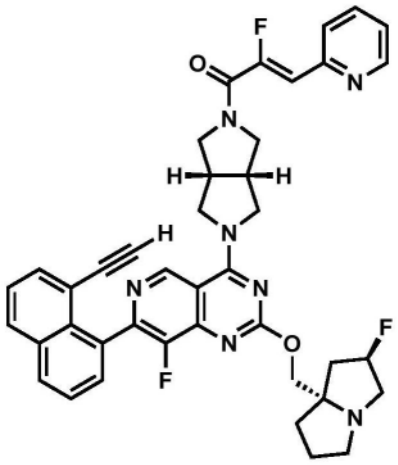


实例99

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-6,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0486] 将7-(8-乙炔基-6,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(5mg,8.67μmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(4.4mg,0.026mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(4.1μL,0.052mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.3mg,0.026mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:72%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/28%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(4.5mg,6.1μmol,71%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{33}F_5N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$726.3;实测值726.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.13(s,1H),8.65(br s,1H),8.27(br dd,J=10.6,9.0Hz,1H),8.17(d,J=8.8Hz,1H),7.89(td,J=7.8,1.7Hz,

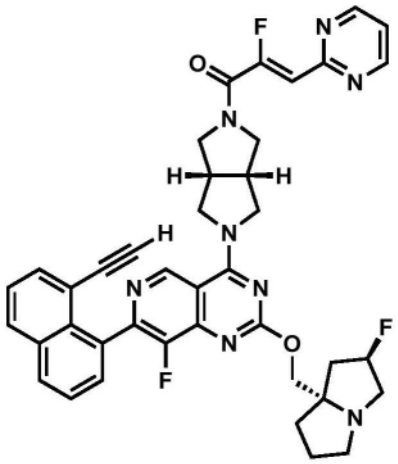
1H),7.79(d,J＝7.9Hz,1H),7.75(t,J＝7.7Hz,1H),7.66(br d,J＝7.4Hz,1H),7.38(ddd,J＝7.5,4.8,0.8Hz,1H),6.66(d,J＝38.8Hz,1H),5.29(d,J＝54.0Hz,1H),4.26(s,1H),4.20-3.88(m,10H),3.15-3.04(m,3H),2.89-2.80(m,1H),2.22-1.98(m,3H),1.90-1.74(m,3H)。



实例100

(Z)-1-((3aR,6aS)-5-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

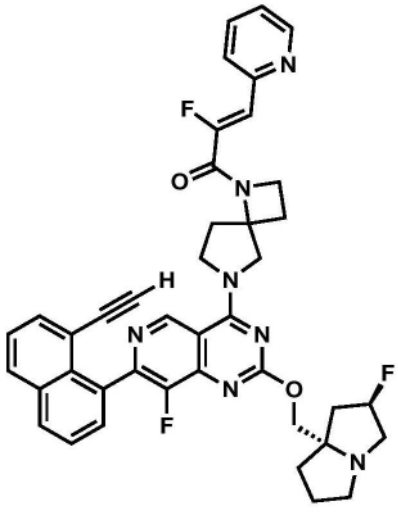
[0487] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(5mg,8.8μmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(4.4mg,0.026mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(4.1μL,0.052mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11mg,0.040mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(1.9mg,2.6μmol,30%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{37}F_3N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$716.3;实测值716.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.27(br s,1H),8.63(br d,J＝4.9Hz,1H),8.18-8.08(m,2H),7.91-7.86(m,1H),7.77(d,J＝8.2Hz,1H),7.74-7.67(m,2H),7.62-7.54(m,2H),7.36(dd,J＝7.4,5.5Hz,1H),6.80(d,J＝37.7Hz,1H),5.50-5.22(m,1H),4.40-3.54(m,11H),3.23-3.08(m,6H),2.33-1.73(m,6H)。



实例101

(Z)-1-((3aR,6aS)-5-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0488] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(5mg,8.8μmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(4.1μL,0.052mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11mg,0.040mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:85%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/15%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(1.3mg,1.7μmol,20%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{36}F_3N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$717.3;实测值717.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.29(br s,1H),8.87(d,J=4.8Hz,2H),8.18-8.10(m,2H),7.75-7.67(m,2H),7.57(d,J=7.6Hz,2H),7.43(t,J=4.9Hz,1H),6.77(d,J=34.4Hz,1H),5.40(d,J=57.7Hz,1H),4.53-3.63(m,10H),3.25-3.03(m,7H),2.41-1.84(m,6H)。

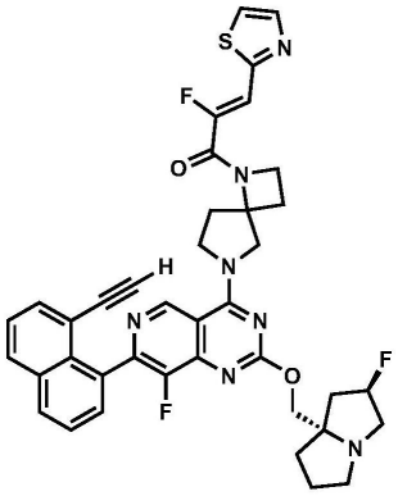


实例102

(Z)-1-(6-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-

7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0489] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(中间体58异构体1,5mg,8.8μmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(4.4mg,0.026mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(4.1μL,0.052mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11mg,0.040mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:75%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/25%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(2.9mg,4.1μmol,46%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{37}F_3N_7O_2$的计算值[M+H]$^+$716.3;实测值716.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.27-9.21(m,1H),8.64(br d,J=4.2Hz,1H),8.14(t,J=9.5Hz,2H),7.90-7.83(m,1H),7.77-7.67(m,3H),7.62-7.54(m,2H),7.36(dd,J=7.3,4.9Hz,1H),6.81(d,J=37.5Hz,1H),5.28(d,J=54.9Hz,1H),4.82-4.55(m,1H),4.46(br d,J=5.5Hz,2H),4.31-4.17(m,1H),4.16-4.00(m,3H),3.78-3.57(m,1H),3.11-3.02(m,3H),2.89-2.78(m,2H),2.68-2.57(m,1H),2.47-2.27(m,3H),2.19-1.98(m,3H),1.86-1.74(m,3H)。

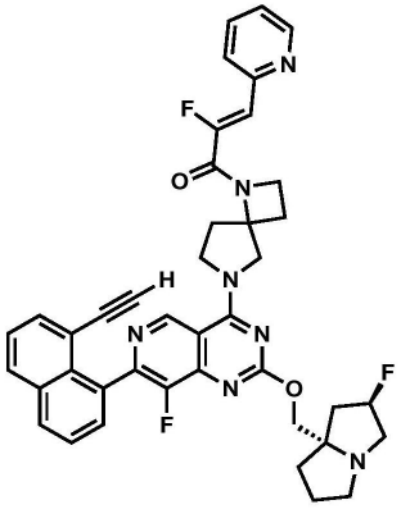


实例103

(Z)-1-(6-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0490] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(中间体58异构体1,5mg,8.8μmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(4.6mg,0.026mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(4.1μL,0.052mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11mg,0.040mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:74%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/26%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(4.0mg,5.5μmol,63%收率)。LCMS(ESI)

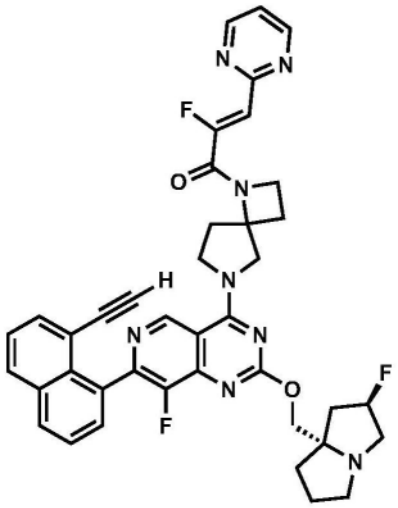
m/z:针对$C_{39}H_{35}F_3N_7O_2S$的计算值[M+H]$^+$722.3;实测值722.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.26-9.20(m,1H),8.14(t,J=9.4Hz,2H),8.04-7.96(m,2H),7.74-7.67(m,2H),7.61-7.54(m,2H),7.13(d,J=36.3Hz,1H),5.27(d,J=53.9Hz,1H),4.81-4.55(m,1H),4.47(br s,2H),4.34-3.98(m,4H),3.79-3.57(m,1H),3.13-2.99(m,3H),2.90-2.80(m,2H),2.69-2.59(m,1H),2.49-2.42(m,2H),2.38-2.29(m,1H),2.20-1.96(m,3H),1.88-1.71(m,3H)。



实例104

(Z)-1-(6-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

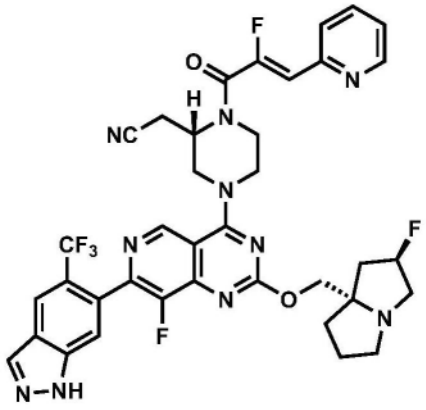
[0491] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(中间体58异构体2,5mg,8.8μmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(4.4mg,0.026mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(4.1μL,0.052mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11mg,0.040mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:75%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/25%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(5.7mg,7.8μmol,88%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{37}F_3N_7O_2$的计算值[M+H]$^+$716.3;实测值716.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.31-9.14(m,1H),8.63(br d,J=4.8Hz,1H),8.14(t,J=9.3Hz,2H),7.87(t,J=7.9Hz,1H),7.76-7.65(m,4H),7.62-7.53(m,3H),7.37(dd,J=6.9,4.9Hz,1H),6.81(d,J=37.4Hz,1H),5.28(d,J=52.9Hz,1H),4.81-4.54(m,1H),4.53-4.38(m,2H),4.34-3.91(m,4H),3.81-3.63(m,1H),3.15-3.14(m,1H),3.17-3.01(m,3H),2.93-2.78(m,2H),2.67-2.59(m,1H),2.47-2.39(m,1H),2.36-2.26(m,1H),2.17-2.00(m,3H),1.87-1.74(m,3H)。



实例105

(Z)-1-(6-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

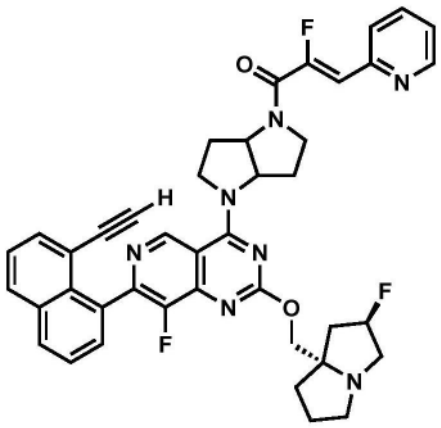
[0492] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(中间体58异构体2,5mg,8.8μmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(4.4mg,0.026mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(4.1μL,0.052mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11mg,0.040mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(2.6mg,3.6μmol,41%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{36}F_3N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$717.3;实测值717.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.27-9.21(m,1H),8.87(d,J=4.8Hz,2H),8.14(t,J=9.5Hz,2H),7.75-7.67(m,2H),7.63-7.53(m,2H),7.43(t,J=4.8Hz,1H),6.78(d,J=34.0Hz,1H),5.27(d,J=54.6Hz,1H),4.81-4.52(m,1H),4.45(br d,J=2.9Hz,2H),4.36-3.97(m,4H),3.80-3.55(m,1H),3.15-3.00(m,3H),2.93-2.77(m,2H),2.67-2.58(m,1H),2.48-2.40(m,2H),2.38-2.30(m,1H),2.16-1.99(m,3H),1.87-1.75(m,3H)。



实例106

2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0493] 将2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-(三氟甲基)-1H-吲唑-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(6.5mg,0.011mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(5.3mg,0.032mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(5.1μL,0.064mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(8.9mg,0.032mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/21%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(2.6mg,3.4μmol,32%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{33}F_6N_{10}O_2$的计算值$[M+H]^+$763.3;实测值763.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 13.67(br s,1H),9.19(s,1H),8.65(br d,J=4.2Hz,1H),8.45(s,1H),8.38(s,1H),7.90(t,J=7.6Hz,1H),7.80(d,J=7.9Hz,1H),7.72(s,1H),7.39(dd,J=7.1,5.3Hz,1H),6.67(d,J=38.2Hz,1H),5.27(d,J=54.1Hz,1H),4.97-4.81(m,1H),4.53(br d,J=12.9Hz,1H),4.49-4.38(m,1H),4.16(d,J=10.6Hz,1H),4.09(br d,J=10.6Hz,1H),4.27-4.03(m,1H),3.87-3.71(m,2H),3.15-3.01(m,6H),2.86-2.79(m,1H),2.16-1.95(m,3H),1.88-1.74(m,3H)。

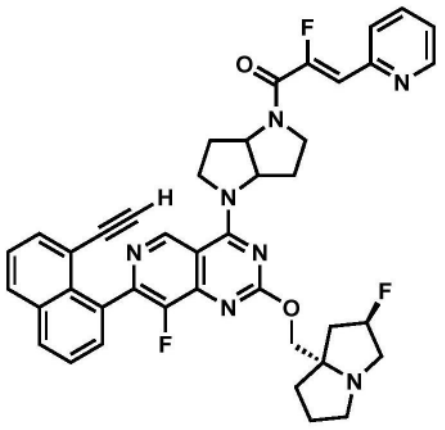


实例107

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0494] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(中间体59,异构体1,5mg,8.82μmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(4.4mg,0.026mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(4.1μL,0.052mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11mg,0.040mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:75%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/25%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM

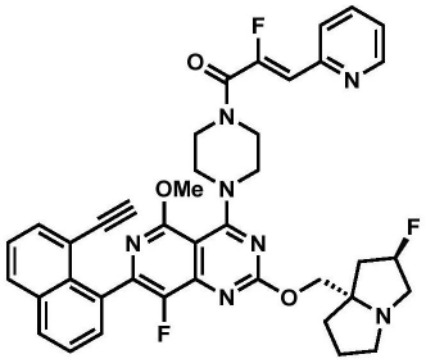
AA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(5.7mg,7.8μmol,88％收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{37}F_3N_7O_2$的计算值[M+H]$^+$716.3;实测值716.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.32-9.17(m,1H),8.71-8.58(m,1H),8.21-8.09(m,2H),7.94-7.86(m,1H),7.84-7.79(m,1H),7.75-7.68(m,2H),7.62-7.54(m,2H),7.43-7.35(m,1H),6.84(d,J＝36.6Hz,1H),5.28(d,J＝54.0Hz,1H),5.19-4.73(m,1H),4.25-3.95(m,5H),3.83-3.61(m,2H),3.12-3.01(m,4H),2.86-2.80(m,1H),2.41-2.15(m,4H),2.15-1.98(m,3H),1.88-1.73(m,3H)。



实例108

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

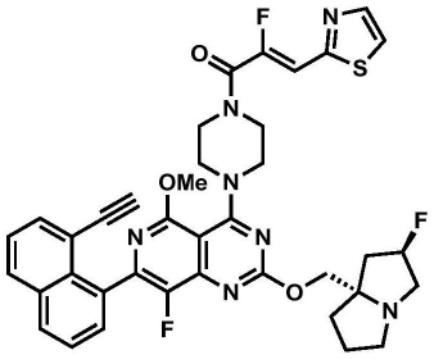
[0495] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(中间体59,异构体2,5mg,8.82μmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(4.4mg,0.026mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(400μL)中。添加1-甲基咪唑(4.1μL,0.052mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11mg,0.040mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:75％5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/25％95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100％95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(5.7mg,7.8μmol,88％收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{37}F_3N_7O_2$的计算值[M+H]$^+$716.3;实测值716.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.28-9.17(m,1H),8.60(s,1H),8.19-8.07(m,2H),7.93-7.85(m,1H),7.83-7.78(m,1H),7.77-7.67(m,2H),7.64-7.53(m,2H),7.42-7.33(m,1H),6.83(d,J＝37.8Hz,1H),5.28(d,J＝56.5Hz,1H),5.17-4.71(m,1H),4.28-3.95(m,5H),3.81-3.64(m,2H),3.12-2.99(m,4H),2.91-2.78(m,1H),2.39-2.19(m,4H),2.15-1.98(m,3H),1.88-1.72(m,3H)。



实例109

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0496] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(22mg,0.039mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(19mg,0.12mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(700μL)中。添加1-甲基咪唑(18μL,0.23mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(33mg,0.12mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:65%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/35%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(18.8mg,0.026mmol,68%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{37}F_3N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$720.3;实测值720.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.68-8.61(m,1H),8.17-8.11(m,2H),7.93-7.86(m,1H),7.81-7.76(m,1H),7.76-7.72(m,1H),7.71-7.68(m,1H),7.67-7.64(m,1H),7.59-7.54(m,1H),7.41-7.35(m,1H),6.61(d,J=38.8Hz,1H),5.32(d,J=53.8Hz,1H),4.29-4.02(m,2H),3.92(s,3H),3.88-3.73(m,9H),3.28-3.04(m,3H),2.96-2.82(m,1H),2.27-1.97(m,3H),1.91-1.71(m,3H)。

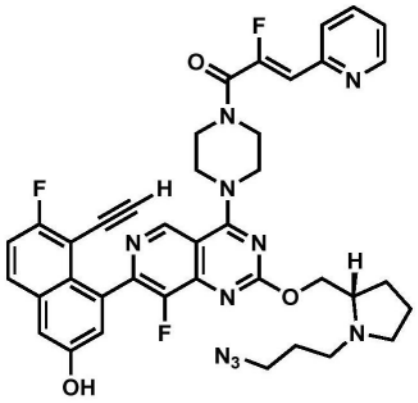


实例110

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0497] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(22mg,0.039mmol)和(Z)-2-氟-

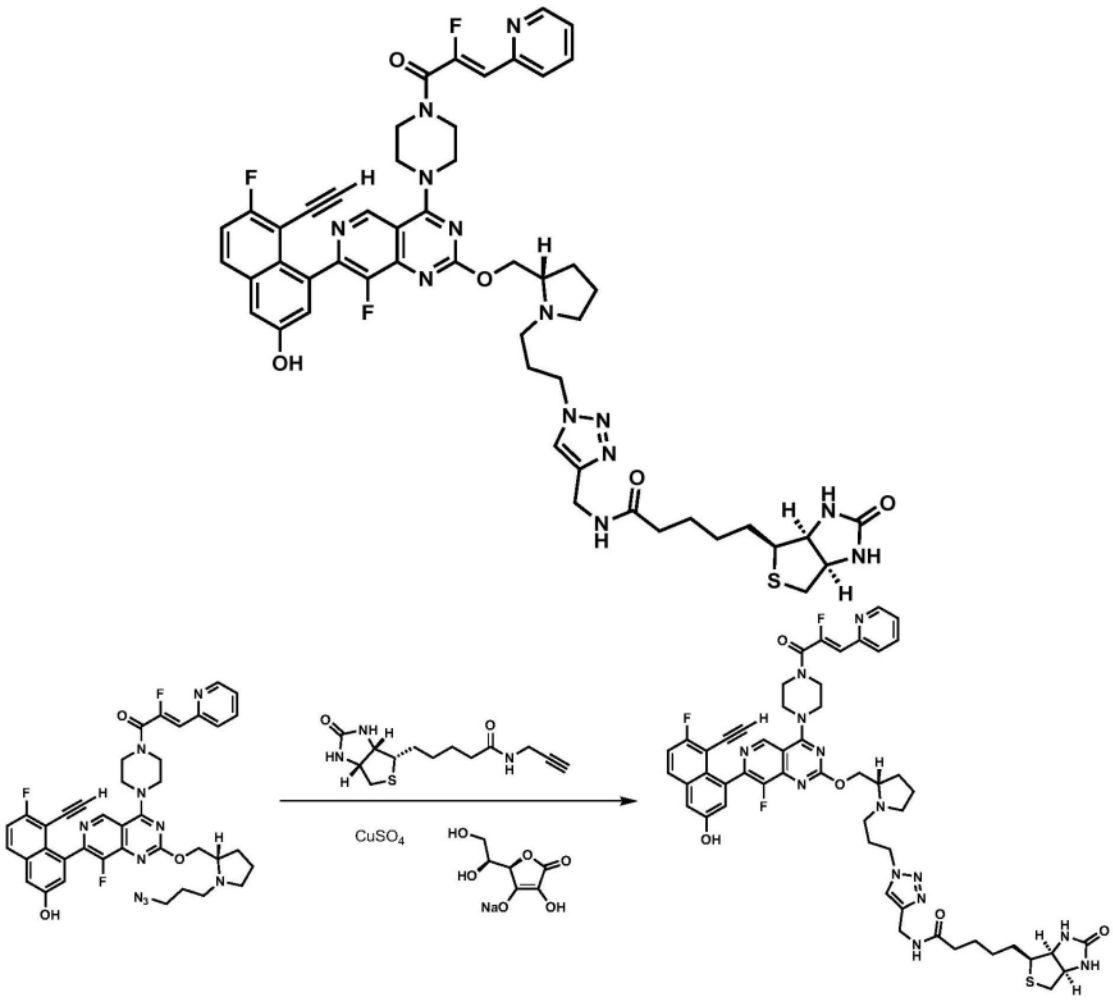
3-(噻唑-2-基)丙烯酸(20mg,0.12mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(700μL)中。添加1-甲基咪唑(18μL,0.23mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(33mg,0.12mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:65%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/35%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(16.7mg,0.023mmol,60%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{35}F_3N_7O_3S$的计算值$[M+H]^+$726.2;实测值726.1;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.16-8.11(m,2H),8.03-7.97(m,2H),7.75-7.72(m,1H),7.72-7.67(m,1H),7.67-7.64(m,1H),7.57(t,J=7.7Hz,1H),7.07(d,J=37.8Hz,1H),5.30(d,J=55.1Hz,1H),4.28-4.01(m,2H),3.91(s,3H),3.90-3.71(m,9H),3.23-3.01(m,3H),2.90-2.78(m,1H),2.21-1.99(m,3H),1.91-1.71(m,3H)。



实例111

(S,Z)-1-(4-(2-((1-(3-叠氮基丙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

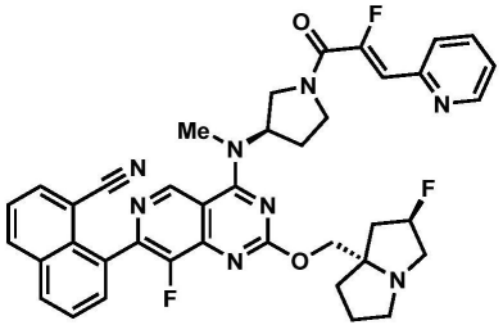
[0498] 将(S)-4-(2-((1-(3-叠氮基丙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-8-氟-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(320mg,0.534mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(178mg,1.07mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(5.3mL)中。添加1-甲基咪唑(210μL,2.67mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(300mg,1.07mmol)。将反应混合物搅拌5min。添加氢氧化铵溶液(100μL)和氢氧化钠溶液(100μL),并且将混合物搅拌5min。将溶液通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:100%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/0%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(160mg,0.21mmol,40%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{36}F_3N_{10}O_3$的计算值$[M+H]^+$749.3;实测值749.3。



实例112

N-((1-(3-((S)-2-(((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰胺

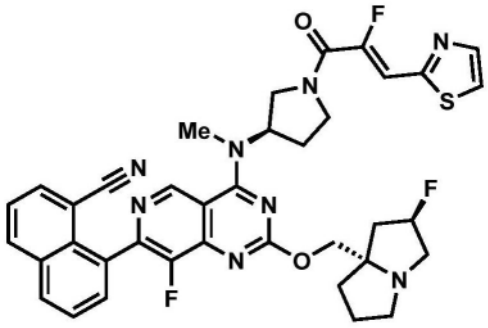
[0499] 将(S,Z)-1-(4-(2-((1-(3-叠氮基丙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(30mg,0.040mmol)和5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-N-(丙-2-炔-1-基)戊酰胺(33.8mg,0.120mmol)合并,并且溶解于MeOH(400μL)中。逐滴添加硫酸铜(II)溶液(在水中50mg/mL,40μL,8.0μmol),随后逐滴添加抗坏血酸钠(12mg,0.06mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30min。添加氢氧化铵饱和水溶液(100μL),并且将混合物搅拌10min。将溶液通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:86%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/14%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(14mg,0.013mmol,33%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{52}H_{55}F_3N_{13}O_5S$的计算值$[M+H]^+$ 1030.4;实测值1030.4。



实例113

8-(8-氟-4-(((R)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈

[0500] 向8-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-吡咯烷-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈(8mg,0.014mmol)、(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(4.81mg,0.029mmol)和1-甲基咪唑(0.017mL,0.216mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(8.08mg,0.029mmol)。将混合物搅拌15min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:82%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/18%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供呈棕色固体的期望产物(4.5mg,0.006mmol,43%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{35}F_3N_8O_2$的计算值[M+H]$^+$705.3;实测值705.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.29(s,1H),8.65(s,1H),8.47(d,J=8.3Hz,1H),8.30(br d,J=7.8Hz,1H),8.15(br d,J=7.2Hz,1H),7.98-7.65(m,5H),7.38(br d,J=4.7Hz,1H),6.80(br d,J=37.6Hz,1H),5.39-5.14(m,3H),4.33-3.74(m,5H),3.70-3.52(m,1H),3.47(s,3H),3.13-2.72(m,3H),2.45-2.23(m,1H),2.20-1.66(m,7H)。

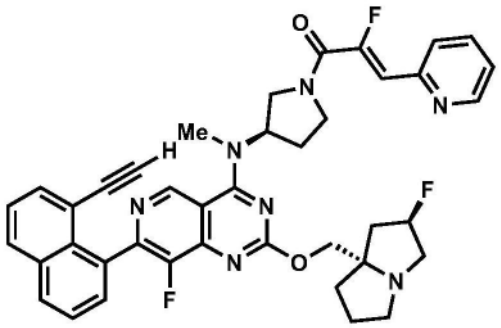


实例114

8-(8-氟-4-(((R)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈

[0501] 向8-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-吡咯烷-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈(8mg,0.014mmol)、(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(4.99mg,0.029mmol)和1-甲基咪唑(0.017mL,0.216mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(8.08mg,0.029mmol)。

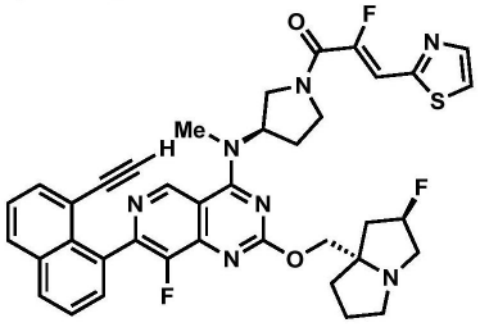
将混合物搅拌15min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/21%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供呈棕色固体的期望产物(6.6mg,0.009mmol,62%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{33}F_3N_8O_2S$的计算值$[M+H]^+$711.2;实测值711.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.29(s,1H),8.47(d,J=8.3Hz,1H),8.30(d,J=7.9Hz,1H),8.15(br d,J=7.1Hz,1H),8.01(br d,J=9.1Hz,2H),7.88-7.78(m,2H),7.75(t,J=7.8Hz,1H),7.21(br d,J=36.6Hz,1H),5.50-5.08(m,3H),4.35-4.24(m,1H),4.22-4.05(m,2H),4.03-3.76(m,2H),3.70-3.52(m,1H),3.47(s,3H),3.12-2.96(m,2H),2.87-2.73(m,1H),2.45-2.21(m,2H),2.17-1.94(m,3H),1.88-1.66(m,3H)。



实例115

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

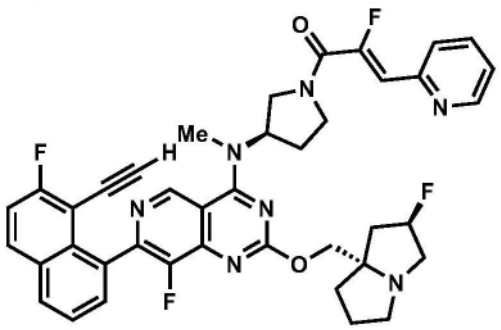
[0502] 向7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(19mg,0.034mmol)、(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(11.45mg,0.069mmol)和1-甲基咪唑(0.041mL,0.514mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(19.22mg,0.069mmol)。将混合物搅拌15min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:76%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/24%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供呈棕色固体的期望产物(8.8mg,0.013mmol,37%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{36}F_3N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$704.3;实测值704.4;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.11(br d,J=7.1Hz,1H),8.56(s,1H),8.06(dd,J=11.7,8.2Hz,2H),7.85-7.76(m,1H),7.73-7.66(m,1H),7.65-7.58(m,2H),7.56-7.44(m,2H),7.33-7.24(m,1H),6.73(m,d,J=37.7Hz,1H),5.32-4.98(m,2H),4.37-3.39(m,7H),3.37(s,3H),3.35-3.23(m,1H),3.04-2.51(m,3H),2.36-2.17(m,2H),2.12-1.85(m,3H),1.81-1.49(m,3H)。



实例116

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0503] 向7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(19mg,0.034mmol)、(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(11.9mg,0.069mmol)和1-甲基咪唑(0.041mL,0.514mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(19.2mg,0.069mmol)。将混合物搅拌15min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:75%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/25%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供呈棕色固体的期望产物(14mg,0.020mmol,58%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{34}F_3N_7O_2S$的计算值[M+H]$^+$710.3;实测值710.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.19(d,J=7.0Hz,1H),8.15(dd,J=11.6,8.2Hz,2H),8.01(br d,J=11.0Hz,2H),7.76-7.66(m,2H),7.65-7.50(m,2H),7.21(d,J=36.7Hz1H),5.42-5.10(m,2H),4.29(br d,J=6.2Hz,1H),4.19-3.50(m,6H),3.46(s,3H),3.43-3.30(m,1H),3.20-2.91(m,2H),2.79(br d,J=5.5Hz,1H),2.46-2.22(m,2H),2.20-1.93(m,3H),1.89-1.60(m,3H)。

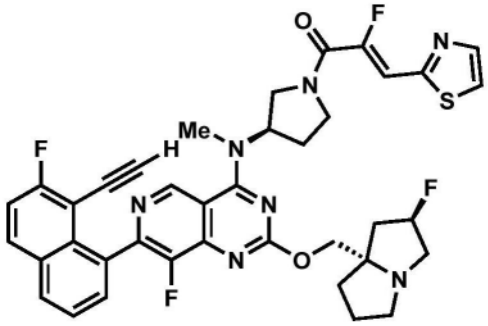


实例117

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0504] 向7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(9mg,0.016mmol)、(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(5.3mg,0.031mmol)和1-甲基咪唑(0.019mL,

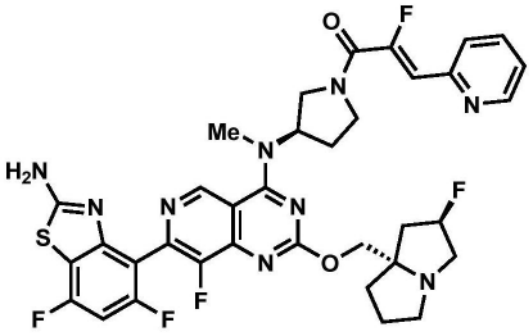
0.236mmol)在DMF(0.5mL)中的搅拌溶液中添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(8.8mg,0.031mmol)。将混合物搅拌15min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:76%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/24%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供呈棕色固体的期望产物(7.4mg,0.010mmol,65%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{35}F_4N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$722.3;实测值722.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.20(br d,J=7.0Hz,1H),8.65(br t,J=6.2Hz,1H),8.27-8.12(m,2H),7.96-7.84(m,1H),7.84-7.75(m,1H),7.73-7.65(m,2H),7.61(t,J=9.0Hz,1H),7.38(s,1H),6.82(d,J=38.2Hz,1H),5.38-5.11(m,2H),4.28(br d,J=7.7Hz,1H),4.19-3.51(m,6H),3.47(s,3H),3.41-4.30(m,1H),3.14-2.71(m,3H),2.44-2.23(m,2H),2.20-1.93(m,3H),1.88-1.61(m,3H)。



实例118

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

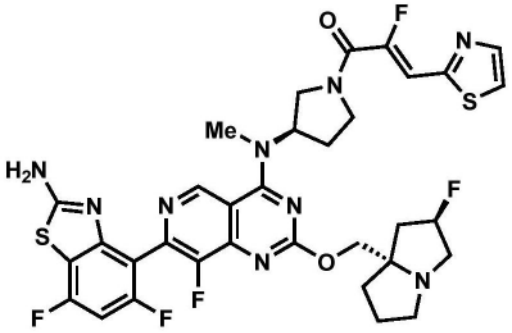
[0505] 向7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(9mg,0.016mmol)、(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(5.4mg,0.031mmol)和1-甲基咪唑(0.019mL,0.236mmol)在DMF(0.5mL)中的搅拌溶液中添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(8.8mg,0.031mmol)。将混合物搅拌15min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:75%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/25%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供呈棕色固体的期望产物(6.2mg,0.009mmol,54%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{33}F_4N_7O_2S$的计算值$[M+H]^+$728.2;实测值728.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.23(br d,J=6.7Hz,1H),8.29-8.15(m,2H),8.01(br d,J=10.8Hz,2H),7.76-7.65(m,2H),7.61(t,J=9.0Hz,1H),7.21(d,J=36.6Hz,1H),5.57-5.22(m,2H),4.52-4.21(m,2H),4.17-3.52(m,5H),3.49(s,3H),3.38(br d,J=16.3Hz,1H),3.20-2.67(m,3H),2.48-1.68(m,8H)。



实例119

(Z)-1-((3R)-3-((7-(2-氨基-5,7-二氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0506] 向(5,7-二氟-4-(8-氟-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-吡咯烷-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(14mg,0.020mmol)、(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(6.8mg,0.041mmol)和1-甲基咪唑(0.024mL,0.305mmol)在DMF(0.5mL)中的搅拌溶液中添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11.4mg,0.041mmol)。将混合物搅拌1h。将溶剂浓缩。将所得深色残余物和三氟乙酸(0.1mL)在CH_2Cl_2(0.5mL)中搅拌30min。将溶剂浓缩,溶解于乙腈中,用1-甲基咪唑(0.014mL,0.180mmol)使得呈碱性并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:81%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/19%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供呈棕色固体的期望产物(6.4mg,0.009mmol,49%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{32}F_5N_9O_2S$的计算值[M+H]$^+$738.2;实测值738.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.21(s,1H),8.60(s,1H),8.02(s,2H),7.88-7.79(m,1H),7.74(br t,J=7.9Hz,1H),7.37-7.27(m,1H),7.10(br t,J=9.9Hz,1H),6.77(d,J=35.2Hz,1H),5.35-4.97(m,2H),4.30-3.90(m,4H),3.82-3.44(m,2H),3.38(s,1H),3.33(s,3H),3.08-2.89(m,2H),2.83-2.62(m,1H),2.38-2.13(m,2H),2.13-1.58(m,6H)。

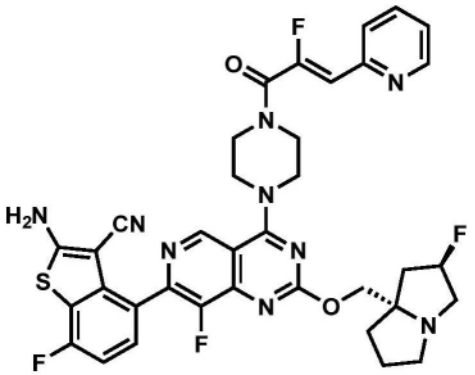


实例120

(5,7-二氟-4-(8-氟-4-(((R)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0507] 向(5,7-二氟-4-(8-氟-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-

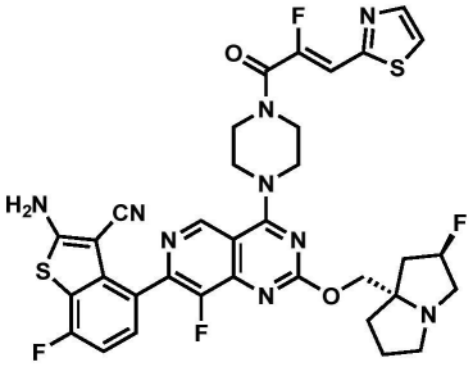
4-(甲基((R)-吡咯烷-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(14mg,0.020mmol)、(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(7.0mg,0.041mmol)和1-甲基咪唑(0.024mL,0.305mmol)在DMF(0.5mL)中的搅拌溶液中添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11.4mg,0.041mmol)。将混合物搅拌1h。将溶剂浓缩。将所得深色残余物和三氟乙酸(0.1mL)在CH_2Cl_2(0.5mL)中搅拌30min。将溶剂浓缩,溶解于乙腈中,用1-甲基咪唑(0.014mL,0.180mmol)使得呈碱性并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供呈棕色固体的期望产物(7.4mg,0.010mmol,55%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{30}F_5N_9O_2S_2$的计算值[M+H]$^+$744.2;实测值744.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.26(s,1H),8.06(s,2H),8.01(br d,J=10.2Hz,2H),7.20(d,J=36.7Hz,1H),7.18-7.09(m,1H),5.47-5.11(m,2H),4.47-3.92(m,5H),3.87-3.51(m,2H),3.38(s,3H),3.12-2.73(m,3H),2.42-2.21(m,2H),2.14-1.61(m,6H)。



实例121

2-氨基-7-氟-4-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈

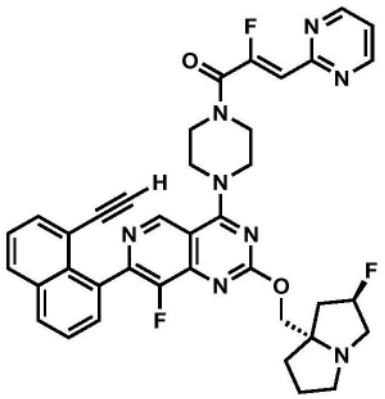
[0508] 向2-氨基-7-氟-4-(8-氟-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(9mg,0.016mmol)、(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(5.2mg,0.031mmol)和1-甲基咪唑(0.019mL,0.233mmol)在乙腈(1mL)中的搅拌溶液中添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(8.7mg,0.031mmol)。将混合物搅拌15min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供呈棕色固体的期望产物(4.7mg,0.006mmol,40%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{31}F_4N_9O_2S$的计算值[M+H]$^+$730.2;实测值730.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.18(s,1H),8.65(br d,J=4.8Hz,1H),8.09(bs,2H),7.94-7.85(m,1H),7.79(d,J=7.9Hz,1H),7.44-7.27(m,2H),7.16(t,J=8.9Hz,1H),6.67(d,J=38.6Hz,1H),5.42-5.08(m,2H),4.14(s,6H),3.91(s,4H),3.43-3.01(m,2H),2.92-2.76(m,1H),2.23-1.97(m,3H),1.90-1.68(m,3H)。



实例122

2-氨基-7-氟-4-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈

[0509] 向2-氨基-7-氟-4-(8-氟-2-(((7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(10mg,0.017mmol)、(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(6.0mg,0.034mmol)和1-甲基咪唑(0.021mL,0.258mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.7mg,0.034mmol)。将混合物搅拌15min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:82%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/18%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供呈棕色固体的期望产物(7,3mg,0.010mmol,58%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{29}F_4N_9O_2S_2$的计算值[M+H]$^+$736.2;实测值736.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.18(s,1H),8.09(s,2H),8.04-7.91(m,2H),7.41(dd,J=8.4,5.3Hz,1H),7.20-7.12(m,1H),7.11(d,J=37.6Hz,1H),5.44-5.12(m,2H),4.26-3.69(m,10H),3.32-2.99(m,2H),2.93-2.69(m,1H),2.27-1.93(m,3H),1.90-1.68(m,3H)。

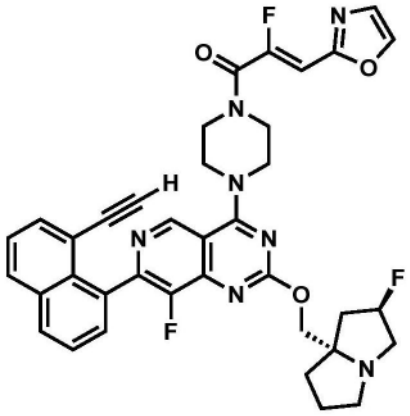


实例123

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0510] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(50mg,0.09mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-

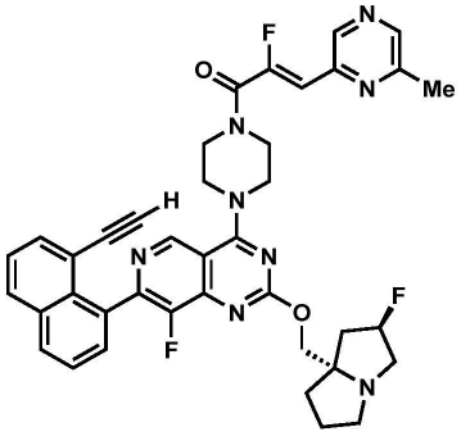
基)丙烯酸(31mg,0.19mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(111μL,1.4mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(52mg,0.19mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:81%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/19%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(22mg,0.031mmol,34%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{33}F_3N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$691.3;实测值691.4;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.13(s,1H),8.90(d,J=4.7Hz,2H),8.15(dd,J=12.0,8.2Hz,2H),7.77-7.68(m,2H),7.64-7.54(m,2H),7.45(t,J=4.9Hz,1H),6.64(d,J=35.2Hz,1H),5.28(d,J=51.3Hz,1H),4.29-4.09(m,5H),4.09-3.76(m,6H),3.72(s,1H),3.12-3.05(m,2H),3.03(br s,1H),2.86-2.80(m,1H),2.15-1.98(m,3H),1.88-1.73(m,3H)。



实例124

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

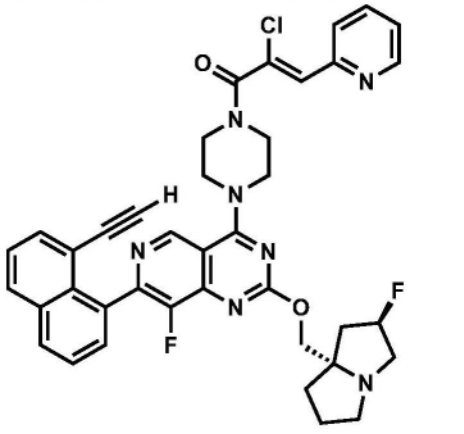
[0511] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(10mg,0.018mmol)和(Z)-2-氟-3-(噁唑-2-基)丙烯酸(8.3mg,0.037mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(22μL,0.277mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(10.4mg,0.037mmol)。将反应混合物搅拌5min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:75%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/25%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(8.4mg,0.012mmol,67%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{32}F_3N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$680.3;实测值680.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.16-9.08(m,1H),8.30-8.24(m,1H),8.15(dd,J=12.3,8.1Hz,2H),7.79-7.66(m,2H),7.64-7.52(m,2H),7.48-7.42(m,1H),6.72(d,J=35.7,1H),5.48-5.11(m,2H),4.28-3.61(m,11H),3.13-2.98(m,2H),2.88-2.70(m,1H),2.19-2.03(m,3H),1.88-1.76(m,3H)。



实例125

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮

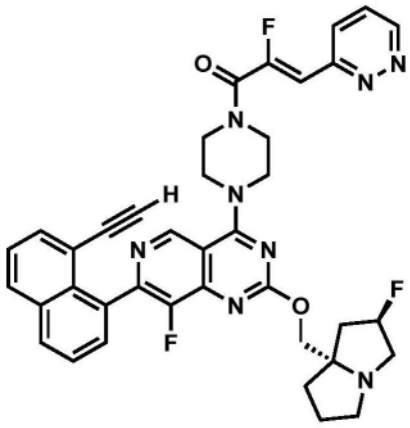
[0512] 向7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(10mg,0.018mmol)、(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙烯酸(6.7mg,0.037mmol)和1-甲基咪唑(0.022mL,0.277mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(10.4mg,0.037mmol)。将混合物搅拌15min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:74%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/26%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供呈棕色固体的期望产物(9.3mg,0.013mmol,71%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{35}F_3N_8O_2$的计算值[M+H]$^+$705.3,实测值705.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.97(s,1H),8.63(s,1H),8.35(s,1H),8.00(dd,J=12.3,8.2Hz,2H),7.64-7.51(m,2H),7.50-7.31(m,2H),6.55(d,J=38.5,1H),5.45-5.22(m,1H),5.27-4.97(m,2H),4.10-3.76(m,10H),3.55(s,1H),3.02(s 3H),2.96-2.78(m,2H),2.73-2.60(m,1H),2.05-1.80(m,3H),1.73-1.51(m,3H)。



实例126

(Z)-2-氯-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

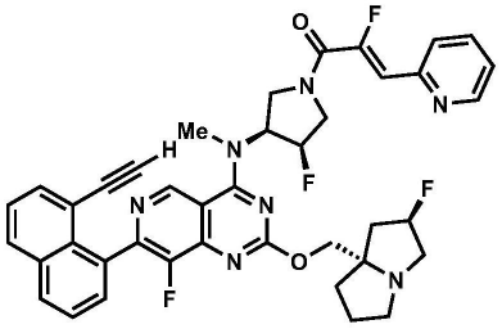
[0513] 向7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(10mg,0.018mmol)、(Z)-2-氯-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(9.7mg,0.037mmol)和1-甲基咪唑(0.022mL,0.277mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(10.4mg,0.037mmol)。将混合物搅拌15min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:72%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/28%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以得到呈棕色固体的期望产物(13.1mg,0.019mmol,100%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{34}ClF_2N_7O_2$的计算值[M+H]$^+$706.2,实测值706.1;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.14(s,1H),8.68(d,J=4.8Hz,1H),8.15(dd,J=12.7,8.2Hz,2H),7.96-7.89(m,2H),7.77-7.67(m,2H),7.63-7.53(m,2H),7.46-7.37(m,1H),7.23(s,1H),5.54-5.08(m,2H),4.36-3.72(m,9H),3.72-3.64(m,1H),3.46-3.06(m,3H),2.99-2.80(m,1H),2.39-1.96(m,4H),1.87-1.68(m,2H)。



实例127

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(哒嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮

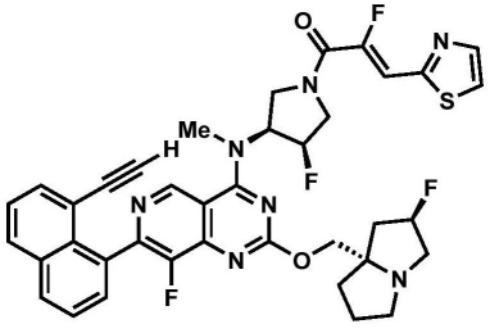
[0514] 向7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(10mg,0.018mmol)、(Z)-2-氟-3-(哒嗪-3-基)丙烯酸(6.2mg,0.037mmol)和1-甲基咪唑(0.022mL,0.277mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(10.4mg,0.037mmol)。将混合物搅拌15min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:95%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/5%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供呈棕色固体的期望产物(6.1mg,0.009mmol,48%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{33}F_3N_8O_2$的计算值[M+H]$^+$691.3,实测值691.1;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.15(dd,J=5.0,1.7Hz,1H),9.09(s,1H),8.05-7.93(m,3H),7.77(d,J=7.2Hz,1H),7.66-7.59(m,2H),7.56(dd,J=8.6,5.0Hz,1H),7.48(t,J=7.7Hz,1H),7.13(d,J=37.7Hz,1H),5.64-5.40(m,1H),5.18-4.97(m,1H),4.79-4.54(m,1H),4.27-3.99(m,10H),3.64-3.43(m,1H),3.37-3.19(m,1H),2.93-2.17(m,7H)。



实例128

(Z)-1-((3S,4R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0515] 向7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-N-((3S,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(27mg,0.047mmol)、(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(15.76mg,0.094mmol)和1-甲基咪唑(0.056mL,0.707mmol)在乙腈(1mL)中的搅拌溶液中添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(26.5mg,0.094mmol)。将混合物搅拌15min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:71%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/29%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供呈棕色固体的期望产物(20.5mg,0.028mmol,60.2%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{35}F_4N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$722.3;实测值722.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.32-9.18(m,1H),8.67(br d,J=4.1Hz,1H),8.15(dd,J=12.2,8.2Hz,2H),7.97-7.87(m,1H),7.81(br d,J=8.2Hz,1H),7.76-7.66(m,2H),7.64-7.54(m,2H),7.40(br t,J=6.4Hz,1H),6.88(d,J=37.5Hz,1H),5.90-5.61(m,1H),5.51-5.05(m,2H),4.71-4.36(m,1H),4.33-4.01(m,4H),3.91(s,1H),3.83-3.52(m,3H),3.38(br d,J=2.8Hz,2H),3.10-2.75(m,3H),2.30-1.42(m,6H)。

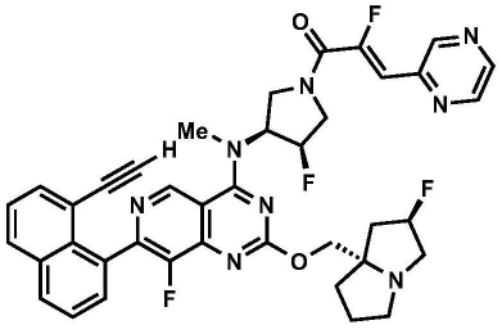


实例129

(Z)-1-((3S,4R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0516] 向7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-N-((3S,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(27mg,

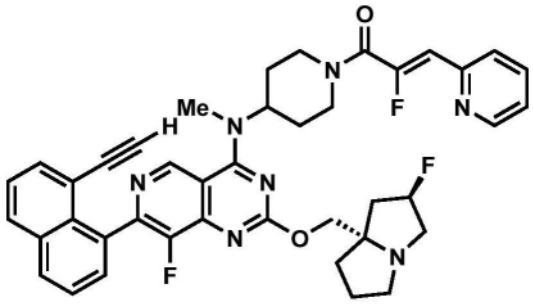
0.047mmol)、(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(16.33mg,0.094mmol)和1-甲基咪唑(0.056mL,0.707mmol)在乙腈(1mL)中的搅拌溶液中添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(26.5mg,0.094mmol)。将混合物搅拌15min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:70%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/30%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供呈棕色固体的期望产物(21mg,0.029mmol,61%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{33}F_4N_7O_2S$的计算值$[M+H]^+$728.2;实测值728.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.25(d,J=14.7Hz,1H),8.15(dd,J=12.2,8.2Hz,2H),8.03(br d,J=7.8Hz,2H),7.80-7.67(m,2H),7.65-7.48(m,2H),7.26(d,J=35.5Hz,1H),6.02-5.53(m,1H),5.46-4.96(m,2H),4.67-4.32(m,1H),4.36-4.00(m,3H),3.91(s,1H),3.84-3.78(m,1H),3.72-3.27(m,2H),3.18(d,J=5.1Hz,3H),3.10-2.66(m,3H),2.38-1.64(m,6H)。



实例130

(Z)-1-((3S,4R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮

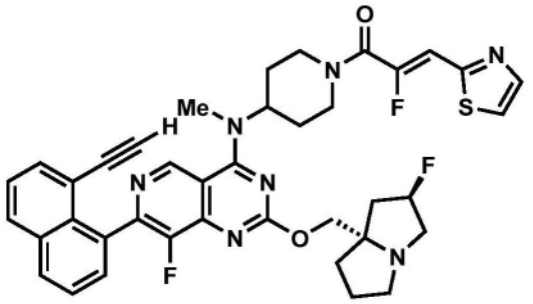
[0517] 向7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-N-((3S,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(27mg,0.047mmol)、(Z)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙烯酸(15.85mg,0.094mmol)和1-甲基咪唑(0.056mL,0.707mmol)在乙腈(1mL)中的搅拌溶液中添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(26.5mg,0.094mmol)。将混合物搅拌15min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:77%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/23%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供呈棕色固体的期望产物(22mg,0.030mmol,634%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{34}F_4N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$723.3;实测值723.3;1HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.31-9.18(m,1H),8.99(s,1H),8.75(s,1H),8.62(s,1H),8.15(dd,J=12.2,8.2Hz,2H),7.80-7.67(m,2H),7.65-7.44(m,2H),6.97(d,J=37.3,1H),5.97-5.58(m,1H),5.51-4.92(m,2H),4.67-4.37(m,1H),4.32-3.94(m,2H),3.82(s,1H),3.76-3.42(m,4H),3.35(s,3H),2.55(s,3H),2.33-1.62(m,6H)。



实例131

(Z)-1-(4-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0518] 向7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(26mg,0.046mmol)、(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(15.3mg,0.091mmol)和1-甲基咪唑(0.055mL,0.686mmol)在乙腈(1mL)中的搅拌溶液中添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(25.7mg,0.091mmol)。将混合物搅拌15min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:75%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/25%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供呈棕色固体的期望产物(19.8mg,0.028mmol,60.3%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{38}F_3N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$ 718.3;实测值718.3;1HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.17(s,1H),8.65(d,J=4.8Hz,1H),8.23-8.07(m,2H),7.89(td,J=7.8,1.8Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.71(dd,J=16.2,7.7Hz,2H),7.62-7.51(m,2H),7.37(ddd,J=7.5,4.8,1.1Hz,1H),6.59(d,J=39.2,1H),5.53-5.15(m,1H),5.08-4.78(m,1H),4.63-4.35(m,1H),4.33-3.99(m,3H),3.76(s,1H),3.48-3.32(m,3H),3.17(d,J=5.2Hz,3H),3.08-2.57(m,3H),2.33-1.55(m,10H)。

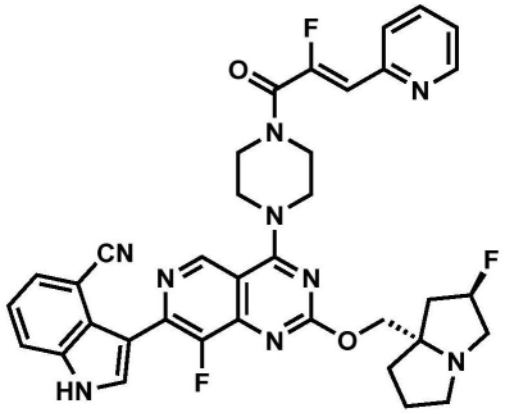


实例132

(Z)-1-(4-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0519] 向7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(26mg,0.046mmol)、(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(15.8mg,0.091mmol)和1-甲基咪唑(0.055mL,0.686mmol)在乙腈(1mL)中的搅拌溶液中添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(25.7mg,0.091mmol)。

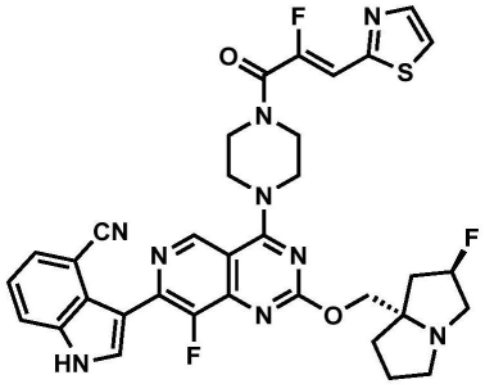
将混合物搅拌15min并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:72%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/28%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供期望产物(17.9mg,0.025mmol,54.1%收率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{36}F_3N_7O_2S$的计算值[M+H]$^+$724.3;实测值724.3;1HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.18(s,1H),8.22-8.06(m,2H),8.03-7.94(m,2H),7.79-7.67(m,2H),7.64-7.52(m,2H),7.06(d,J=38.3Hz 1H),5.49-5.14(m,1H),4.87(s,1H),4.60-4.30(m,1H),4.29-3.96(m,3H),3.76(br d,J=1.7Hz,1H),3.64-3.28(m,3H),3.18(d,J=5.1Hz,3H),2.99-2.54(m,3H),2.40-1.44(m,10H)。



实例133

3-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1H-吲哚-4-甲腈

[0520] 将3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1H-吲哚-4-甲腈(20mg,0.033mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(17mg,0.1mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.5mL)中。添加1-甲基咪唑(14μL,0.2mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(28mg,0.1mmol)。将反应混合物搅拌5min。将溶液通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:100%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/0%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供作为双TFA盐的期望产物棕色固体(13.2mg,0.014mmol,44%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{33}F_3N_9O_2$的计算值[M+H]$^+$680.3;实测值680.2;1HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.36(br s,1H),9.23(s,1H),8.65(br d,J=5.0Hz,1H),8.09(d,J=2.5Hz,1H),7.89(br d,J=8.1Hz,2H),7.79(d,J=7.9Hz,1H),7.63(d,J=7.1Hz,1H),7.42-7.34(m,2H),6.67(d,J=38.6Hz,1H),5.58(d,J=52.3Hz,1H),4.68-4.58(m,2H),4.24-4.10(m,4H),4.03-3.93(m,2H),3.88-3.71(m,5H),3.24-3.17(m,2H),2.39-1.97(m,5H)。



实例134

3-(8-氟-4-(4-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1H-吲哚-4-甲腈

[0521] 将3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1H-吲哚-4-甲腈(20mg,0.033mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(17mg,0.1mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.5mL)中。添加1-甲基咪唑(14μL,0.2mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(28mg,0.1mmol)。将反应混合物搅拌5min。将溶液通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm x 200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:87%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/13%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(4.1mg,0.006mmol,21%收率)。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{31}F_3N_9O_2S$的计算值$[M+H]^+$686.3;实测值686.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.29(br s,1H),9.16(s,1H),8.08(d,J=2.3Hz,1H),8.03-7.97(m,2H),7.88(d,J=8.2Hz,1H),7.62(d,J=7.2Hz,1H),7.35(t,J=7.8Hz,1H),7.10(d,J=37.5Hz,1H),5.31(d,J=54.9Hz,1H),4.22-4.05(m,6H),4.03-3.80(m,4H),3.18-3.02(m,3H),2.90-2.80(m,1H),1.96(s,6H)。

生物活性

$KRAS^{G12C}$ RAF破坏测定

[0522] 这是测量化合物针对KRAS-G12C$^{(ON)}$(即,KRAS G12C的活性形式)的活性的功能性测定。在测定缓冲液(50mM Tris pH 7.5,100mM NaCl,1mM $MgCl_2$,1mM DTT,100ug/ml BSA)中在室温下用化合物处理重组GMPPNP负载的KRAS G12C(5nM)持续20分钟。添加重组GST-RAF1 RBD(9nM),并且将反应混合物温育20分钟。添加SA-Tb(0.25nM),并且将反应混合物温育3小时。测量HTRF信号(PerkinElmer Envision),计算信号比(λ_{em} 520/λ_{em} 495),并且由剂量-响应曲线计算IC_{50}值。

[0523] 本文所描述的化合物的IC_{50}值示出于表1中。

表1

实例编号	*KRASG12C RAF 破坏测定* (IC_{50})
1	27 nM
2	32 nM
3	19 nM
4	260 nM
5	79 nM
6	45 nM
7	16 nM
8	1300 nM
9	350 nM
10	24 nM
11	450 nM
12	11 nM
13	38 nM
14	22 nM
15	60 nM
16	180 nM
17	2600 nM
18	25 nM
19A	59 nM
19B	270 nM
20	89 nM
21A	67 nM

21B	330 nM
22	1900 nM
23	180 nM
24	110 nM
25	290 nM
26	170 nM
27	3 nM
28	4 nM
29	100 nM
30	470 nM
31	64 nM
32	76 nM
33	75 nM
34	400 nM
35	430 nM
36	150 nM
37	130 nM
38	4700 nM
39	5100 nM
40	880 nM
41	760 nM
42	760 nM
43	1100 nM
44	360 nM
45	460 nM
46	390 nM
47	100 nM
48	780 nM
49	800 nM
50	840 nM

51	360 nM
52	430 nM
53	44 nM
54	5 nM
55	2 nM
56	6 nM
57	4 nM
58	2 nM
59	2 nM
60	180 nM
61	300 nM
62	300 nM
63	180 nM
64	7 nM
65	4.5nM
66	<2 nM
67	41 nM
68	220 nM
69	300 nM
70	26 nM
71	40 nM
72	440 nM
73 反式异构体 1	1600 nM
73 反式异构体 2	5700 nM
73 顺式异构体 1	110 nM
73 顺式异构体 2	1800 nM
74 反式异构体 1	2.5 nM
74 反式异构体 2	110 nM
74 顺式异构体 1	1000 nM
74 顺式异构体 2	910 nM

75	57 nM
76	590 nM
77	120 nM
78	120 nM
79	65 nM
80	30 nM
81	57 nM
82	62 nM
83	2600 nM
84	3500 nM
85	110 nM
86	110 nM
87	1600 nM
88	1000 nM
89	37 nM
90	110 nM
91	5000 nM
92	24000 nM
93	3300 nM
94	34 nM
95	14 nM
96	110 nM
97	550 nM
98	91 nM
99	70 nM
100	5300 nM
101	12000 nM
102	87 nM
103	620 nM
104	16000 nM

105	9700 nM
106	1600 nM
107	5600 nM
108	4300 nM
109	240 nM
110	180 nM
111	11 nM
112	< 2 nM
113	156 nM
114	719 nM
115	14 nM
116	27 nM
117	9 nM
118	30 nM
119	5 nM
120	30 nM
121	8 nM
122	6 nM
123	187 nM
124	540 nM
125	480 nM
126	47000 nM
127	10 nM
128	30 nM
129	200 nM
130	60 nM
131	4200 nM
132	16800 nM
133	890 nM
134	970 nM

[0524] 应理解,具体实施方式部分而不是发明内容和摘要部分旨在用于解释权利要求。发明内容和摘要部分可以如发明人(们)所设想到的阐述本披露的一个或多个但不是所有

示例性方面,并且因此,不旨在以任何方式限制本披露和所附权利要求。

[0525] 以上借助说明指定功能的实现及其关系的功能构建单元描述了本披露。为了便于描述,本文中任意定义了这些功能构建单元的边界。只要适当地执行指定的功能及其关系,就可以定义替代性边界。

[0526] 本文所引用的所有参考文献均通过引用以其全文并入本文。

[0527] 具体方面的前述描述将充分揭示本披露的通用性质,使得其他人可以通过应用本领域的技术内的知识容易地修改和/或适应于多种应用此类具体方面,而无需过多的实验,而不偏离本披露的通用构思。因此,基于本文所呈现的教导和指导,此类适应和修改旨在处于所披露的方面的等同物的含义和范围内。应理解,本文的措辞或术语是出于描述而非限制的目的,使得本说明书的术语或措辞应由技术人员根据教导和指导来解释。

[0528] 本披露的宽度和范围不应当受任何上述示例性方面的限制,而应当仅根据以下权利要求及其等同物来限定。