(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118557730 A
(43)申请公布日 2024.08.30

(21)申请号 202410561373.X

(22)申请日 2022.05.25

(30)优先权数据
63/192837 2021.05.25 US

(62)分案原申请数据
202280050079.1 2022.05.25

(71)申请人 锐新医药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 K·西蒙

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 黄登高 彭昶

(51)Int.Cl.
A61K 45/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书842页 附图5页

(54)发明名称

抑制RAS的方法

(57)摘要

本公开提供了用于抑制RAS蛋白的方法。本公开还包含用于治疗癌症的方法。

CN 118557730 A

1.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,其中所述癌症包含:

(a)为G12C的第一RAS突变和在选自由H95、R68、G13和Q61组成的组的位置处的第二RAS突变或选自由Y96C、Y96F、Y96H、Y96N、Y96S组成的组的第二RAS突变;或

(b)在位置G12处的第一RAS突变,所述突变选自由以下组成的组:G12H、G12I、G12K、G12M、G12N、G12P、G12Q、G12T、G12W和G12Y,

其中所述癌症对RAS(OFF)抑制剂治疗有抗性,所述方法包括向所述受试者施用RAS(ON)抑制剂。

抑制RAS的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是国际申请日为2022年5月25日的国际申请PCT/US2022/030823进入中国、申请号为202280050079.1的题为“抑制RAS的方法”的发明专利申请的分案申请。本申请要求2021年5月25日提交的美国申请第63/192,837号的优先权权益,所述申请特此通过引用并入。

背景技术

[0003] 癌症仍是对人类健康最致命的威胁之一。在美国,癌症每年影响近130万新患者,并且是仅次于心脏病的第二大死亡原因,大约占死亡人数的1/4。

[0004] 文献中已充分确立,RAS蛋白(KRAS、HRAS和NRAS)在多种人类癌症中起至关重要的作用,并且因此是抗癌疗法的适当靶标。实际上,在美国,所有人类癌症中有大约30%是由RAS蛋白突变引起,所述癌症中有许多是致命的。由活化突变、过表达或上游活化引起的RAS蛋白失调在人类肿瘤中较为常见,并且在人类癌症中常常发现RAS的活化突变。RAS在GDP结合“关闭”与GTP结合“开启”状态之间转换。状态之间的转换由使RAS载有GTP的鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)蛋白(例如SOS1)与水解GTP并由此使RAS失活的GTP酶活化蛋白(GAP)(例如NF1)之间的相互作用来促进。另外,含SH2结构域的蛋白质酪氨酸磷酸酶-2(SHP2)与受体信号传导器缔合并在RTK活化后变得具有活性,并且然后促进RAS活化。RAS蛋白突变可将蛋白质锁定为“开启”状态,从而产生组成型活性信号通路,这导致细胞生长不受控制。例如,在RAS蛋白中密码子12处的活化突变通过抑制GAP依赖性和固有GTP水解速率,明显使RAS突变蛋白群体偏向“开启”(GTP结合)状态(RAS(ON)),导致致癌性MAPK信号传导来起作用。值得注意的是,RAS对GTP表现出皮摩尔浓度的亲和力,使得RAS即便是在低浓度的此核苷酸存在下也能够活化。在RAS密码子13(例如G13D)和61(例如Q61K)处的突变也引起一些癌症的致癌活性。

[0005] RAS“关闭”形式(RAS(OFF))的首创共价抑制剂在具有RAS致癌性突变的癌症患者中已展示出有希望的抗肿瘤活性。此外,尽管对RAS通路的治疗性抑制通常最初有效,但最终可能证明是无效的,因为例如其可经由多种机制导致RAS通路信号传导过度活化,所述机制包括例如经由缓解在这些通路中天然运行的负反馈机制使所述通路再活化;或者其可导致对RAS(OFF)抑制剂的抗性。导致对此类抑制剂产生抗性的突变已有报道(Tanaka等人,Clinical acquired resistance to KRASG12C inhibition through a novel KRAS switch-II pocket mutation and polyclonal alterations converging on RAS-MAPK reactivation,Cancer Discovery,2021年4月6日.DOI:10.1158/2159-8290.CD-21-0365;Awad等人,Mechanisms of acquired resistance to KRAS^{G12C} inhibition in cancer,2021年AACR年会,2021年4月10日)。因此,最初对此类抑制剂敏感的细胞可能变得具有抗性。因此,需要有效地抑制RAS(OFF)抑制剂不成功或可能不成功的癌症患者(包括未接受RAS(OFF)疗法的患者)的RAS通路信号传导的方法。

发明内容

[0006] 本公开提供了用于抑制RAS和用于治疗癌症的方法。本发明人观察到,经RAS(OFF)抑制剂治疗的癌细胞可能产生抗性,例如经由获取一个或多个使RAS(OFF)抑制剂不太有效或无效的突变。本公开至少部分地基于以下观察结果:对RAS(OFF)抑制剂治疗有抗性的一些癌症对RAS(ON)抑制剂治疗仍有反应。因此,在癌症对RAS(OFF)抑制剂治疗有抗性的情形下,向患有癌症的受试者施用RAS(ON)抑制剂可减缓或停止致癌信号传导或疾病进展。另外,施用RAS(ON)抑制剂(例如与RAS(OFF)抑制剂组合施用)可防止获得一个或多个赋予对RAS(OFF)抑制剂的抗性的RAS突变。另外,本文所公开的化合物可为未接受RAS(OFF)疗法的患者提供临床益处。

[0007] 在本文的任何实施方案中,RAS(ON)抑制剂可为三元复合物RAS(ON)抑制剂,如所述术语在本文中所定义。

[0008] 经特别考虑,关于本公开的一个实施方案所论述的任何限制可适用于本公开的任何其他实施方案。此外,本公开的任何化合物或组合物可用于本公开的任何方法中,并且本公开的任何方法可用于产生或利用本公开的任何化合物或组合物。

[0009] 编号实施方案

[0010] 1.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,其中所述癌症包含:

[0011] (a)为G12C的第一RAS突变以及在选自由Y96、H95、R68、G13和Q61组成的组的位置处的第二RAS突变;或

[0012] (b)在位置G12处的第一RAS突变,

[0013] 其中所述癌症对RAS(OFF)抑制剂治疗有抗性,所述方法包括向所述受试者施用RAS(ON)抑制剂。

[0014] 2.如实施方案1所述的方法,其中所述癌症不包含KRAS Y96D突变。

[0015] 3.如实施方案1所述的方法,其中所述癌症不包含以下突变中的任一者:KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G12C、KRAS G12R、KRAS G12A、KRAS G12S、KRAS G12F、KRAS G12L、HRAS G12S、HRAS G12D、HRAS G12C、HRAS G12V、HRAS G12A、HRAS G12N、HRAS G12R、NRAS G12D、NRAS G12S、NRAS G12C、NRAS G12V、NRAS G12A或NRAS G12R,或其任何组合。

[0016] 4.如实施方案1-3中任一项所述的方法,其中所述癌症不包含选自由以下组成的组的KRAS突变:$G12C^{amp}$、G12D、G12R、G12V、G12W、G13D、Q61H、R68S、H95D、H95Q、H95R和Y96C,或其任何组合。

[0017] 5.如实施方案1-4中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述受试者施用RAS(OFF)抑制剂。

[0018] 6.如实施方案5所述的方法,其中所述RAS(ON)抑制剂与所述RAS(OFF)抑制剂同时或依序施用。

[0019] 7.如实施方案5或6所述的方法,其中所述RAS(ON)抑制剂与所述RAS(OFF)抑制剂是作为单一制剂或以分开的制剂施用。

[0020] 8.如实施方案6所述的方法,其中:

[0021] 所述RAS(OFF)抑制剂被施用持续第一时间段;并且

[0022] 所述RAS(ON)抑制剂被施用持续第二时间段,

[0023] 其中所述第一时间段与所述第二时间段不重叠,并且所述第一时间段是在所述第

二时间段之前。

[0024] 9.如实施方案6所述的方法,其中:

[0025] 所述RAS(OFF)抑制剂被施用持续第一时间段;并且

[0026] 所述RAS(OFF)抑制剂和所述RAS(ON)抑制剂被施用持续第二时间段,

[0027] 其中所述第一时间段与所述第二时间段不重叠,并且所述第一时间段是在所述第二时间段之前。

[0028] 10.如实施方案5-9中任一项所述的方法,其中所述受试者的癌症在施用所述RAS(OFF)抑制剂时有进展。

[0029] 11.如实施方案1所述的方法,其中所述癌症包含为G12C的第一RAS突变和在位置Y96处的第二RAS突变。

[0030] 12.如实施方案1或实施方案11所述的方法,其中所述第二RAS突变选自由Y96C、Y96D、Y96F、Y96H、Y96N和Y96S组成的组。

[0031] 13.如实施方案1或实施方案11所述的方法,其中所述第二RAS突变选自由Y96D、Y96F、Y96H、Y96N和Y96S组成的组。

[0032] 14.如实施方案1或实施方案11所述的方法,其中所述第二RAS突变选自由Y96C、Y96F、Y96H、Y96N和Y96S组成的组。

[0033] 15.如实施方案1或实施方案11所述的方法,其中所述第二RAS突变选自由Y96F、Y96H、Y96N和Y96S组成的组。

[0034] 16.如实施方案1所述的方法,其中所述癌症包含为G12C的第一RAS突变和在位置H95或R68处的第二RAS突变。

[0035] 17.如实施方案1或实施方案16所述的方法,其中所述第一RAS突变为G12C并且所述第二RAS突变是在位置H95处。

[0036] 18.如实施方案1、16或17中任一项所述的方法,其中所述第二RAS突变选自由H95D、H95L、H95N、H95P、H95Q、H95R和H95Y组成的组。

[0037] 19.如实施方案1、16或17中任一项所述的方法,其中所述第二RAS突变选自由H95L、H95N、H95P和H95Y组成的组。

[0038] 20.如实施方案1或实施方案16所述的方法,其中所述第一RAS突变为G12C并且所述第二RAS突变是在位置R68处。

[0039] 21.如实施方案1、16或20中任一项所述的方法,其中所述第二突变选自由R68G、R68K、R68M、R68S、R68T和R68W组成的组。

[0040] 22.如实施方案1、16或20中任一项所述的方法,其中所述第二突变选自由R68G、R68K、R68M、R68T和R68W组成的组。

[0041] 23.如实施方案1-4和11-22中任一项所述的方法,其中所述受试者已经RAS(OFF)抑制剂治疗。

[0042] 24.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,其中所述癌症包含在RAS Y96、H95或R68处的氨基酸取代,所述方法包括向所述受试者施用RAS(ON)抑制剂。

[0043] 25.如实施方案24所述的方法,其中所述癌症包含为G12C的第一RAS突变和在位置Y96处的第二RAS突变。

[0044] 26.如实施方案24或实施方案25所述的方法,其中所述癌症不包含Y96D RAS突变。

[0045] 27.如实施方案25或实施方案26所述的方法,其中所述第二RAS突变选自由Y96C、Y96D、Y96F、Y96H、Y96N和Y96S组成的组。

[0046] 28.如实施方案25或实施方案26所述的方法,其中所述第二RAS突变选自由Y96D、Y96F、Y96H、Y96N和Y96S组成的组。

[0047] 29.如实施方案25或实施方案26所述的方法,其中所述第二RAS突变选自由Y96C、Y96F、Y96H、Y96N和Y96S组成的组。

[0048] 30.如实施方案25或实施方案26所述的方法,其中所述第二RAS突变选自由Y96F、Y96H、Y96N和Y96S组成的组。

[0049] 31.如实施方案25所述的方法,其中所述癌症包含为G12C的第一RAS突变和在位置H95或R68处的第二RAS突变。

[0050] 32.如实施方案25或实施方案31所述的方法,其中所述第一RAS突变为G12C并且所述第二RAS突变是在位置H95处。

[0051] 33.如实施方案25、31或32中任一项所述的方法,其中所述第二RAS突变选自由H95D、H95L、H95N、H95P、H95Q、H95R和H95Y组成的组。

[0052] 34.如实施方案25、31或32中任一项所述的方法,其中所述第二RAS突变选自由H95L、H95N、H95P和H95Y组成的组。

[0053] 35.如实施方案25或实施方案31所述的方法,其中所述第一RAS突变为G12C并且所述第二RAS突变是在位置R68处。

[0054] 36.如实施方案25、31或35中任一项所述的方法,其中所述第二突变选自由R68G、R68K、R68M、R68S、R68T和R68W组成的组。

[0055] 37.如实施方案25、31或35中任一项所述的方法,其中所述第二突变选自由R68G、R68K、R68M、R68T和R68W组成的组。

[0056] 38.如实施方案1所述的方法,其中所述第二突变为Q61H。

[0057] 39.如实施方案1所述的方法,其中所述第二突变为G13D。

[0058] 40.如实施方案27-39中任一项所述的方法,其中所述受试者已经RAS(OFF)抑制剂治疗。

[0059] 41.如实施方案27-40中任一项所述的方法,其中所述癌症对RAS(OFF)抑制剂治疗具有抗性。

[0060] 42.如实施方案40或实施方案41所述的方法,其中所述受试者的癌症在施用所述RAS(OFF)抑制剂时有进展。

[0061] 43.如实施方案1-42中任一项所述的方法,其中任何RAS突变为KRAS突变。

[0062] 44.如实施方案1-42中任一项所述的方法,其中任何RAS突变为NRAS突变。

[0063] 45.如实施方案1-42中任一项所述的方法,其中任何RAS突变为HRAS突变。

[0064] 46.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,其中所述癌症包含选自由以下组成的组的RAS突变:G12H、G12I、G12K、G12M、G12N、G12P、G12Q、G12T、G12W和G12Y,或其组合,所述方法包括向所述受试者施用RAS(ON)抑制剂。

[0065] 47.如实施方案46所述的方法,其中所述癌症还包含G12C RAS突变。

[0066] 48.如实施方案46或47所述的方法,其中所述受试者已经RAS(OFF)抑制剂治疗。

[0067] 49.如实施方案46-48中任一项所述的方法,其中所述癌症对RAS(OFF)抑制剂治疗

具有抗性。

[0068] 50.如实施方案48或实施方案49所述的方法,其中所述受试者的癌症在施用所述RAS(OFF)抑制剂时有进展。

[0069] 51.一种抑制细胞中的RAS的方法,其中所述RAS包含在Y96、H95或R68处的氨基酸取代,所述方法包括使所述细胞与RAS(ON)抑制剂接触。

[0070] 52.一种抑制细胞中的RAS的方法,其中所述RAS包含在H95或R68处的氨基酸取代,所述方法包括使所述细胞与RAS(ON)抑制剂接触。

[0071] 53.如实施方案51或实施方案52所述的方法,其中所述细胞是在体外。

[0072] 54.如实施方案51或实施方案52所述的方法,其中所述细胞是在体内。

[0073] 55.如实施方案1-54中任一项所述的方法,其中所述RAS(ON)抑制剂为对RAS G12C、G13D或G12D具有选择性的抑制剂。

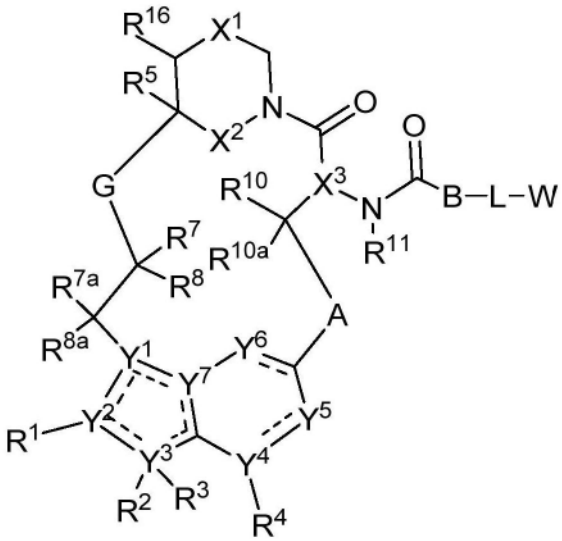
[0074] 56.如实施方案1-54中任一项所述的方法,其中所述RAS(ON)抑制剂为$RAS(ON)^{MULTI}$抑制剂。

[0075] 57.如实施方案1-56中任一项所述的方法,其中所述RAS(ON)抑制剂为三元复合物RAS(ON)抑制剂。

[0076] 58.如实施方案1-57中任一项所述的方法,其中所述RAS(ON)抑制剂选自WO 2020132597中所公开的化合物。

[0077] 59.如实施方案1-57中任一项所述的方法,其中所述RAS(ON)抑制剂为式AI化合物:

[0078]



式 AI

[0079] 或其药学上可接受的盐,

[0080] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键;

[0081] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基;

[0082] B不存在,为-CH(R^9)-或>C=$CR^9R^{9'}$,其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳;任选地

被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[0083] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基;任选地被取代的C_1-C_4亚烯基;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;-C(O)O-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;-C(O)NH-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;或3元至8元亚杂芳基;

[0084] L不存在或为接头;

[0085] W为氢、氰基、S(O)$_2$R'、任选地被取代的氨基、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_4烷氧基、任选地被取代的C_1-C_4羟基烷基、任选地被取代的C_1-C_4氨基烷基、任选地被取代的C_1-C_4卤代烷基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_4胍基烷基、C_0-C_4烷基任选地取代的3元至11元杂环烷基、任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂芳基;

[0086] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或S(O)$_n$;

[0087] X^2为O或NH;

[0088] X^3为N或CH;

[0089] n为0、1或2;

[0090] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、S(O)$_2$R'或S(O)$_2$N(R')$_2$;

[0091] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[0092] Y^1为C、CH或N;

[0093] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N;

[0094] Y^5为CH、CH_2或N;

[0095] Y^6为C(O)、CH、CH_2或N;

[0096] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基,或

[0097] R^1和R^2与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0098] R^2不存在,为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;

[0099] R^3不存在,或

[0100] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0101] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[0102] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[0103] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[0104] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0105] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷

基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0106] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0107] R^{7a}和R^{8a}独立地为氢、卤基、任选地被取代的C_1-C_3烷基,或与它们所连接的碳组合形成羰基;

[0108] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0109] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0110] R^9为氢、F、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基,或

[0111] R^9和L与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0112] $R^{9'}$为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[0113] R^{10}为氢、卤基、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;

[0114] R^{10a}为氢或卤基;

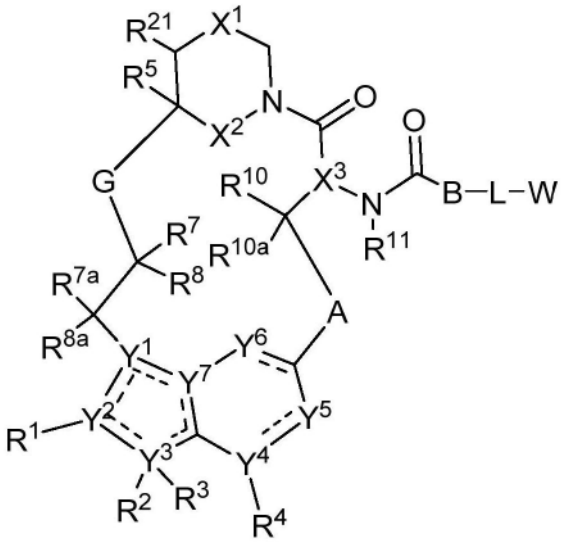
[0115] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基;

[0116] R^{16}为氢或C_1-C_3烷基。

[0117] 60.如实施方案1-57中任一项所述的方法,其中所述RAS(ON)抑制剂选自表A1或表A2的化合物或其药学上可接受的盐。

[0118] 61.如实施方案1-57中任一项所述的方法,其中所述RAS(ON)抑制剂为式BI化合物:

[0119]



式 BI

[0120] 或其药学上可接受的盐，

[0121] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键；

[0122] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-，其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基；或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基；

[0123] B不存在；为-CH(R^9)-；>C=$CR^9R^{9'}$；或>$CR^9R^{9'}$，其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基；或5元至6元亚杂芳基；

[0124] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基；任选地被取代的C_1-C_4亚烯基；任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基；-C(O)O-CH(R^6)-，其中C结合至-C(R^7R^8)-；-C(O)NH-CH(R^6)-，其中C结合至-C(R^7R^8)-；任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基；或3元至8元亚杂芳基；

[0125] L不存在或为接头；

[0126] W为交联基团，其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮、卤乙酰基或炔基砜；

[0127] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或$S(O)_n$；

[0128] X^2为O或NH；

[0129] X^3为N或CH；

[0130] n为0、1或2；

[0131] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)$N(R')_2$、S(O)R'、$S(O)_2R'$或$S(O)_2N(R')_2$；

[0132] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基；

[0133] Y^1为C、CH或N；

[0134] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N；

[0135] Y^5为CH、CH_2或N；

[0136] Y^6为C(O)、CH、CH_2或N；

[0137] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基，或

[0138] R^1和R^2与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基；

[0139] R^2不存在，为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基；R^3不存在，或

[0140] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基；

[0141] R^4不存在，为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基；

[0142] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基；

[0143] R^6为氢或甲基；R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基，或

[0144] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基；

[0145] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0146] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0147] R^{7a}和R^{8a}独立地为氢、卤基、任选地被取代的C_1-C_3烷基,或与它们所连接的碳组合形成羰基;

[0148] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0149] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0150] R^9为H、F、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基,或

[0151] R^9和L与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0152] $R^{9'}$为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;或

[0153] R^9和$R^{9'}$与它们所连接的原子组合形成3元至6元环烷基或3元至6元杂环烷基;

[0154] R^{10}为氢、卤基、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;

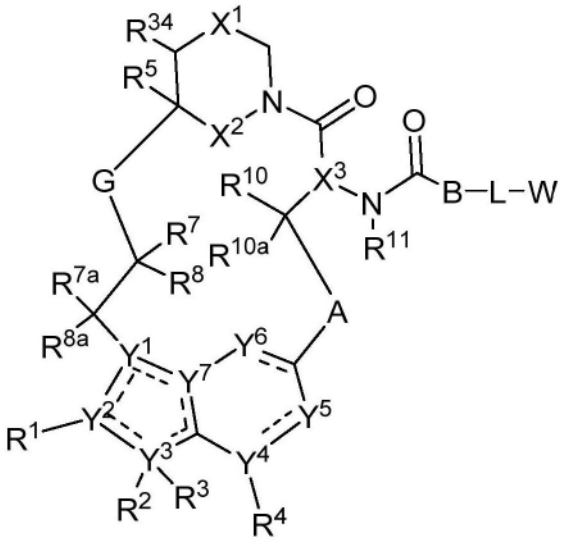
[0155] R^{10a}为氢或卤基;

[0156] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基;并且

[0157] R^{21}为氢或C_1-C_3烷基。

[0158] 62.如实施方案1-57中任一项所述的方法,其中所述RAS(ON)抑制剂选自表B1或表B2的化合物或其药学上可接受的盐。

[0159] 63.如实施方案1-57中任一项所述的方法,其中所述RAS(ON)抑制剂为式CI化合物或其药学上可接受的盐。

[0160] 

式 CI

[0161] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键；

[0162] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-，其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基；或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基；

[0163] B为-CH(R^9)-或>C=C$R^9R^{9'}$，其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基；或5元至6元亚杂芳基；

[0164] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基；任选地被取代的C_1-C_4亚烯基；任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基；-C(O)O-CH(R^6)-，其中C结合至-C(R^7R^8)-；-C(O)NH-CH(R^6)-，其中C结合至-C(R^7R^8)-；任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基；或3元至8元亚杂芳基；

[0165] L不存在或为接头；

[0166] W为交联基团，其包含碳化二亚胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、氨基甲酸氯乙酯、硫代氨基甲酸氯乙酯、氮丙啶、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、异EEDQ或其他EEDQ衍生物、环氧化物、噁唑鎓或烯糖；

[0167] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或$S(O)_n$；

[0168] X^2为O或NH；

[0169] X^3为N或CH；

[0170] n为0、1或2；

[0171] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、$S(O)_2$R'或$S(O)_2$N(R')$_2$；

[0172] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基；

[0173] Y^1为C、CH或N；

[0174] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N；

[0175] Y^5为CH、CH_2或N；

[0176] Y^6为C(O)、CH、CH_2或N；

[0177] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基,或

[0178] R^1和R^2与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0179] R^2不存在,为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[0180] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0181] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[0182] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[0183] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[0184] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0185] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0186] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成$C=CR^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0187] R^{7a}和R^{8a}独立地为氢、卤基、任选地被取代的C_1-C_3烷基,或与它们所连接的碳组合形成羰基;

[0188] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0189] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0190] R^9为氢、F、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基,或

[0191] R^9和L与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0192] $R^{9'}$为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[0193] R^{10}为氢、卤基、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;

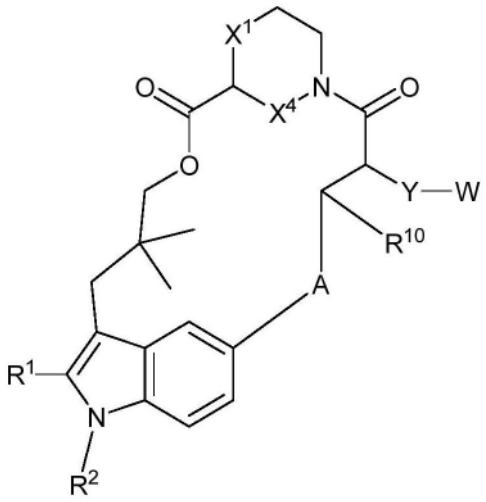
[0194] R^{10a}为氢或卤基;并且

[0195] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基;并且

[0196] R^{34}为氢或C_1-C_3烷基。

[0197] 64.如实施方案1-57中任一项所述的方法,其中所述RAS(ON)抑制剂选自表C1或表C2的化合物或其药学上可接受的盐。

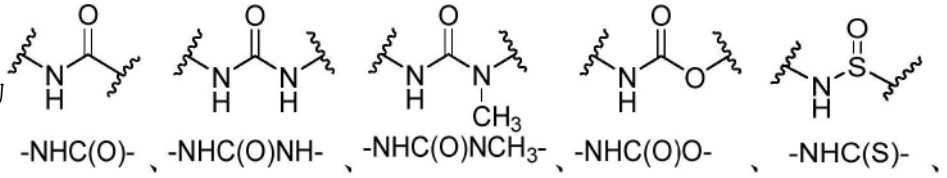
[0198] 65.如实施方案1-57中任一项所述的方法,其中所述RAS(ON)抑制剂为式DIa化合物:

[0199] 

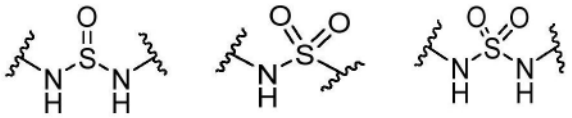
式 DIa

[0200] 或其药学上可接受的盐,

[0201] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的6元亚芳基、任选地被取代的5元至6元亚杂芳基、任选地被取代的C_2-C_4亚烷基或任选地被取代的C_2-C_4亚烯基;

[0202] Y为 

-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)NCH$_3$-、-NHC(O)O-、-NHC(S)-、



-NHC(S)NH-、-NHS(O)$_2$-或-NHS(O)$_2$NH-;

[0203] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[0204] X^1和X^4各自独立地为CH_2或NH;

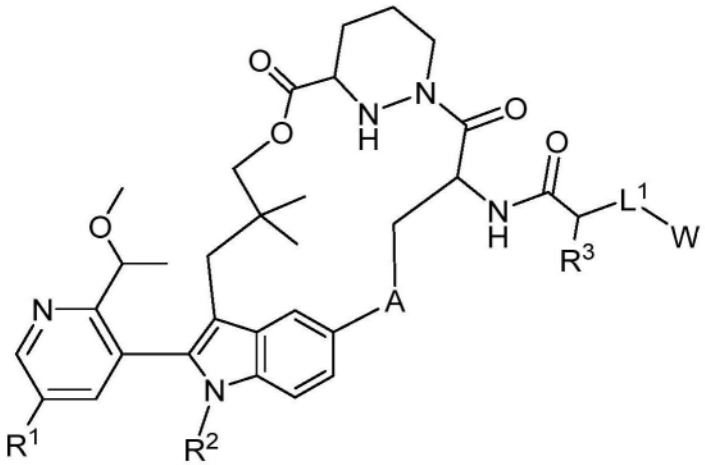
[0205] R^1为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至15元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;并且

[0206] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;并且R^{10}为氢、羟基、任选地被取代的C_1-C_3烷基或任选地被取代的C_1-C_6杂烷基。

[0207] 66.如实施方案1-57中任一项所述的方法,其中所述RAS(ON)抑制剂选自表D1a或

D1b的化合物或其药学上可接受的盐。

[0208] 67.如实施方案1-57中任一项所述的方法,其中所述RAS(ON)抑制剂为式EI化合物:

[0209] 

式 EI,

[0210] 或其药学上可接受的盐,

[0211] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基;

[0212] L^1不存在或为接头;

[0213] W为交联基团,其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜;

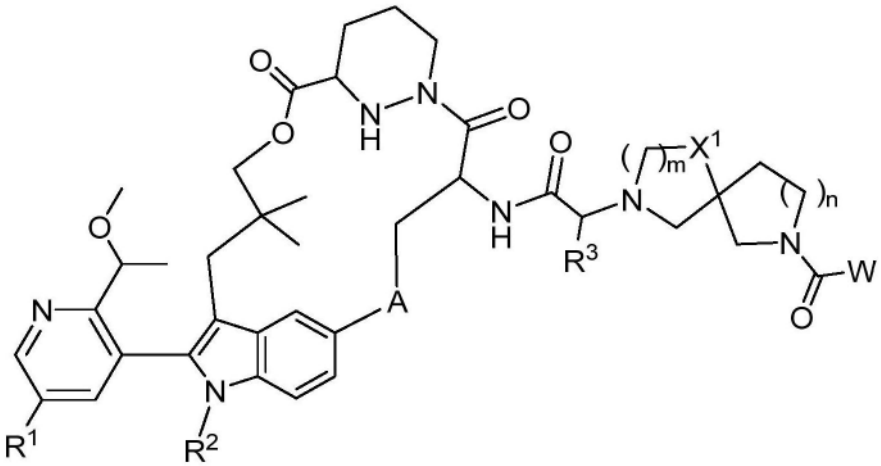
[0214] R^1为氢、任选地被取代的3元至10元杂环烷基或任选地被取代的C_1-C_6杂烷基;

[0215] R^2为任选地被取代的C_1-C_6烷基;并且

[0216] R^3为任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基。

[0217] 68.如实施方案1-57中任一项所述的方法,其中所述RAS(ON)抑制剂选自表E1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0218] 69.如实施方案1-57中任一项所述的方法,其中所述RAS(ON)抑制剂为式FI化合物:

[0219] 

式 FI

[0220] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基；

[0221] W为交联基团，其包含氮丙啶、环氧化物、碳化二亚胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、氨基甲酸氯乙酯、硫代氨基甲酸氯乙酯、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、异EEDQ或其他EEDQ衍生物、噁唑鎓或烯糖；

[0222] X^1为CH_2或O；

[0223] m为1或2；

[0224] n为0或1；

[0225] R^1为氢或任选地被取代的3元至10元杂环烷基；

[0226] R^2为任选地被取代的C_1-C_6烷基；并且

[0227] R^3为任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的3元至6元环烷基。

[0228] 70.如实施方案1-57中任一项所述的方法，其中所述RAS(ON)抑制剂选自表F1、表F2、表F3、表F4、表F5或表F6的化合物。

[0229] 71.如实施方案1-23、40-45或48-50中任一项所述的方法，其中所述RAS(OFF)抑制剂选择性地靶向RAS G12C。

[0230] 72.如实施方案1-23、40-45或48-50中任一项所述的方法，其中所述RAS(OFF)抑制剂选自索托拉西布(sotorasib)(AMG 510)、阿达格拉西布(adagrasib)(MRTX849)、MRTX1257、JNJ-74699157(ARS-3248)、LY3537982、LY3499446、ARS-853、ARS-1620、GDC-6036、JDQ443、BPI-421286、JAB-21000、RSC-1255、ERAS-3490、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351和BI1823911。

[0231] 73.如实施方案1-72中任一项所述的方法，其中所述癌症选自结肠直肠癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、阑尾癌、急性髓系白血病、小肠癌、壶腹癌、生殖细胞癌、宫颈癌、原发起源不明癌、子宫内膜癌、食管胃癌、GI神经内分泌癌、卵巢癌、性索基质瘤癌、肝胆管癌、膀胱癌和黑素瘤。

[0232] 74.如实施方案76所述的方法，其中所述癌症为非小细胞肺癌。

[0233] 75.如实施方案1-74中任一项所述的方法，其中所述方法还包括向所述受试者或所述细胞施用额外抗癌疗法。

附图说明

[0234] 图1A和图1B.化合物AA是一种三元复合物$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂，其在本文中公开为本文式B1化合物，并且也是本文表B1的化合物，并且还见于WO 2021/091982中，所述化合物对赋予对$KRAS^{G12C}$(OFF)抑制剂MRTX849和AMG 510的抗性的第二位点突变具有活性。图1A是热图，其表示在不同的RAS抑制剂存在下关于各种KRAS突变的细胞RAS/RAF破坏测定结果。已在用AMG 510(例如Y96C、Y96D、H95D、H95Q、H95R、R68S)治疗的患者中观察到某些突变(Tanaka等人，Clinical acquired resistance to KRASG12C inhibition through a novel KRAS switch-II pocket mutation and polyclonal alterations converging on RAS-MAPK reactivation，Cancer Discovery，2021年4月6日.DOI:10.1158/2159-8290.CD-21-0365;Awad等人，Mechanisms of acquired resistance to $KRAS^{G12C}$ inhibition in cancer，2021年AACR年会，2021年4月10日)。图1B显示与所述热图中的每个带色条相关的

IC50值。参见实施例1。

[0235] 图2A和图2B.化合物A是一种三元复合物$KRAS^{MULTI}$(ON)抑制剂,其在本文中公开为本文式D1化合物,并且也是本文表D1的化合物,并且还见于WO 2022/060836中,所述化合物对在$KRAS^{G12C}$(OFF)抗性中所观察到的RAS致癌基因转换突变具有活性。图2A是热图,其表示在不同的RAS抑制剂存在下关于各种KRAS突变的细胞RAS/RAF破坏测定结果。已在用AMG 510(例如G12C、G12F、G12R、G12V、G12W)治疗的患者中观察到某些突变(Tanaka等人;Awad等人)。图2B显示与所述热图中的每个带色条相关的IC50值。参见实施例2。

[0236] 图3展示化合物A(本文所公开的三元复合物$KRAS^{MULTI}$(ON)抑制剂)在多种RAS驱动的癌细胞系中的体外功效。每个图表显示细胞增殖(相对于对照的%)对log M[化合物A]。对暴露于化合物A达120小时的Capan-1($KRAS^{G12V}$)、AsPC-1($KRAS^{G12D}$)、HCT116($KRAS^{G13D}$)、SK-MEL-30($NRAS^{Q61K}$)、NCI-H1975($EGFR^{T790M/L858R}$)和A375($BRAF^{V600E}$)细胞的体外细胞增殖抑制的效力。数据表示多次实验的平均值。参见实施例3。

具体实施方式

[0237] 本公开大体上涉及用于抑制RAS和用于治疗癌症的方法。在一些实施方案中,本公开提供了用于延迟、预防或治疗对RAS(OFF)抑制剂的获得性抗性的方法,其是通过施用RAS(ON)抑制剂来实施。在一些实施方案中,施用RAS(ON)抑制剂(例如与RAS(OFF)抑制剂组合施用)可防止获得一个或多个赋予对RAS(OFF)抑制剂的抗性的RAS突变。另外,本文所公开的化合物可为未接受RAS(OFF)疗法的患者提供临床益处。

[0238] 图1A和图2A中所示的热图表示在测量RAS的活性形式RAS(ON)与其信号传导配偶体RAF激酶之间的蛋白质复合物丰度的细胞测定中所观察到的相对效力。每个三元复合物KRAS(ON)抑制剂均最大程度地破坏$KRAS^{G12C}$(ON)/CRAF复合物(数据未示出),此指示RAF的$KRAS^{G12C}$活化和MAPK级联被阻断。

[0239] 最近,两个小组发表了在来自表现出针对阿达格拉西布疗法(MRTX849,临床开发中的$KRAS^{G12C}$(OFF)抑制剂)的抗性的患者的ctDNA样品中所观察到的遗传突变的首次阐述。Tanaka等人,Clinical acquired resistance to $KRAS^{G12C}$ inhibition through a novel KRAS switch-II pocket mutation and polyclonal alterations converging on RAS-MAPK reactivation,Cancer Discovery,2021年4月6日.DOI:10.1158/2159-8290.CD-21-0365;Awad等人,Mechanisms of acquired resistance to $KRAS^{G12C}$ inhibition in cancer,2021年AACR年会,2021年4月10日。如下文所阐述,本文对这些突变中的一些突变进行研究。

[0240] 一组突变(图1A、图1B)传递$KRAS^{G12C}$中的第二位点突变,其与G12C突变发生在相同的等位基因上(顺式)。这些突变经由改变所述抑制剂类别的结合位点而赋予对$KRAS^{G12C}$(OFF)抑制剂的抗性。此抗性在热图(图1A)中清楚地呈现,所述热图反映所指示的双突变体相对于单一G12C突变体的抑制剂IC50的倍数变化,其中黄色表示最大的倍数变化。对于$KRAS^{G12C}$(OFF)抑制剂MRTX849和AMG 510,相对于单一G12C突变体,大多数双突变体的效力降低(即倍数变化增加)(所有第二位点突变均以与G12C呈顺式测量)。化合物AA是本文所公开的三元复合物$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂,其对所有测试的第二位点突变均具有活性,相对于单一G12C突变体,其效力的倍数变化最小,此指示这些突变不足以赋予对化合物AA、或更广泛

地如本发明人所推测的通常三元复合物G12C(ON)抑制剂的抗性(例如,参见Tanaka等人),而且,本文所公开的化合物AA和其他三元复合物RAS(ON)抑制剂可提供治疗患者的临床益处,所述患者不仅为对$KRAS^{G12C}$(OFF)抑制剂具有抗性(例如已进展)的患者,而且为未接受此治疗并且肿瘤携载这些第二位点KRAS突变中的一者或多者以及HRAS和NRAS中的相当位置的患者。

[0241] 第二组突变(图2A、图2B)是替代性致癌RAS突变。本发明人先前已公开细胞数据,其展示三元复合物$KRAS^{MULTI}$(ON)抑制剂能够抑制携载一系列致癌RAS突变体的癌细胞的增殖(图3)。热图(图2A)全面地展示化合物A(本文所公开的三元复合物$KRAS^{MULTI}$(ON)抑制剂)可抑制$KRAS^{G12X}$/RAF复合物形成,并且因此抑制由KRAS的所有可能的G12突变体驱动的信号传导。这些数据指示,化合物A或更广泛地如本发明人所推测的通常三元复合物RAS(ON)抑制剂(例如,参见Tanaka等人)可提供治疗患者的临床益处,所述患者不仅为对$KRAS^{G12C}$(OFF)抑制剂具有抗性(例如已进展)的患者,而且为未接受此治疗并且肿瘤携载这些替代性KRAS突变中的一者或多者以及HRAS和NRAS中的相当的12位的患者。

[0242] 一般方法

[0243] 除非另有指示,否则本公开的实践将采用细胞培养、分子生物学(包括重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术,所述技术在本领域的技术范围内。此类技术在文献中全面解释,例如Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第三版(Sambrook等人,2001)Cold Spring Harbor Press;Oligonucleotide Synthesis(P.Herdewijn编辑,2004);Animal Cell Culture(R.I.Freshney编辑,1987);Methods in Enzymology(Academic Press,Inc.);Handbook of Experimental Immunology(D.M.Weir和C.C.Blackwell编辑);Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells(J.M.Miller和M.P.Calos编辑,1987);Current Protocols in Molecular Biology(F.M.Ausubel等人编辑,1987);PCR:The Polymerase Chain Reaction,(Mullis等人编辑,1994);Current Protocols in Immunology(J.E.Coligan等人编辑,1991);Short Protocols in Molecular Biology(Wiley and Sons,1999);Manual of Clinical Laboratory Immunology(B.Detrick,N.R.Rose和J.D.Folds编辑,2006);Immunochemical Protocols(J.Pound编辑,2003);Lab Manual in Biochemistry:Immunology and Biotechnology(A.Nigam和A.Ayyagari编辑,2007);Immunology Methods Manual:The Comprehensive Sourcebook of Techniques(Ivan Lefkovits编辑,1996);Using Antibodies:A Laboratory Manual(E.Harlow和D.Lane编辑,1988);和其他。

[0244] 定义

[0245] 在本申请中,除非从上下文中另外清晰可见,否则(i)术语“一”意指“一个(种)或多个(种)”;(ii)术语“或”用于意指“和/或”,除非明确指示仅指替代选择或替代选择相互排斥,但本公开支持仅指替代选择和“和/或”的定义;(iii)术语“包含”和“包括”应理解为涵盖所列出的组分或步骤,无论其为独自呈现还是与一种或多种额外组分或步骤一起呈现;以及(iv)在提供范围的情形下,端点包括在内。

[0246] 如本文所用,术语“约”用于指示一个值包括用以测定所述值的装置或方法的误差的标准偏差。在某些实施方案中,除非另有说明或从上下文另外明显可见(例如此数值将超过可能值的100%的情形),否则术语“约”是指在任一方向(大于或小于)上处于所述值的

25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小以内的值的范围。

[0247] 如本文所用,在描述毗邻原子的上下文中,术语“毗邻”是指经共价键直接连结的二价原子。

[0248] 本领域技术人员应了解,本文所阐述的某些化合物可以一种或多种不同异构形式(例如立体异构体、几何异构体、阻转异构体、互变异构体)或同位素形式(例如其中一个或多个原子被所述原子的不同同位素取代,例如氢取代氘)存在。除非另有指示或从上下文清楚可见,所绘示的结构可理解为个别或组合地表示任何此类异构或同位素形式。

[0249] 本文所阐述的化合物可为不对称的(例如具有一个或多个立构中心)。除非另有指示,否则预期所有立体异构体,例如对映异构体和非对映异构体。含有不对称取代的碳原子的本公开的化合物可以光学活性形式或外消旋形式分离。本领域中已知由光学活性起始材料制备光学活性形式的方法,例如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成来制备。烯烃、C=N双键等的许多几何异构体也可存在于本文所阐述的化合物中,并且本公开中考虑所有此类稳定异构体。本公开的化合物的顺式和反式几何异构体已有阐述,并且可以异构体混合物形式或以分开的异构形式分离。

[0250] 在一些实施方案中,本文所绘示的一种或多种化合物可以不同互变异构形式存在。如从上下文将清楚可见,除非明确地排除,否则对此类化合物的提及涵盖所有此类互变异构形式。在一些实施方案中,互变异构形式是由单键与毗邻双键交换并且伴随质子的迁移得到。在某些实施方案中,互变异构形式可为质子移变互变异构体,所述互变异构体是与参考形式具有相同经验式和总电荷的异构体质子化状态。具有质子移变互变异构形式的部分的实例为酮-烯醇对、酰胺-亚氨酸对、内酰胺-内酰亚胺对、酰胺-亚氨酸对、烯胺-亚胺对和环状形式,在所述环状形式中,质子可占据杂环系统的两个或更多个位置,例如1H-和3H-咪唑、1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑、1H-和2H-异吲哚,以及1H-和2H-吡唑。在一些实施方案中,互变异构形式可处于平衡状态或通过适当取代而在空间上锁定成一种形式。在某些实施方案中,互变异构形式是由缩醛相互转化得到。

[0251] 除非另有说明,否则本文所绘示的结构也意在包括不同之处仅在于存在一个或多个同位素富集原子的化合物。可并入至本公开的化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,例如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I和^{125}I。同位素标记的化合物(例如经^{3}H和^{14}C标记的那些化合物)可用于化合物或底物组织分布测定中。氚化(即^{3}H)和碳-14(即^{14}C)同位素因其易于制备和可检测性而可用。此外,用较重同位素如氘(即^{2}H)取代可由于代谢稳定性更大(例如体内半衰期延长或剂量需求减小)而提供某些治疗优势。在一些实施方案中,一个或多个氢原子经^{2}H或^{3}H代替,或者一个或多个碳原子经^{13}C或^{14}C富集的碳代替。正电子发射同位素(例如^{15}O、^{13}N、^{11}C和^{18}F)可用于正电子发射断层摄影术(PET)研究中以检查底物受体占有情况。同位素标记的化合物的制备是本领域技术人员已知的。例如,同位素标记的化合物通常可通过遵循与所公开的关于本文所阐述的本公开化合物的那些程序类似的程序,通过用同位素标记的试剂取代未经同位素标记的试剂来制备。

[0252] 如本领域中所已知,许多化学实体可呈现多种不同的固体形式,例如,非晶形形式或结晶形式(例如多晶型物、水合物、溶剂化物)。在一些实施方案中,本公开的化合物可以

任何此类形式使用,包括任何固体形式。在一些实施方案中,本文所阐述或绘示的化合物可以水合物或溶剂化物形式提供或使用。

[0253] 本领域普通技术人员阅读本公开将了解,本文所阐述的某些化合物可以多种形式中的任一者提供或使用,例如盐形式、经保护形式、前药形式、酯形式、异构形式(例如光学或结构异构体)、同位素形式等。在一些实施方案中,对特定化合物的提及可指所述化合物的具体形式。在一些实施方案中,对特定化合物的提及可指呈任何形式的所述化合物。在一些实施方案中,例如,化合物的单一立体异构体的制剂可视为所述化合物的不同形式而非所述化合物的外消旋混合物;化合物的特定盐可视为与所述化合物的另一盐形式不同的形式;含有双键的一种构形异构体((Z)或(E))的制剂可视为与含有所述双键的另一种构形异构体((E)或(Z))的制剂不同的形式;一个或多个原子的同位素不同于参考制剂中存在的同位素的制剂可视为不同形式。

[0254] 在本说明书中的各个地方,本公开的化合物的取代基是以群组或以范围公开。本公开明确地旨在包括此类群组和范围的成员的每一个个别亚组合。例如,术语"C_1-C_6烷基"明确地旨在个别地公开甲基、乙基、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基和C_6烷基。此外,当化合物包括多个以群组或范围公开取代基的位置时,除非另有指示,否则本公开旨在涵盖个别化合物和含有每个位置处成员的每一个个别亚组合的化合物群组(例如类和亚类)。

[0255] 术语"任选地被取代的X"(例如"任选地被取代的烷基")旨在等效于"X,其中X任选地被取代"(例如"烷基,其中所述烷基任选地被取代")。并非旨在指特征"X"(例如烷基)本身是任选的。如本文所阐述,某些所关注化合物可含有一个或多个"任选地被取代"的部分。一般而言,术语"被取代"无论前面是否加有术语"任选地",都意味着指定部分的一个或多个氢被适宜取代基(例如本文所阐述的取代基或基团中的任一者)置换。除非另有指示,否则"任选地被取代"的基团可在所述基团的每个可取代位置处具有适宜取代基,并且在任一给定结构中的多于一个位置可被多于一个选自指定基团的取代基取代时,每个位置处的取代基可相同或不同。例如,在术语"任选地被取代的C_1-C_6烷基-C_2-C_9杂芳基"中,所述烷基部分、所述杂芳基部分或所述两者可任选地被取代。本公开所设想的取代基组合优选是形成稳定或化学上可行的化合物的那些取代基组合。如本文所用,术语"稳定"是指出于一个或多个本文所公开的目的,化合物在经受容许其产生、检测并且在某些实施方案中容许其回收、纯化和使用的条件时不发生基本变化。

[0256] "任选地被取代"的基团的可取代碳原子上的适宜单价取代基可独立地为氘;卤素;$-(CH_2)_{0-4}R^o$;$-(CH_2)_{0-4}OR^o$;$-O(CH_2)_{0-4}R^o$;$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$;$-(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$;$-(CH_2)_{0-4}SR^o$;$-(CH_2)_{0-4}Ph$,其可被R^o取代;$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$,其可被$R^o$取代;$-CH=CHPh$,其可被$R^o$取代;$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基,其可被$R^o$取代;4元至8元饱和或不饱和杂环烷基(例如吡啶基);3元至8元饱和或不饱和环烷基(例如环丙基、环丁基或环戊基);$-NO_2$;$-CN$;$-N_3$;$-(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$;$-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$;$-N(R^o)C(S)R^o$;$-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$;$-N(R^o)C(S)NR^o_2$;$-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$;$-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$;$-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$;$-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$;$-(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$;$-C(S)R^o$;$-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$;$-(CH_2)_{0-4}-C(O)-N(R^o)_2$;$-(CH_2)_{0-4}-C(O)-N(R^o)-S(O)_2-R^o$;$-C(NCN)NR^o_2$;$-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$;$-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^o_3$;$-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$;$-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^o$;$-SC(S)SR^o$;$-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^o$;$-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^o_2$;$-C(S)NR^o_2$;$-C(S)SR^o$;$-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^o_2$;$-C(O)N(OR^o)R^o$;$-C(O)C(O)R^o$;$-C(O)CH_2C(O)R^o$;$-C(NOR^o)R^o$;$-(CH_2)_{0-}$

$_4$SSR^o;-(CH$_2$)$_{0-4}$S(O)$_2$R^o;-(CH$_2$)$_{0-4}$S(O)$_2$OR^o;-(CH$_2$)$_{0-4}$OS(O)$_2$R^o;-S(O)$_2$NR$^o_2$;-(CH$_2$)$_{0-4}$S(O)R^o;-N(R^o)S(O)$_2$NR$^o_2$;-N(R^o)S(O)$_2$R^o;-N(OR^o)R^o;-C(NOR^o)NR$^o_2$;-C(NH)NR$^o_2$;-P(O)$_2$R^o;-P(O)R$^o_2$;-P(O)(OR^o)$_2$;-OP(O)R$^o_2$;-OP(O)(OR^o)$_2$;-OP(O)(OR^o)R^o、-SiR$^o_3$;-(C$_{1-4}$直链或支链亚烷基)O-N(R^o)$_2$;或-(C$_{1-4}$直链或支链亚烷基)C(O)O-N(R^o)$_2$,其中每个R^{o}可如下文所定义被取代并且独立地为氢、-C$_{1-6}$脂族基、-CH$_2$Ph、-O(CH$_2$)$_{0-1}$Ph、-CH$_2$-(5元-6元杂芳基环)或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3元至6元饱和、部分不饱和或芳基环,或尽管有上述定义,但两个独立出现的R^{o}与其插入原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3元至12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环,其可如下文所定义被取代。

[0257] R^o(或由两个独立出现的R^{o}与其插入原子一起形成的环)上的适宜单价取代基可独立地为卤素、-(CH$_2$)$_{0-2}$R$^\bullet$、-(卤基R$^\bullet$)、-(CH$_2$)$_{0-2}$OH、-(CH$_2$)$_{0-2}$OR$^\bullet$、-(CH$_2$)$_{0-2}$CH(OR$^\bullet$)$_2$;-O(卤基R$^\bullet$)、-CN、-N$_3$、-(CH$_2$)$_{0-2}$C(O)R$^\bullet$、-(CH$_2$)$_{0-2}$C(O)OH、-(CH$_2$)$_{0-2}$C(O)OR$^\bullet$、-(CH$_2$)$_{0-2}$SR$^\bullet$、-(CH$_2$)$_{0-2}$SH、-(CH$_2$)$_{0-2}$NH$_2$、-(CH$_2$)$_{0-2}$NHR$^\bullet$、-(CH$_2$)$_{0-2}$NR$^\bullet_2$、-NO$_2$、-SiR$^\bullet_3$、-OSiR$^\bullet_3$、-C(O)SR$^\bullet$、-(C$_{1-4}$直链或支链亚烷基)C(O)OR$^\bullet$或-SSR$^\bullet$,其中每个R$^\bullet$未被取代或在前面加有“卤基”的情形下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地选自C$_{1-4}$脂族基、-CH$_2$Ph、-O(CH$_2$)$_{0-1}$Ph或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元至6元饱和、部分不饱和或芳基环。R^{o}的饱和碳原子上的适宜二价取代基包括=O和=S。

[0258] “任选地被取代”的基团的饱和碳原子上的适宜二价取代基包括以下:=O、=S、=NNR$^*_2$、=NNHC(O)R*、=NNHC(O)OR*、=NNHS(O)$_2$R*、=NR*、=NOR*、-O(C(R$^*_2$))$_{2-3}$O-或-S(C(R$^*_2$))$_{2-3}$S-,其中每个独立出现的R*选自氢;C$_{1-6}$脂族基,其可如下文所定义被取代;或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5元至6元饱和、部分不饱和或芳基环。结合至“任选地被取代”的基团的邻近可取代碳的适宜二价取代基包括:-O(CR$^*_2$)$_{2-3}$O-,其中每个独立出现的R*选自氢;C$_{1-6}$脂族基,其可如下文所定义被取代;或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5元至6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0259] R*的脂族基团上的适宜取代基包括卤素、-R$^\bullet$、-(卤基R$^\bullet$)、-OH、-OR$^\bullet$、-O(卤基R$^\bullet$)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR$^\bullet$、-NH$_2$、-NHR$^\bullet$、-NR$^\bullet_2$或-NO$_2$,其中每个R$^\bullet$未被取代或在前面加有“卤基”的情形下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地为C$_{1-4}$脂族基、-CH$_2$Ph、-O(CH$_2$)$_{0-1}$Ph或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元至6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0260] “任选地被取代”的基团的可取代氮上的适宜取代基包括$-R^\dagger$、$-NR^\dagger_2$、$-C(O)R^\dagger$、$-C(O)OR^\dagger$、$-C(O)C(O)R^\dagger$、$-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$、$-S(O)_2R^\dagger$、$-S(O)_2NR^\dagger_2$、$-C(S)NR^\dagger_2$、$-C(NH)NR^\dagger_2$或$-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$;其中每个$R^\dagger$独立地为氢;C$_{1-6}$脂族基,其可如下文所定义被取代;未被取代的-OPh;或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的3元至6元饱和、部分不饱和或芳基环,或尽管有上述定义,但两个独立出现的$R^\dagger$与其插入原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的3元至12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环。

[0261] $R^\dagger$的脂族基团上的适宜取代基独立地为卤素、-R$^\bullet$、-(卤基R$^\bullet$)、-OH、-OR$^\bullet$、-O(卤基R$^\bullet$)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR$^\bullet$、-NH$_2$、-NHR$^\bullet$、-NR$^\bullet_2$或-NO$_2$,其中每个R$^\bullet$未被取代或在前面加有“卤基”的情形下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地为C$_{1-4}$脂族基、-CH$_2$Ph、-O(CH$_2$)$_{0-}$

$_1$Ph或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元至6元饱和、部分不饱和或芳基环。$R^\dagger$的饱和碳原子上的适宜二价取代基包括=O和=S。

[0262] 如本文所用,术语“乙酰基”是指基团-C(O)CH_3。

[0263] 如本文所用,术语“施用”是指向受试者或系统施用组合物(例如化合物或包括如本文所阐述的化合物的制剂)。施用还包括向受试者施用所述化合物的前药衍生物或类似物或所述化合物或组合物的药学上可接受的盐,其可在受试者体内形成等效量的活性化合物。向动物受试者(例如人类)施用可通过任何适当途径来实施。例如,在一些实施方案中,施用可为支气管(包括通过支气管滴注)、经颊、经肠、皮间、动脉内、真皮内、胃内、髓内、肌内、鼻内、腹膜内、鞘内、静脉内、室内、经粘膜、经鼻、口服、经直肠、皮下、舌下、经表面、经气管(包括通过气管内滴注)、透皮、经阴道或经玻璃体施用。

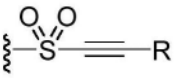
[0264] 如本文所用,术语“烷氧基”是指-O-C_1-C_{20}烷基,其中所述烷氧基经由氧原子连接至化合物的其余部分。

[0265] 如本文所用,术语“烷基”是指含有1至20个(例如1至10个或1至6个)碳的饱和直链或支链单价烃基。在一些实施方案中,烷基是无支链的(即为直链的);在一些实施方案中,烷基是有支链的。烷基的实例是(但不限于)甲基、乙基、正丙基和异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基以及新戊基。

[0266] 如本文所用,术语“亚烷基”表示通过去除两个氢原子从直链或支链饱和烃衍生的饱和二价烃基,并且其实例有亚甲基、亚乙基、亚异丙基等。术语“C_x-C_y亚烷基”表示具有x至y个碳的亚烷基。示例性x值为1、2、3、4、5和6,并且示例性y值为2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18或20(例如C_1-C_6、C_1-C_{10}、C_2-C_{20}、C_2-C_6、C_2-C_{10}或C_2-C_{20}亚烷基)。在一些实施方案中,亚烷基可进一步被1、2、3或4个如本文所定义的取代基取代。

[0267] 除非另有指定,否则如本文所用,术语“烯基”表示含有一个或多个碳碳双键的具有2至20个碳(例如2至6个或2至10个碳)的单价直链或支链基团,并且其实例有乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基和2-丁烯基。烯基包括顺式和反式异构体二者。除非另有指定,否则如本文所用,术语“亚烯基”表示含有一个或多个碳碳双键的具有2至20个碳(例如2至6个或2至10个碳)的二价直链或支链基团。

[0268] 如本文所用,术语“炔基”表示含有碳碳三键的具有2至20个碳原子(例如2至4个、2至6个或2至10个碳)的单价直链或支链基团,并且其实例有乙炔基和1-丙炔基。

[0269] 如本文所用,术语“炔基砜”表示包含结构  的基团,其中R为本文所阐述的任何化学上可行的取代基。

[0270] 如本文所用,术语“氨基”表示-$N(R^\dagger)_2$,例如-NH_2和-$N(CH_3)_2$。

[0271] 如本文所用,术语“氨基烷基”表示在一个或多个碳原子上被一个或多个氨基部分取代的烷基部分。

[0272] 如本文所阐述,术语“氨基酸”是指具有侧链、氨基和酸基(例如-CO_2H或-SO_3H)的分子,其中所述氨基酸通过所述侧链、氨基或酸基(例如侧链)连接至母分子基团。如本文所用,术语“氨基酸”在其最广泛意义上是指可例如经由形成一个或多个肽键而并入至多肽链中的任何化合物或物质。在一些实施方案中,氨基酸具有通用结构H_2N-C(H)(R)-COOH。在一

些实施方案中,氨基酸为天然存在的氨基酸。在一些实施方案中,氨基酸为合成氨基酸;在一些实施方案中,氨基酸为D-氨基酸;在一些实施方案中,氨基酸为L-氨基酸。“标准氨基酸”是指在天然存在的肽中常见的二十种标准L-氨基酸中的任一者。示例性氨基酸包括丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、任选地被取代的羟基正缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、正缬氨酸、鸟氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、吡咯赖氨酸、硒代半胱氨酸、丝氨酸、牛磺酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸。

[0273] 如本文所用,“氨基酸取代”是指蛋白质的野生型氨基酸经非野生型氨基酸取代。氨基酸取代可源自遗传突变,并且可改变蛋白质的一种或多种性质(例如,可赋予改变的结合亲和力或特异性、改变的酶活性、改变的结构或改变的功能)。例如,倘若RAS蛋白在位置Y96处包括氨基酸取代,则此符号指示在RAS蛋白的位置96处的野生型氨基酸为酪氨酸(Y),并且在位置Y96处包括氨基酸取代的RAS蛋白在位置96处包括除酪氨酸(Y)以外的任何氨基酸。符号Y96D指示在位置96处的野生型酪氨酸(Y)残基已经天冬氨酸(D)残基取代。

[0274] 如本文所用,术语“芳基”表示由碳原子形成的单价单环、双环或多环系统,其中连接至侧基的环为芳族的。芳基的实例为苯基、萘基、菲基和蒽基。芳基环可在产生稳定结构的任何杂原子或碳环原子处连接至其侧基,并且除非另有指定,否则环原子中的任一者可任选地被取代。

[0275] 如本文所用,术语“C_0”表示键。例如,术语-N(C(O)-(C_0-C_5亚烷基-H)-的一部分包括-N(C(O)-(C_0亚烷基-H)-,其还表示为-N(C(O)-H)-。

[0276] 如本文所用,术语“碳环”和“碳环基”是指单价、任选地被取代的C_3-C_{12}单环、双环或三环结构,其可为桥接环、稠合环或螺环,其中所有环均由碳原子形成并且至少一个环为非芳族的。碳环结构包括环烷基、环烯基和环炔基。碳环基的实例为环己基、环己烯基、环辛炔基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基、劳基、茚基、二氢茚基、十氢萘基等。碳环可在产生稳定结构的任何环原子处连接至其侧基,并且除非另有指定,否则环原子中的任一者可任选地被取代。

[0277] 如本文所用,术语“羰基”表示C(O)基团,其还可表示为C=O。

[0278] 如本文所用,术语“羧基”意指-CO_2H、(C=O)(OH)、COOH或C(O)OH或未质子化的对应体。

[0279] 术语“组合疗法”是指一种治疗方法,其包括向受试者施用至少两种治疗剂、任选地以一种或多种药物组合物形式,作为治疗方案的一部分。例如,组合疗法可包括施用单一药物组合物,其包括至少两种治疗剂和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂或表面活性剂。组合疗法可包括施用两种或更多种药物组合物,每个组合物包括一种或多种治疗剂和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂或表面活性剂。在各个实施方案中,治疗剂中的至少一者为RAS(ON)抑制剂(例如,本文所公开或本领域中所已知的任一种或多种KRAS(ON)抑制剂)。在各个实施方案中,治疗剂中的至少一者为RAS(OFF)抑制剂(例如,本文所公开或本领域中所已知的任一种或多种KRAS(OFF)抑制剂)。所述两种或更多种剂可任选地同时施用(以单一或以分开的组合物形式)或依序施用(以分开的组合物形式)。治疗剂可以有效量施用。治疗剂可以治疗有效量施用。在一些实施方案中,一种或多种治疗剂的有效量在用于组合疗法中时可低于相同治疗剂在用作单一疗法时的治疗量,这是例如由于两种或更多种治疗剂组合的加和或协同效应。

[0280] 如本文所用,术语“氰基”表示-CN基团。

[0281] 如本文所用,术语“环烷基”表示单价饱和环状烃基,除非另有指定,否则其可为具有三至八个环碳的桥接环、稠合环或螺环,并且其实例有环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环庚基。

[0282] 如本文所用,术语“环烯基”表示单价、非芳族饱和环状烃基,除非另有指定,否则其可为具有三至八个环碳并且含有一个或多个碳碳双键的桥接环、稠合环或螺环。

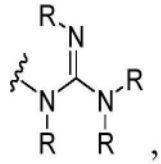
[0283] 如本文所用,术语“非对映异构体”意指不互为镜像并且彼此不可叠合的立体异构体。

[0284] 如本文所用,术语“剂型”是指供施用给受试者的化合物(例如本公开的化合物)的物理离散单元。每个单元含有预定量的化合物。在一些实施方案中,此量是适于根据给药方案施用的单位剂量的量(或其整体部分),所述量在施用给相关群体(即根据治疗给药方案)时确定与所期望或有益的结果相关。本领域普通技术人员应了解,施用给特定受试者的治疗组合物或化合物的总量是由一位或多位主治医师决定的,并且可涉及施用多种剂型。

[0285] 如本文所用,术语“给药方案”是指个别地施用给受试者的一组单位剂量(通常多于一个),所述单位剂量通常间隔一定时间段。在一些实施方案中,给定治疗化合物(例如本公开的化合物)具有推荐的给药方案,其可涉及一次或多次剂量。在一些实施方案中,给药方案包括多次剂量,所述剂量各自彼此间隔相同长度的时间段;在一些实施方案中,给药方案包括多次剂量和分开个别剂量的至少两个不同时间段。在一些实施方案中,给药方案内的所有剂量均具有相同的单位剂量量。在一些实施方案中,给药方案内的不同剂量具有不同的量。在一些实施方案中,给药方案包括呈第一剂量量的第一次剂量,接着是呈不同于所述第一剂量量的第二剂量量的一次或多次额外剂量。在一些实施方案中,给药方案包括呈第一剂量量的第一次剂量,接着是呈与所述第一剂量量相同的第二剂量量的一次或多次额外剂量。在一些实施方案中,当跨相关群体施用(即为治疗性给药方案)时,给药方案与所期望或有益结果相关。

[0286] 除非另有指示,否则术语“病症”在本公开中用于意指术语疾病、疾患或病恙,并且可与所述术语互换使用。

[0287] 如本文所用,术语“对映异构体”意指本发明化合物的每个个别光学活性形式,其具有至少80%(即至少90%的一种对映异构体和至多10%的另一种对映异构体)、优选至少90%并且更优选至少98%的光学纯度或对映异构体过量(如通过本领域中的标准方法测定)。

[0288] 术语“胍基”是指具有如下结构的基团:  其中每个R独立地为本文所阐述的任何化学上可行的取代基。

[0289] 如本文所用,术语“胍基烷基烷基”表示在一个或多个碳原子上被一个或多个胍基部分取代的烷基部分。

[0290] 如本文所用,术语“卤乙酰基”是指至少一个氢被卤素代替的乙酰基。

[0291] 如本文所用,术语“卤代烷基”表示在一个或多个碳原子上被一个或多个相同或不

同的卤素部分取代的烷基部分。

[0292] 如本文所用,术语“卤素”表示选自溴、氯、碘或氟的卤素。

[0293] 如本文所用,术语“杂烷基”是指至少一个碳原子被杂原子(例如O、N或S原子)代替的如本文所定义的“烷基”。杂原子可出现在基团的中间或末端。

[0294] 如本文所用,术语“杂芳基”表示含有至少一个完全芳族环的单价、单环或多环结构:即,它们在单环或多换系统内含有4n+2个π电子,并且在芳族环中含有至少一个选自N、O或S的环杂原子。示例性未被取代的杂芳基具有1至12个(例如1至11个、1至10个、1至9个、2至12个、2至11个、2至10个或2至9个)碳。术语“杂芳基”包括任一上述杂芳族环与一个或多个芳基环或碳环(例如苯环或环己烷环)稠合的双环、三环和四环基团。杂芳基的实例包括(但不限于)吡啶基、吡唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、四氢喹啉基和4-氮杂吲哚基。杂芳基环可在产生稳定结构的任何环原子处连接至其侧基,并且除非另有指定,否则环原子中的任一者可任选地被取代。在一些实施方案中,杂芳基被1、2、3或4个取代基取代。

[0295] 如本文所用,术语“杂环烷基”表示至少一个环为非芳族环并且其中所述非芳族环含有一个、两个、三个或四个独立地选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子的单价单环、双环或多环系统,其可为桥接环、稠合环或螺环。5元环具有零至两个双键,并且6元环和7元环具有零至三个双键。示例性未被取代的杂环烷基具有1至12个(例如1至11个、1至10个、1至9个、2至12个、2至11个、2至10个或2至9个)碳。术语“杂环烷基”还表示具有桥接多环结构的杂环化合物,其中一个或多个碳或杂原子桥接单环中的两个非毗邻成员,例如奎宁环基。术语“杂环烷基”包括任何上述杂环与一个或多个芳族环、碳环、杂芳族环或杂环(例如芳基环、环己烷环、环己烯环、环戊烷环、环戊烯环、吡啶环或吡咯烷环)稠合的双环、三环和四环基团。杂环烷基的实例为吡咯烷基、哌啶基、1,2,3,4-四氢喹啉基、十氢喹啉基、二氢吡咯并吡啶和十氢萘啶基。杂环烷基环可在产生稳定结构的任何环原子处连接至其侧基,并且除非另有指定,否则环原子中的任一者可任选地被取代。

[0296] 如本文所用,术语“羟基”表示-OH基团。

[0297] 如本文所用,术语“羟基烷基”表示在一个或多个碳原子上被一个或多个-OH部分取代的烷基部分。

[0298] 如本文所用,术语“抑制剂”是指阻止生物分子(例如蛋白质、核酸)完成或起始反应的化合物。抑制剂可通过例如竞争性、无竞争性或非竞争性方式抑制反应。关于其结合机制,抑制剂可为不可逆抑制剂或可逆抑制剂。示例性抑制剂包括(但不限于)核酸、DNA、RNA、shRNA、siRNA、蛋白质、蛋白质模拟物、肽、肽模拟物、抗体、小分子、化学品、模拟酶结合位点的类似物、受体或其他蛋白质。在一些实施方案中,抑制剂为小分子,例如低分子量有机化合物,例如分子量(MW)小于1200道尔顿(Da)的有机化合物。在一些实施方案中,MW小于1100Da。在一些实施方案中,MW小于1000Da。在一些实施方案中,MW小于900Da。在一些实施方案中,小分子的MW范围在800Da与1200Da之间。小分子抑制剂包括环状和非环状化合物。小分子抑制剂包括天然产物、其衍生物和类似物。小分子抑制剂可包括能够例如与靶蛋白的氨基酸侧链形成共价交联的共价交联基团。

[0299] 如本文所用,术语“异构体”意指本发明的任何化合物的任何互变异构体、立体异构体、阻转异构体、对映异构体或非对映异构体。应认识到,本发明的化合物可具有一个或

多个手性中心或双键,并且因此以立体异构体形式、例如以双键异构体(即E/Z几何异构体)或非对映异构体(例如对映异构体(即(+)或(-))或顺式/反式异构体)形式存在。根据本发明,本文所绘示的化学结构、并且因此本发明的化合物涵盖所有相应立体异构体,即,立体异构纯(例如几何异构纯、对映异构体纯或非对映异构体纯)形式以及对映异构体和立体异构体混合物,例如外消旋物。本发明化合物的对映异构体和立体异构体混合物通常可通过熟知方法,例如手性相气相色谱法、手性相高效液相色谱法、使化合物以手性盐络合物形式结晶或使化合物在手性溶剂中结晶来拆分成其组分对映异构体或立体异构体。还可通过熟知的不对称合成方法,从立体异构纯或对映异构纯的中间体、试剂和催化剂获得对映异构体和立体异构体。

[0300] 如本文所用,术语“接头”是指二价有机部分,其将式AI、式BI、式CI、式DIA、式EI、式FI、式FIII或其子式中任一者的化合物中的第一部分(例如大环部分或B)连结至第二部分(例如W),使得所得化合物能够在本文所提供的Ras-RAF破坏测定方案中实现2uM或更低的IC50。

[0301] 此生物化学测定的目的在于测量测试化合物促进在载有核苷酸的Ras同功型与亲环素A之间形成三元复合物的能力;由此得到的三元复合物破坏与$BRAF^{RBD}$构建体的结合,抑制Ras经由RAF效应子进行的信号传导。

[0302] 在含有25mM HEPES pH 7.3、0.002% Tween20、0.1% BSA、100mM NaCl和5mM $MgCl_2$的测定缓冲液中,将无标记的亲环素A、His6-K-Ras-GMPPNP(或其他Ras变体)和GST-$BRAF^{RBD}$分别以25μM、12.5nM和50nM的最终浓度组合于384孔测定板中。化合物以30μM的最终浓度起始,以10点3倍稀释系列存在于板孔中。在25℃下温育3小时后,然后将抗His Eu-W1024和抗GST别藻蓝蛋白的混合物分别以10nM和50nM的最终浓度添加至测定样品孔中,并且使反应再温育1.5小时。在微量板读取器(Ex 320nm,Em 665/615nm)上读取TR-FRET信号。促进破坏Ras:RAF复合物的化合物被鉴定为使TR-FRET比率相对于DMSO对照孔降低的那些化合物。

[0303] 在一些实施方案中,接头包含20个或更少的线性原子。在一些实施方案中,接头包含15个或更少的线性原子。在一些实施方案中,接头包含10个或更少的线性原子。在一些实施方案中,接头的分子量低于500g/mol。在一些实施方案中,接头的分子量低于400g/mol。在一些实施方案中,接头的分子量低于300g/mol。在一些实施方案中,接头的分子量低于200g/mol。在一些实施方案中,接头的分子量低于100g/mol。在一些实施方案中,接头的分子量低于50g/mol。

[0304] 如本文所用,“单价有机部分”小于500kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于400kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于300kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于200kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于100kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于50kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于25kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于20kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于15kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于10kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于1kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于500g/mol。在一些实施方案中,“单价有机部分”在500g/mol与500kDa之间的范围内。

[0305] 如本文所用的术语“突变”指示核酸或多肽的任何修饰,其产生改变的核酸或多

肽。术语“突变”可包括例如多核苷酸中单个或多个残基的点突变、缺失或插入,其包括基因的蛋白质编码区内出现的改变以及蛋白质编码序列(例如但不限于调控序列或启动子序列)的外部区域中的改变,以及扩增或染色体断裂或易位。在特定实施方案中,突变导致编码蛋白质中的氨基酸取代。

[0306] “患者”或“受试者”为哺乳动物,例如人类、小鼠、大鼠、天竺鼠、狗、猫、马、牛、猪或非人类灵长类动物,例如猴、黑猩猩、狒狒或恒河猴。

[0307] 关于受试者的术语“预防(prevent或preventing)”是指使疾病或病症不影响所述受试者。预防包括预防性治疗。例如,预防可包括在受试者患上疾病前向所述受试者施用本文所公开的化合物,并且所述施用将使所述受试者免于患上所述疾病。

[0308] 如本文所用,术语“预防获得性抗性”意指避免获得性或适应性抗性的发生。例如,使用本文所阐述的RAS(ON)抑制剂预防针对RAS(OFF)抑制剂的获得性/适应性抗性意指在任何可检测到的对RAS(OFF)抑制剂的抗性存在之前施用RAS(ON)抑制剂,并且此RAS(ON)抑制剂施用的结果是不发生对RAS(OFF)抑制剂的抗性。

[0309] 如本文所用,术语“药物组合物”是指化合物、例如本公开的化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的赋形剂配制在一起。

[0310] 如本文所用,“药学上可接受的赋形剂”是指在受试者体内无毒并且无发炎性的任何非活性成分(例如,能够悬浮或溶解活性化合物的媒介物)。典型的赋形剂包括例如:抗粘附剂、抗氧化剂、粘合剂、包衣剂、压缩助剂、崩解剂、染料(色料)、软化剂、乳化剂、填充剂(稀释剂)、成膜剂或包衣剂、调味剂、芳香剂、助流剂(流动增强剂)、润滑剂、防腐剂、印刷油墨、吸附剂、悬浮剂或分散剂、甜味剂或水合用水。赋形剂包括(但不限于):任选地被取代的丁基化羟基甲苯(BHT)、碳酸钙、磷酸氢钙、硬脂酸钙、交联羧甲基纤维素、交联聚乙烯基吡咯烷酮、柠檬酸、交聚维酮、半胱氨酸、乙基纤维素、明胶、任选地被取代的羟丙基纤维素、任选地被取代的羟丙基甲基纤维素、乳糖、硬脂酸镁、麦芽糖醇、甘露糖醇、甲硫氨酸、甲基纤维素、对羟基苯甲酸甲酯、微晶纤维素、聚乙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮、聚维酮、预胶化淀粉、对羟基苯甲酸丙酯、棕榈酸视黄酯、虫胶、二氧化硅、羧甲基纤维素钠、柠檬酸钠、羟基乙酸淀粉钠、山梨糖醇、淀粉(玉米)、硬脂酸、硬脂酸、蔗糖、滑石、二氧化钛、维生素A、维生素E、维生素C和木糖醇。本领域普通技术人员熟知可用作赋形剂的多种剂和材料。例如,参见Ansel等人,Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2004;Gennaro等人,Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2000;和Rowe,Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005。在一些实施方案中,组合物包括至少两种不同的药学上可接受的赋形剂。

[0311] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断范围内适于与人类和其他动物的组织接触使用而无过度毒性、刺激性、过敏反应等并且与合理益处/风险比相称的本文所阐述化合物的那些盐。药学上可接受的盐是本领域中所熟知的。例如,药学上可接受的盐阐述于:Berge等人,J.Pharmaceutical Sciences 66:1-19,1977和Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use,(编辑P.H.Stahl和C.G.Wermuth),Wiley-VCH,2008。所述盐可在本文所阐述化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或通过使游离碱基

与适宜有机酸反应单独制备。

[0312] 术语“RAS抑制剂”与“RAS的抑制剂”可互换使用,以指靶向(即选择性地结合或抑制)RAS蛋白的任何抑制剂。在各个实施方案中,这些术语包括RAS(OFF)和RAS(ON)抑制剂。

[0313] 如本文所用,术语“RAS(ON)抑制剂”是指靶向(即选择性地结合或抑制)RAS的GTP结合型活性态的抑制剂(例如,选择性超过RAS的GDP结合型非活性态)。对RAS的GTP结合型活性态的抑制包括例如对来自RAS的GTP结合型活性态的致癌信号传导的抑制。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是选择性地结合并抑制RAS的GTP结合型活性态的抑制剂。在某些实施方案中,RAS(ON)抑制剂还可结合或抑制RAS的GDP结合型非活性态(例如亲和力或抑制常数低于对RAS的GTP结合型活性态的亲和力或抑制常数)。本文所阐述的RAS(ON)抑制剂包括式AI、式BI、式CI、式DIa、式EI、式FI、式FIII和其子式的化合物,和表A1、表A2、表B1、表B2、表C1、表C2、表D1a、表D1b、表D2、表D3、表E1、表F1、表F2、表F3、表F4、表F5、表F6的化合物,以及其盐(例如药学上可接受的盐)、溶剂化物、水合物、立体异构体(包括阻转异构体)和互变异构体。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂为三元复合物RAS(ON)抑制剂,如所述术语在本文中所定义。

[0314] 如本文所用,术语“RAS(OFF)抑制剂”是指靶向(即选择性地结合或抑制)RAS的GDP结合型非活性态的抑制剂(例如选择性超过RAS的GTP结合型活性态)。对RAS的GDP结合型非活性态的抑制包括例如通过抑制GDP交换成GTP而隔离非活性态,由此抑制RAS采用活性构象。在某些实施方案中,RAS(OFF)抑制剂还可结合或抑制RAS的GTP结合型活性态(例如亲和力或抑制常数低于对RAS的GDP结合型非活性态的亲和力或抑制常数)。

[0315] 如本文所用,术语“RAS^{MULTI}(ON)抑制剂”是指至少3种RAS变体的RAS(ON)抑制剂,所述变体在以下位置之一处具有错义突变:12、13、59、61或146。在一些实施方案中,RAS^{MULTI}(ON)抑制剂是指至少3种RAS变体的RAS^{MULTI}(ON)抑制剂,所述变体在以下位置之一处具有错义突变:12、13和61。在一些实施方案中,RAS^{MULTI}(ON)抑制剂为三元复合物RAS^{MULTI}(ON)抑制剂。

[0316] 术语“RAS通路”与“RAS/MAPK通路”在本文中可互换使用,其是指各种细胞表面生长因子受体下游的信号转导级联,其中RAS(和其各种同功型和等位基因型)的活化是驱动决定细胞增殖、活化、分化、动员和其他功能性质的多种细胞效应事件的中心事件。SHP2将来自生长因子受体的阳性信号传递给RAS活化/失活循环,所述循环由鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF,例如SOS1)调节,所述因子将GTP装载至RAS上以产生功能活性GTP结合型RAS以及GTP加速蛋白(GAP,例如NF1),所述蛋白通过将GTP转化成GDP促进信号的终止。由此循环产生的GTP结合型RAS将必需的阳性信号传递至一系列丝氨酸/苏氨酸激酶(包括RAF和MAP激酶),从所述激酶发出针对各种细胞效应功能的额外信号。

[0317] 如本文所用,术语“对治疗具有抗性”是指用治疗剂治疗病症,其中所述治疗剂无效或其中所述治疗剂先前有效并且随时间推移变得不太有效。对治疗的抗性包括对治疗的获得性抗性,其是指在向受试者施用治疗剂的时间段内治疗功效的降低。对治疗的获得性抗性可因获得靶蛋白中的突变引起,所述突变使治疗无效或不太有效。因此,即使在停止施用治疗剂后,对治疗的抗性仍可持续。特别是,癌症可因获得降低RAS(OFF)抑制剂功效的突变(例如RAS蛋白中的突变)而对RAS(OFF)抑制剂治疗产生抗性。对治疗功效降低的测量将取决于所治疗的病症,并且此等方法是本领域技术人员已知的。例如,癌症治疗的功效可通

过疾病的进展来测量。有效治疗可使疾病的进展减缓或停止。对用治疗剂(例如RAS(OFF)抑制剂)治疗具有抗性的癌症可能无法减缓或停止疾病的进展。

[0318] 如本文所用,术语“立体异构体”是指化合物(例如本文所阐述的任何式的化合物)可能具有的所有可能的不同异构以及构象形式,特别是基础分子结构的所有可能的立体化学和构象异构形式、所有非对映异构体、对映异构体或构象异构体,包括阻转异构体。本发明的一些化合物可以不同互变异构形式存在,所有所述互变异构形式均包括在本发明的范围内。

[0319] 如本文所用,术语“磺酰基”表示-$S(O)_2$-基团。

[0320] “治疗剂”是能够治疗疾病或病症的任何物质,例如化合物或组合物。在一些实施方案中,就本公开而言可用的治疗剂包括RAS抑制剂和癌症化学治疗剂。许多此类治疗剂是本领域中已知的并且公开于本文中。

[0321] 术语“治疗有效量”意指当根据治疗性给药方案向患有或易患疾病、病症或疾患的群体施用时足以治疗所述疾病、病症或疾患的量。在一些实施方案中,治疗有效量是降低疾病、病症或疾患的一种或多种症状的发生率或严重程度或延迟其发作的量。本领域普通技术人员应了解,术语“治疗有效量”实际上不需要在特定个体中实现所需的成功治疗。事实上,治疗有效量可为当向需要此治疗的患者施用时在相当大量受试者中提供特定所期望的药理学反应的量。特别需要理解的是,特定受试者实际上可能为“治疗有效量”“难治”的。在一些实施方案中,对治疗有效量的提及可为对如在一种或多种特定组织(例如受疾病、病症或疾患影响的组织)或体液(例如血液、唾液、血清、汗液、眼泪、尿液)中所测量的量的提及。本领域普通技术人员应了解,在一些实施方案中,治疗有效量可配制为单一剂量或以单一剂量施用。在一些实施方案中,治疗有效量可配制为多次剂量,例如配制为给药方案的一部分,或以多次剂量施用。

[0322] “治疗方案”是指在相关群体中的施用与期望或有益治疗结果相关的给药方案。

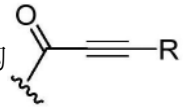
[0323] 如本文所用,术语“硫羰基”是指-C(S)-基团。术语“治疗(treatment)”(也为“治疗(treat或treating)”)在其最广泛意义上是指部分或完全地缓和、改善、减轻、抑制特定疾病、病症或疾患的一种或多种症状、特征或成因;延迟其发作;降低其严重程度;或减少其发生率的物质(例如本公开的化合物)的任何施用。在一些实施方案中,此类治疗可施用给未表现出相关疾病、病症或疾患的征象的受试者或仅表现出所述疾病、病症或疾患的早期征象的受试者。或者或另外,在一些实施方案中,治疗可施用给表现出相关疾病、病症或疾患的一种或多种确定征象的受试者。在一些实施方案中,治疗可针对被诊断为患有相关疾病、病症或疾患的受试者。在一些实施方案中,治疗可针对已知具有一个或多个在统计学上与发生相关疾病、病症或疾患的风险增加相关的敏感因子的受试者。

[0324] 术语“治疗(treatment)”(也为“治疗(treat或treating)”)在其最广泛意义上是指部分或完全地缓和、改善、减轻、抑制特定疾病、病症或疾患的一种或多种症状、特征或成因;延迟其发作;降低其严重程度;或减少其发生率的物质(例如本公开的化合物)的任何施用。在一些实施方案中,此类治疗可施用给未表现出相关疾病、病症或疾患的征象的受试者或仅表现出所述疾病、病症或疾患的早期征象的受试者。或者或另外,在一些实施方案中,治疗可施用给表现出相关疾病、病症或疾患的一种或多种确定征象的受试者。在一些实施方案中,治疗可针对被诊断为患有相关疾病、病症或疾患的受试者。在一些实施方案中,治

疗可针对已知具有一个或多个在统计学上与发生相关疾病、病症或疾患的风险增加相关的敏感因子的受试者。

[0325] 如本文所用,术语“乙烯基酮”是指包含直接连结至碳碳双键的羰基的基团。

[0326] 如本文所用,术语“乙烯基砜”是指包含直接连结至碳碳双键的磺酰基的基团。术语“野生型”是指具有在自然界中在“正常”(与突变、患病、改变等相对)状态或情形中所见的结构或活性的实体。本领域普通技术人员应了解,野生型基因和多肽通常以多种不同形式(例如等位基因)存在。

[0327] 如本文所用,术语“炔酮”是指包含结构  的基团,其中R为本文所阐述的任何化学上可行的取代基。

[0328] RAS抑制剂

[0329] 本文提供了抑制RAS的化合物和其用途。还提供了药物组合物,其包括一种或多种RAS抑制剂化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。如本文所阐述,RAS抑制剂化合物可用于抑制RAS(例如受试者中或细胞中)的方法中和治疗癌症的方法中。在一些实施方案中,本公开的化合物为前药或用作前药,例如就向细胞或向有需要的受试者施用而言。

[0330] RAS(ON)抑制剂

[0331] 本文提供了RAS(ON)抑制剂。RAS(ON)抑制剂靶向(即选择性地结合或抑制)RAS的GTP结合型活性态(例如选择性超过RAS的GDP结合型非活性态)。对RAS的GTP结合型活性态的抑制包括例如对来自RAS的GTP结合型活性态的致癌信号传导的抑制。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是选择性地结合并抑制RAS的GTP结合型活性态的抑制剂。在某些实施方案中,RAS(ON)抑制剂还可结合或抑制RAS的GDP结合型非活性态(例如亲和力或抑制常数低于对RAS的GTP结合型活性态的亲和力或抑制常数)。

[0332] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自WO 202132597、WO 2021091956、WO 2021091982或WO 2021091967中所公开的三元复合物抑制剂,或表A1、表A2、表B1、表B2、表C1、表C2、表D1a、表D1b、表D2、表D3、表E1、表F1、表F2、表F3、表F4、表F5、表F6中所公开的化合物或式AI、式BI、式CI、式DIa、式EI、式FI、式FIII和其子式的化合物。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是由WO 2020132597中的化学式阐述的化合物,例如其中图1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0333] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂对在以下各处包括氨基酸取代的RAS具有选择性:G12、G13、Q61或其组合。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂对包括选自以下的氨基酸取代的RAS具有选择性:G12C、G12D、G12V、G13C、G13D、Q61L或其组合。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂对包括G12C氨基酸取代的RAS具有选择性。

[0334] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是KRAS(ON)抑制剂,其中KRAS(ON)抑制剂是指靶向(即选择性地结合或抑制)KRAS的GTP结合型活性态的抑制剂(例如选择性超过KRAS的GDP结合型非活性态)。在一些实施方案中,KRAS(ON)抑制剂对在以下各处包括氨基酸取代的KRAS具有选择性:G12、G13、Q61、A146、K117、L19、Q22、V14、A59或其组合。在一些实施方案中,KRAS(ON)抑制剂对包括选自以下的氨基酸取代的KRAS具有选择性:G12D、G12V、G12C、

G13D、G12R、G12A、Q61H、G12S、A146T、G13C、Q61L、Q61R、K117N、A146V、G12F、Q61K、L19F、Q22K、V14I、A59T、A146P、G13R、G12L、G13V或其组合。

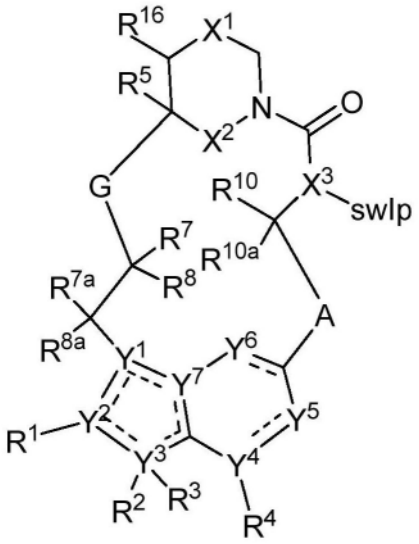
[0335] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是NRAS(ON)抑制剂,其中NRAS(ON)抑制剂是指靶向(即选择性地结合或抑制)NRAS的GTP结合型活性态的抑制剂(例如选择性超过NRAS的GDP结合型非活性态)。在一些实施方案中,NRAS(ON)抑制剂对在以下各处包括氨基酸取代的NRAS具有选择性:G12、G13、Q61、P185、A146、G60、A59、E132、E49、T50或其组合。在一些实施方案中,NRAS(ON)抑制剂对包括选自以下的氨基酸取代的NRAS具有选择性:Q61R、Q61K、G12D、Q61L、Q61H、G13R、G13D、G12S、G12C、G12V、G12A、G13V、G12R、P185S、G13C、A146T、G60E、Q61P、A59D、E132K、E49K、T50I、A146V、A59T或其组合。

[0336] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是HRAS(ON)抑制剂,其中HRAS(ON)抑制剂是指靶向(即选择性地结合或抑制)HRAS的GTP结合型活性态的抑制剂(例如选择性超过HRAS的GDP结合型非活性态)。在一些实施方案中,HRAS(ON)抑制剂对在以下各处包括氨基酸取代的HRAS具有选择性:G12、G13、Q61、K117、A59、A18、D119、A66、A146或其组合。在一些实施方案中,HRAS(ON)抑制剂对包括选自以下的氨基酸取代的NRAS具有选择性:Q61R、G13R、Q61K、G12S、Q61L、G12D、G13V、G13D、G12C、K117N、A59T、G12V、G13C、Q61H、G13S、A18V、D119N、G13N、A146T、A66T、G12A、A146V、G12N、G12R或其组合。

[0337] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂为$RAS(ON)^{MULTI}$抑制剂。

[0338] 在一些实施方案中,本文所阐述的RAS(ON)抑制剂需要在合成配体与两种细胞内蛋白质之间形成高亲和力三组分复合物(“三元复合物”),所述两种细胞内蛋白质在正常生理条件下不会相互作用:所关注的靶蛋白(例如RAS),以及在细胞中广泛表达的胞质伴侣蛋白(呈递蛋白)(例如亲环素A)。更具体而言,在一些实施方案中,本文所阐述的RAS(ON)抑制剂通过驱动在RAS蛋白与广泛表达的胞质伴侣蛋白亲环素A(CYPA)之间形成高亲和力三元复合物而在RAS中诱导新的结合口袋。不受理论束缚,本发明化合物以及其形成的复合物对Ras发挥抑制效应的一种方式是在空间上阻塞Ras与传播致癌信号所需的下游效应分子(例如RAF和PI3K)之间的相互作用位点。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂为三元复合物RAS^{G12C}(ON)抑制剂。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂为三元复合物RAS^{G12D}(ON)抑制剂。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂为三元复合物RAS^{MULTI}(ON)抑制剂。此类三元复合物RAS(ON)抑制剂可抑制KRAS、HRAS或NRAS或其组合。

[0339] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是具有式A00结构的化合物或其药学上可接受的盐:

[0340] 

式 A00

[0341] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键;

[0342] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基;

[0343] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基;任选地被取代的C_1-C_4亚烯基;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;-C(O)O-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;-C(O)NH-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;或3元至8元亚杂芳基;

[0344] swIp(Switch I/P环)是指非共价结合至Switch I结合口袋以及Ras蛋白P环的残基12或13二者的有机部分(例如,参见Johnson等人,292:12981-12993(2017),通过引用并入本文);

[0345] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或$S(O)_n$;

[0346] X^2为O或NH;

[0347] X^3为N或CH;

[0348] n为0、1或2;

[0349] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、$S(O)_2$R'或$S(O)_2$N(R')$_2$;

[0350] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[0351] Y^1为C、CH或N;

[0352] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N;

[0353] Y^5为CH、CH_2或N;

[0354] Y^6为C(O)、CH、CH_2或N;

[0355] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基,或

[0356] R^1和R^2与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0357] R^2不存在,为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;

[0358] R^3不存在,或

[0359] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0360] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[0361] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[0362] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[0363] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0364] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0365] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0366] R^{7a}和R^{8a}独立地为氢、卤基、任选地被取代的C_1-C_3烷基,或与它们所连接的碳组合形成羰基;

[0367] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

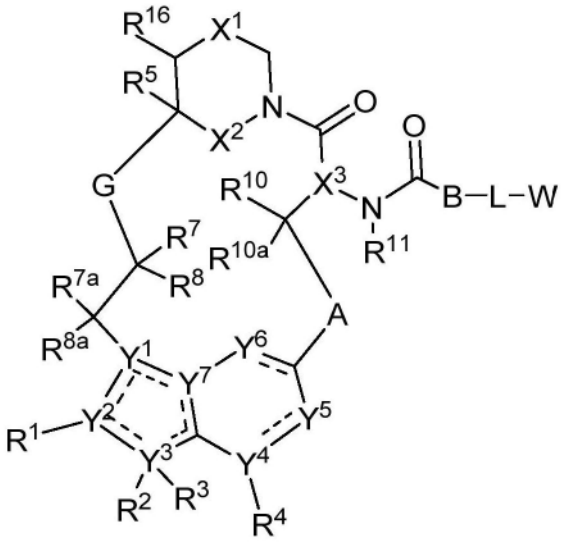
[0368] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0369] R^{10}为氢、卤基、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;

[0370] R^{10a}为氢或卤基;并且

[0371] R^{16}为氢或C_1-C_3烷基(例如甲基)。在一些实施方案中,所得化合物能够在本文所阐述的Ras-RAF破坏测定方案中实现2uM或更小(例如1.5uM、1uM、500nM或100nM或更小)的IC50。

[0372] 在一些实施方案中,本公开提供一种结构式AI的化合物或其药学上可接受的盐:

[0373] 

式 AI

[0374] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键；

[0375] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-，其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基；或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基；

[0376] B不存在，为-CH(R^9)-或>C=$CR^9R^{9'}$，其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基；或5元至6元亚杂芳基；

[0377] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基；任选地被取代的C_1-C_4亚烯基；任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基；-C(O)O-CH(R^6)-，其中C结合至-C(R^7R^8)-；-C(O)NH-CH(R^6)-，其中C结合至-C(R^7R^8)-；任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基；或3元至8元亚杂芳基；

[0378] L不存在或为接头；

[0379] W为氢、氰基、S(O)$_2$R'、任选地被取代的氨基、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_4烷氧基、任选地被取代的C_1-C_4羟基烷基、任选地被取代的C_1-C_4氨基烷基、任选地被取代的C_1-C_4卤代烷基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_4胍基烷基、C_0-C_4烷基任选地取代的3元至11元杂环烷基、任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂芳基；

[0380] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或S(O)$_n$；

[0381] X^2为O或NH；

[0382] X^3为N或CH；

[0383] n为0、1或2；

[0384] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、S(O)$_2$R'或S(O)$_2$N(R')$_2$；

[0385] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基；

[0386] Y^1为C、CH或N；

[0387] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N；

[0388] Y^5为CH、CH_2或N；

[0389] Y^6为C(O)、CH、CH_2或N；

[0390] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基，或

[0391] R^1和R^2与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基；

[0392] R^2不存在，为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基；

[0393] R^3不存在，或

[0394] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基；

[0395] R^4不存在，为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基；

[0396] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基；

[0397] R^6为氢或甲基；R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基，或

[0398] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基；

[0399] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基，或

[0400] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C＝C$R^{7'}R^{8'}$；C＝N(OH)、C＝N(O-C_1-C_3烷基)、C＝O、C＝S、C＝NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基；

[0401] R^{7a}和R^{8a}独立地为氢、卤基、任选地被取代的C_1-C_3烷基，或与它们所连接的碳组合形成羰基；

[0402] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基；$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基，或

[0403] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基；

[0404] R^9为氢、F、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基，或

[0405] R^9和L与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基；

[0406] $R^{9'}$为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基；

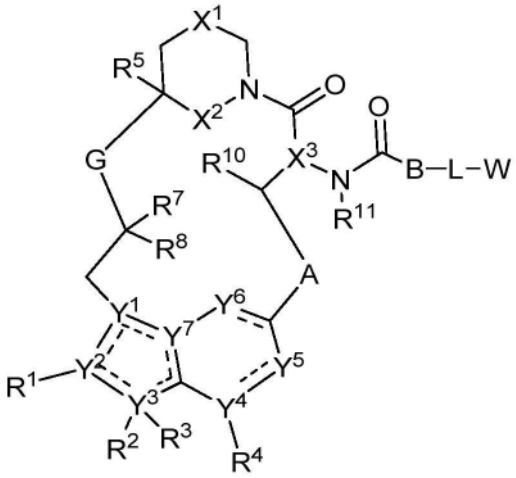
[0407] R^{10}为氢、卤基、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基；

[0408] R^{10a}为氢或卤基；

[0409] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基；

[0410] R^{16}为氢或C_1-C_3烷基(例如甲基)。

[0411] 在一些实施方案中,本公开提供了结构式AIa的化合物或其药学上可接受的盐:

[0412] 

式 AIa

[0413] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键;

[0414] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基;

[0415] B为-CH(R^9)-或>C=C$R^9R^{9'}$,其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[0416] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基;任选地被取代的C_1-C_4亚烯基;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;-C(O)O-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;-C(O)NH-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;或3元至8元亚杂芳基;

[0417] L不存在或为接头;

[0418] W为氢、任选地被取代的氨基、任选地被取代的C_1-C_4烷氧基、任选地被取代的C_1-C_4羟基烷基、任选地被取代的C_1-C_4氨基烷基、任选地被取代的C_1-C_4卤代烷基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_4胍基烷基、C_0-C_4烷基任选地取代的3元至11元杂环烷基、任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂芳基;

[0419] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或S(O)$_n$;

[0420] X^2为O或NH;

[0421] X^3为N或CH;

[0422] n为0、1或2;

[0423] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、S(O)$_2$R'或S(O)$_2$N(R')$_2$;

[0424] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[0425] Y^1为C、CH或N;

[0426] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N;

[0427] Y^5为CH、CH_2或N;

[0428] Y^6为C(O)、CH、CH_2或N;

[0429] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基,或

[0430] R^1和R^2与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0431] R^2不存在,为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;

[0432] R^3不存在,或

[0433] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0434] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[0435] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[0436] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[0437] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0438] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0439] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0440] R^{7a}和R^{8a}独立地为氢、卤基、任选地被取代的C_1-C_3烷基,或与它们所连接的碳组合形成羰基;

[0441] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0442] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0443] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基,或

[0444] R^9和L与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

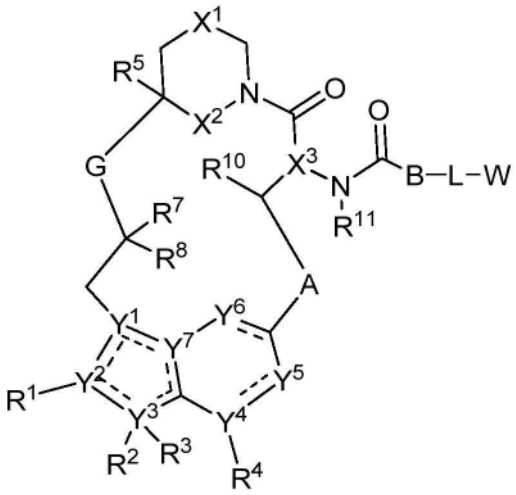
[0445] $R^{9'}$为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[0446] R^{10}为氢、卤基、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;

[0447] R^{10a}为氢或卤基;并且

[0448] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基。

[0449] 在一些实施方案中,本公开提供了结构式AIb的化合物或其药学上可接受的盐:

[0450] 

式 AIb

[0451] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键；

[0452] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-，其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基；或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基；

[0453] B为-CH(R^9)-，其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基；或5元至6元亚杂芳基；

[0454] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基；任选地被取代的C_1-C_4亚烯基；任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基；-C(O)O-CH(R^6)-，其中C结合至-C(R^7R^8)-；-C(O)NH-CH(R^6)-，其中C结合至-C(R^7R^8)-；任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基；或3元至8元亚杂芳基；

[0455] L不存在或为接头；

[0456] W为氢、任选地被取代的氨基、任选地被取代的C_1-C_4烷氧基、任选地被取代的C_1-C_4羟基烷基、任选地被取代的C_1-C_4氨基烷基、任选地被取代的C_1-C_4卤代烷基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_4胍基烷基、C_0-C_4烷基任选地取代的3元至11元杂环烷基、任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂芳基；

[0457] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或$S(O)_n$；

[0458] X^2为O或NH；

[0459] X^3为N或CH；

[0460] n为0、1或2；

[0461] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、$S(O)_2$R'或$S(O)_2$N(R')$_2$；

[0462] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基；

[0463] Y^1为C、CH或N；

[0464] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N；

[0465] Y^5和Y^6独立地为CH或N；

[0466] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代

的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[0467] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[0468] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0469] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[0470] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[0471] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[0472] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0473] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0474] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0475] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0476] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

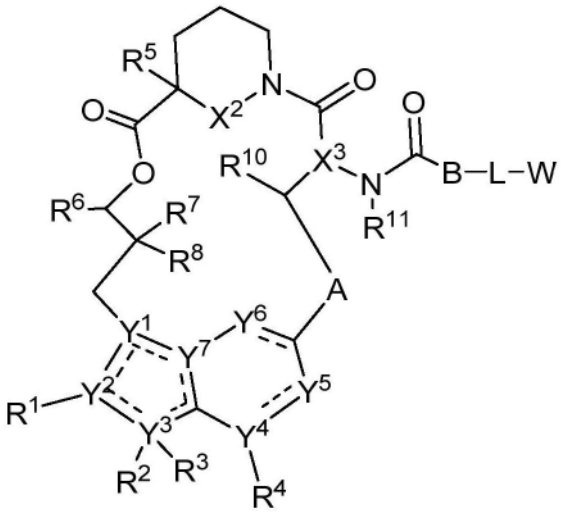
[0477] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0478] R^{10}为氢、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;并且

[0479] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基。

[0480] 在式AI和其子式的一些实施方案中,G为任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基。

[0481] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式AIc的结构,或其药学上可接受的盐:

[0482] 

式 AIc

[0483] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键；

[0484] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-，其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基；或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基；

[0485] B为-CH(R^9)-，其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基；或5元至6元亚杂芳基；

[0486] L不存在或为接头；

[0487] W为氢、任选地被取代的氨基、任选地被取代的C_1-C_4烷氧基、任选地被取代的C_1-C_4羟基烷基、任选地被取代的C_1-C_4氨基烷基、任选地被取代的C_1-C_4卤代烷基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_4胍基烷基、C_0-C_4烷基任选地取代的3元至11元杂环烷基、任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂芳基；

[0488] X^2为O或NH；

[0489] X^3为N或CH；

[0490] n为0、1或2；

[0491] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、S(O)$_2$R'或S(O)$_2$N(R')$_2$；

[0492] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基；

[0493] Y^1为C、CH或N；

[0494] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N；

[0495] Y^5和Y^6独立地为CH或N；

[0496] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

[0497] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取

代的5元或6元杂芳基;

[0498] R^3不存在,或

[0499] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0500] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[0501] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[0502] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[0503] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0504] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0505] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0506] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0507] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0508] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

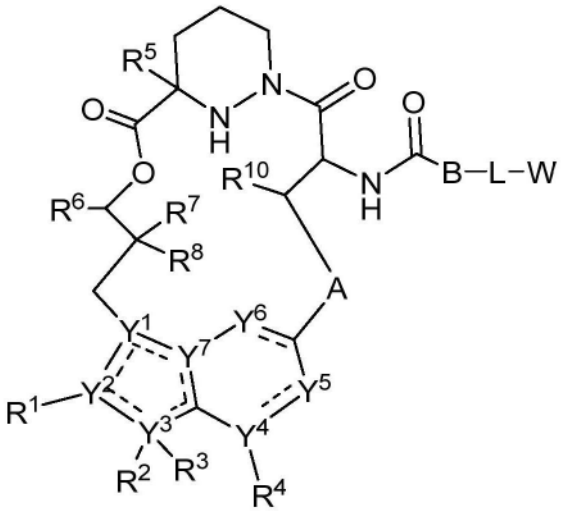
[0509] R^{10}为氢、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;并且

[0510] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基。

[0511] 在式AI和其子式的一些实施方案中,X^2为NH。在式AI和其子式的一些实施方案中,X^3为CH。

[0512] 在式AI和其子式的一些实施方案中,R^{11}为氢。在式AI和其子式的一些实施方案中,R^{11}为C_1-C_3烷基。在式AI和其子式的一些实施方案中,R^{11}为甲基。

[0513] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式AId的结构,或其药学上可接受的盐:

[0514] 

式 AId

[0515] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键；

[0516] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-，其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基；或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基；

[0517] B为-CH(R^9)-，其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基；或5元至6元亚杂芳基；

[0518] L不存在或为接头；

[0519] W为氢、任选地被取代的氨基、任选地被取代的C_1-C_4烷氧基、任选地被取代的C_1-C_4羟基烷基、任选地被取代的C_1-C_4氨基烷基、任选地被取代的C_1-C_4卤代烷基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_4胍基烷基、C_0-C_4烷基任选地取代的3元至11元杂环烷基、任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂芳基；

[0520] n为0、1或2；

[0521] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、S(O)$_2$R'或S(O)$_2$N(R')$_2$；

[0522] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基；

[0523] Y^1为C、CH或N；

[0524] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N；

[0525] Y^5和Y^6独立地为CH或N；

[0526] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

[0527] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基；R^3不存在，或

[0528] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被

取代的3元至14元杂环烷基;

[0529] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[0530] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[0531] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[0532] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0533] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0534] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0535] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0536] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0537] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;并且

[0538] R^{10}为氢、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基。

[0539] 在本发明化合物的一些实施方案中,X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基。在一些实施方案中,X^1为亚甲基。在一些实施方案中,X^1为经C_1-C_6烷基或卤素取代的亚甲基。在一些实施方案中,X^1为-CH(Br)-。在一些实施方案中,X^1为-CH(CH_3)-。

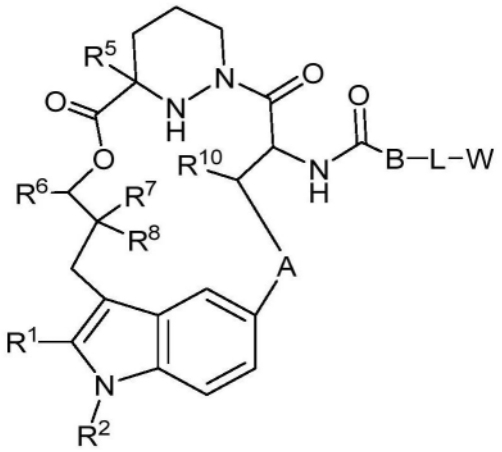
[0540] 在式AI和其子式的一些实施方案中,R^3不存在。

[0541] 在式AI和其子式的一些实施方案中,R^4为氢。

[0542] 在式AI和其子式的一些实施方案中,R^5为氢。在式AI和其子式的一些实施方案中,R^5为任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基。在式AI和其子式的一些实施方案中,R^5为甲基。

[0543] 在式AI和其子式的一些实施方案中,Y^4为C。在式AI和其子式的一些实施方案中,Y^5为CH。在式AI和其子式的一些实施方案中,Y^6为CH。在式AI和其子式的一些实施方案中,Y^1为C。在式AI和其子式的一些实施方案中,Y^2为C。在式AI和其子式的一些实施方案中,Y^3为N。在式AI和其子式的一些实施方案中,Y^7为C。

[0544] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式AIe的结构,或其药学上可接受的盐:

[0545] 

式 AIe

[0546] 其中A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[0547] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[0548] L不存在或为接头;

[0549] W为氢、任选地被取代的氨基、任选地被取代的C_1-C_4烷氧基、任选地被取代的C_1-C_4羟基烷基、任选地被取代的C_1-C_4氨基烷基、任选地被取代的C_1-C_4卤代烷基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_4胍基烷基、C_0-C_4烷基任选地取代的3元至11元杂环烷基、任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂芳基;

[0550] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[0551] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[0552] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0553] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[0554] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[0555] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0556] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取

代的6元至10元芳基,或

[0557] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=$CR^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0558] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0559] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0560] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;并且

[0561] R^{10}为氢、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基。

[0562] 在式AI和其子式的一些实施方案中,R^6为氢。

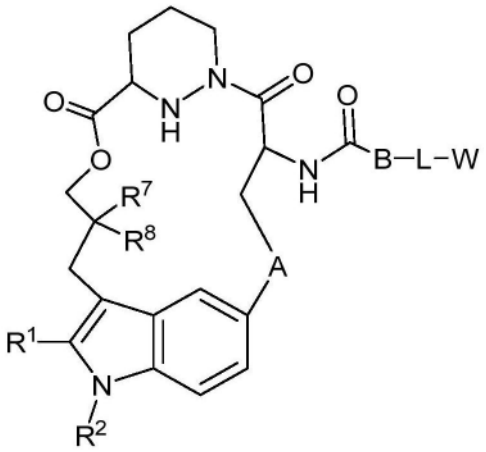
[0563] 在式AI和其子式的一些实施方案中,R^2为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至6元杂环烷基。在式AI和其子式的一些实施方案中,R^2为任选地被取代的C_1-C_6烷基,例如乙基。在式AI和其子式的一些实施方案中,R^2为氟C_1-C_6烷基,例如-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2或-CH_2CF_3。

[0564] 在式AI和其子式的一些实施方案中,R^7为任选地被取代的C_1-C_3烷基。在式AI和其子式的一些实施方案中,R^7为C_1-C_3烷基。

[0565] 在式AI和其子式的一些实施方案中,R^8为任选地被取代的C_1-C_3烷基。在式AI和其子式的一些实施方案中,R^8为C_1-C_3烷基,例如甲基。

[0566] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式AIf的结构,或其药学上可接受的盐:

[0567]



式 AIf

[0568] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[0569] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[0570] L不存在或为接头；

[0571] W为氢、任选地被取代的氨基、任选地被取代的C_1-C_4烷氧基、任选地被取代的C_1-C_4羟基烷基、任选地被取代的C_1-C_4氨基烷基、任选地被取代的C_1-C_4卤代烷基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_4胍基烷基、C_0-C_4烷基任选地取代的3元至11元杂环烷基、任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂芳基；

[0572] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

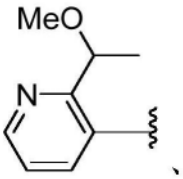
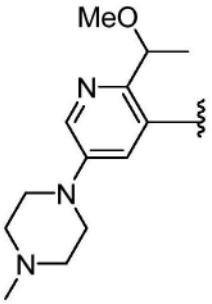
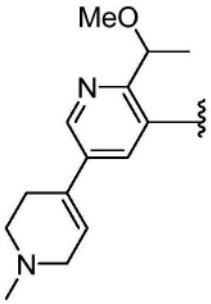
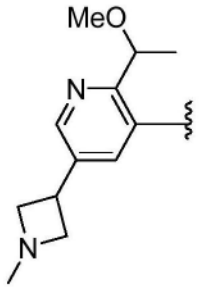
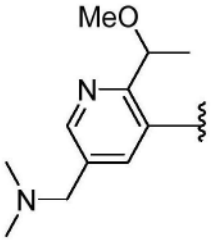
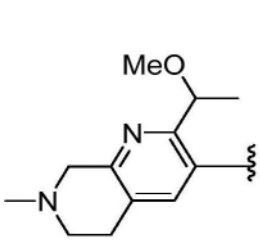
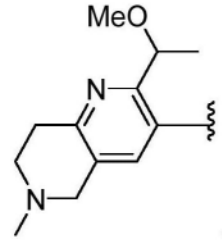
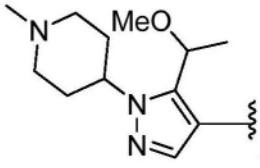
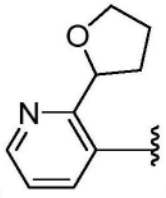
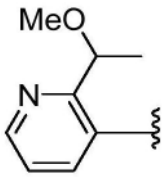
[0573] R^2为C_1-C_6烷基或3元至6元环烷基；

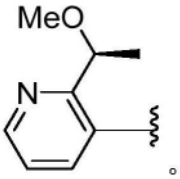
[0574] R^7为C_1-C_3烷基；

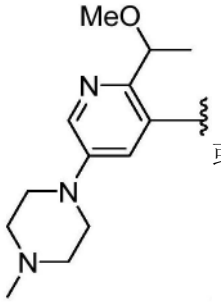
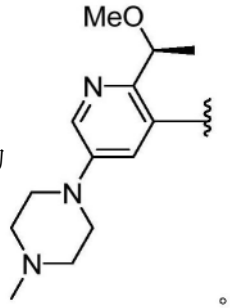
[0575] R^8为C_1-C_3烷基；并且

[0576] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基。

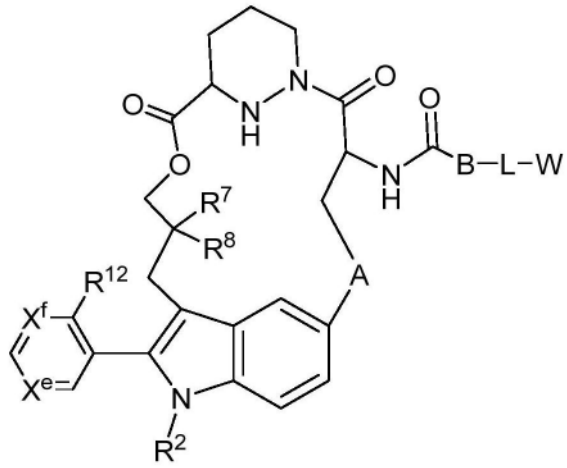
[0577] 在式AI和其子式的一些实施方案中，R^1为5元至10元杂芳基。在一些实施方案中，R^1为任选地被取代的6元芳基或任选地被取代的6元杂芳基。

[0578] 在式AI和其子式的一些实施方案中，R_1为  、  、  、  、  、  、  、  或  ，或其立体异构体。在一些实施方案中，R_1为  或其立体异构体。在一些实施方案中，R_1为



在一些实施方案中,R_1为  或其立体异构体。在一些实施方案中,R_1为  。

[0579] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式AIg的结构,或其药学上可接受的盐:

[0580] 

式 AIg

[0581] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[0582] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[0583] L不存在或为接头;

[0584] W为氢、任选地被取代的氨基、任选地被取代的C_1-C_4烷氧基、任选地被取代的C_1-C_4羟基烷基、任选地被取代的C_1-C_4氨基烷基、任选地被取代的C_1-C_4卤代烷基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_4胍基烷基、C_0-C_4烷基任选地取代的3元至11元杂环烷基、任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂芳基;

[0585] R^2为C_1-C_6烷基或3元至6元环烷基;

[0586] R^7为C_1-C_3烷基;

[0587] R^8为C_1-C_3烷基;

[0588] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0589] X^e为N、CH或CR^{17};

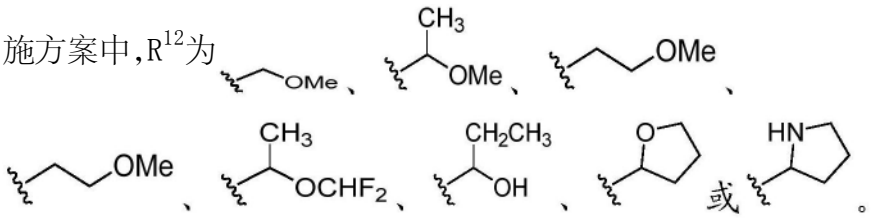
[0590] X^f为N或CH;

[0591] R^{12}为任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_6杂烷基;并且

[0592] R^{17}为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。

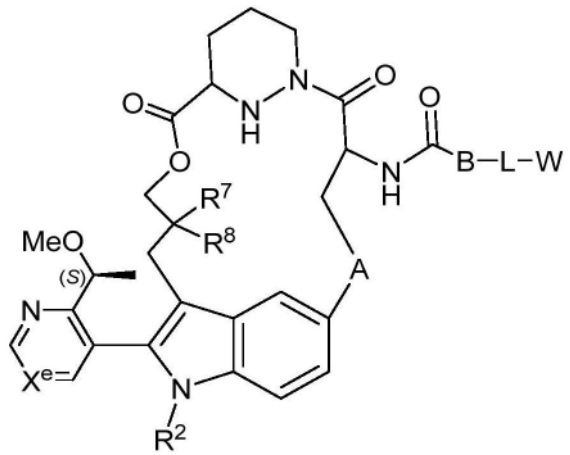
[0593] 在式AI和其子式的一些实施方案中,X^e为N并且X^f为CH。在一些实施方案中,X^e为CH并且X^f为N。在一些实施方案中,X^e为CR^{17}并且X^f为N。

[0594] 在式AI和其子式的一些实施方案中,R^{12}为任选地被取代的C_1-C_6杂烷基。在一些实施方案中,R^{12}为



[0595] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式AIh的结构,或其药学上可接受的盐:

[0596]



式 AIh

[0597] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[0598] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[0599] L不存在或为接头;

[0600] W为氢、任选地被取代的氨基、任选地被取代的C_1-C_4烷氧基、任选地被取代的C_1-C_4羟基烷基、任选地被取代的C_1-C_4氨基烷基、任选地被取代的C_1-C_4卤代烷基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_4胍基烷基、C_0-C_4烷基任选地取代的3元至11元杂环烷基、

任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂芳基;

[0601] R^2为C_1-C_6烷基或3元至6元环烷基;

[0602] R^7为C_1-C_3烷基;

[0603] R^8为C_1-C_3烷基;

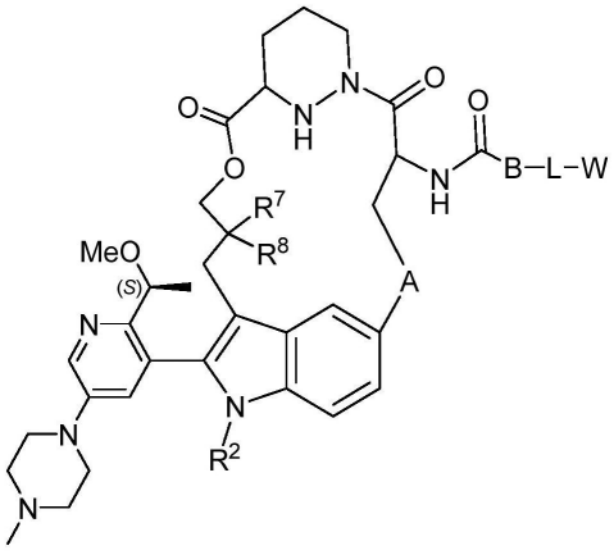
[0604] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0605] X^e为CH或CR^{17};并且

[0606] R^{17}为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。

[0607] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式AIi的结构,或其药学上可接受的盐:

[0608]



式 AIi

[0609] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[0610] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[0611] L不存在或为接头;

[0612] W为氢、任选地被取代的氨基、任选地被取代的C_1-C_4烷氧基、任选地被取代的C_1-C_4羟基烷基、任选地被取代的C_1-C_4氨基烷基、任选地被取代的C_1-C_4卤代烷基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_4胍基烷基、C_0-C_4烷基任选地取代的3元至11元杂环烷基、任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂芳基;

[0613] R^2为C_1-C_6烷基或3元至6元环烷基;

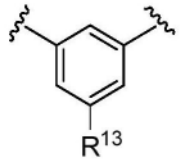
[0614] R^7为C_1-C_3烷基;

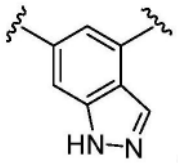
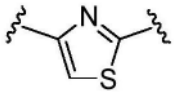
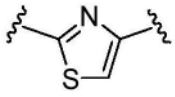
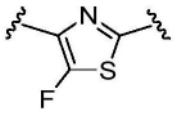
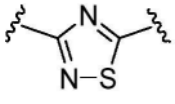
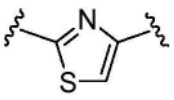
[0615] R^8为C_1-C_3烷基;并且

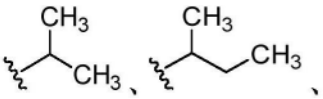
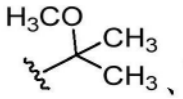
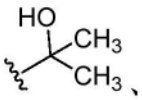
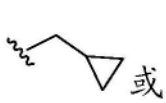
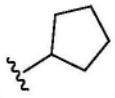
[0616] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元

至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基。

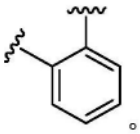
[0617] 在式AI和其子式的一些实施方案中,A为任选地被取代的6元亚芳基。在一些实施方案中,A具有如下结构:

[0618] 

[0619] 其中R^{13}为氢、羟基、氨基、氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_6杂烷基。在一些实施方案中,R^{13}为氢。在一些实施方案中,R^{13}为羟基。在一些实施方案中,A为任选地被取代的5元至10元亚杂芳基。在一些实施方案中,A为:  。在一些实施方案中,A为任选地被取代的5元至6元亚杂芳基。在一些实施方案中,A为:  、  、  或  。在一些实施方案中,A为  。

[0620] 在式AI和其子式的一些实施方案中,B为-CHR^9-。在一些实施方案中,R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的3元至6元环烷基。在一些实施方案中,R^9为:  、 、  、  、  或  。在一些实施方案中,R^9为:  。在一些实施方案中,R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基。

[0621] 在式AI和其子式的一些实施方案中,B为任选地被取代的6元亚芳基。

[0622] 在一些实施方案中,B为6元亚芳基。在一些实施方案中,B为:  。在一些实施方案中,B不存在。

[0623] 在式AI和其子式的一些实施方案中,R^7为甲基。

[0624] 在式AI和其子式的一些实施方案中,R^8为甲基。

[0625] 在式AI和其子式的一些实施方案中,R^{16}为氢。

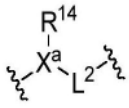
[0626] 在式AI和其子式的一些实施方案中,接头为式AII的结构:

[0627] A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-(D^1)-$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-A^2

[0628] 式AII

[0629] 其中A^1为接头与B之间的键;A^2为W与接头之间的键;B^1、B^2、B^3和B^4各自独立地选自

任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、任选地被取代的C_1-C_3亚杂烷基、O、S和NR^N;R^N为氢、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3环烷基、任选地被取代的C_{2-C4}烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的C_1-C_7杂烷基;C^1和C^2各自独立地选自羰基、硫羰基、磺酰基或磷酰基;f、g、h、i、j和k各自独立地为0或1;并且D^1为任选地被取代的C_1-C_{10}亚烷基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚烯基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚炔基、任选地被取代的3元至14元亚杂环烷基、任选地被取代的5元至10元亚杂芳基、任选地被取代的3元至8元亚环烷基、任选地被取代的6元至10元亚芳基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚聚乙二醇或任选地被取代的C_1-C_{10}亚杂烷基,或将A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-连接至-$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-A^2的化学键。在一些实施方案中,接头是非环状接头。在一些实施方案中,接头具有式AIIa的结构:

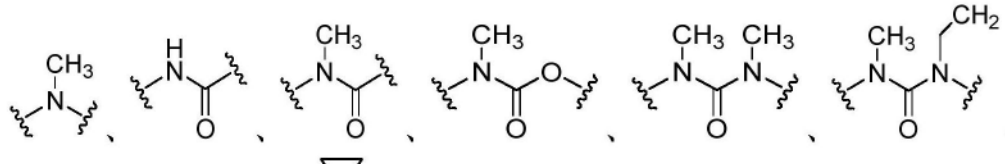
[0630] 

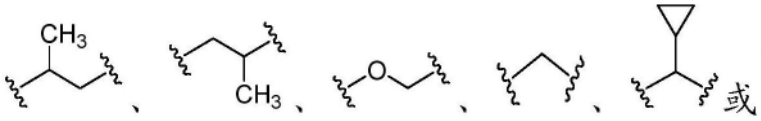
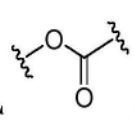
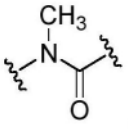
式 AIIa

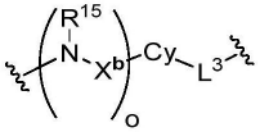
[0631] 其中Xa不存在或为N;

[0632] R^{14}不存在,为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3环烷基;并且

[0633] L^2不存在,为-C(O)-、-SO_2-、任选地被取代的C_1-C_4亚烷基或任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基,其中存在Xa、R^{14}或L^2中的至少一者。在一些实施方案中,接头具有以下结构:

[0634] 

[0635]  或  。在一些实施方案中,L为  。在一些实施方案中,L为  。在一些实施方案中,接头是环状基团或包含环状基团。在式AI和其子式的一些实施方案中,接头具有式AIIb的结构:

[0636] 

式 AIIb

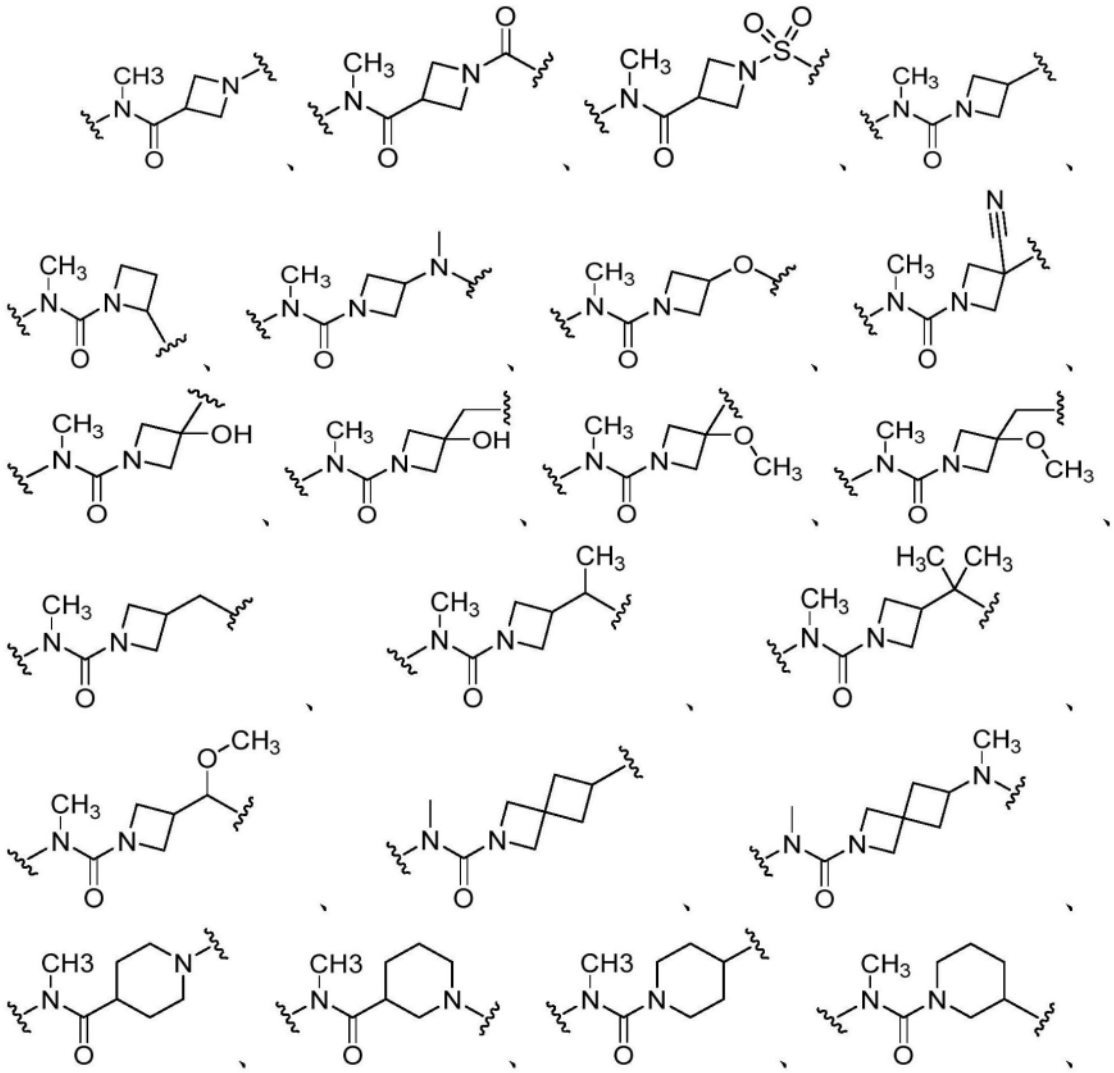
[0637] 其中o为0或1;

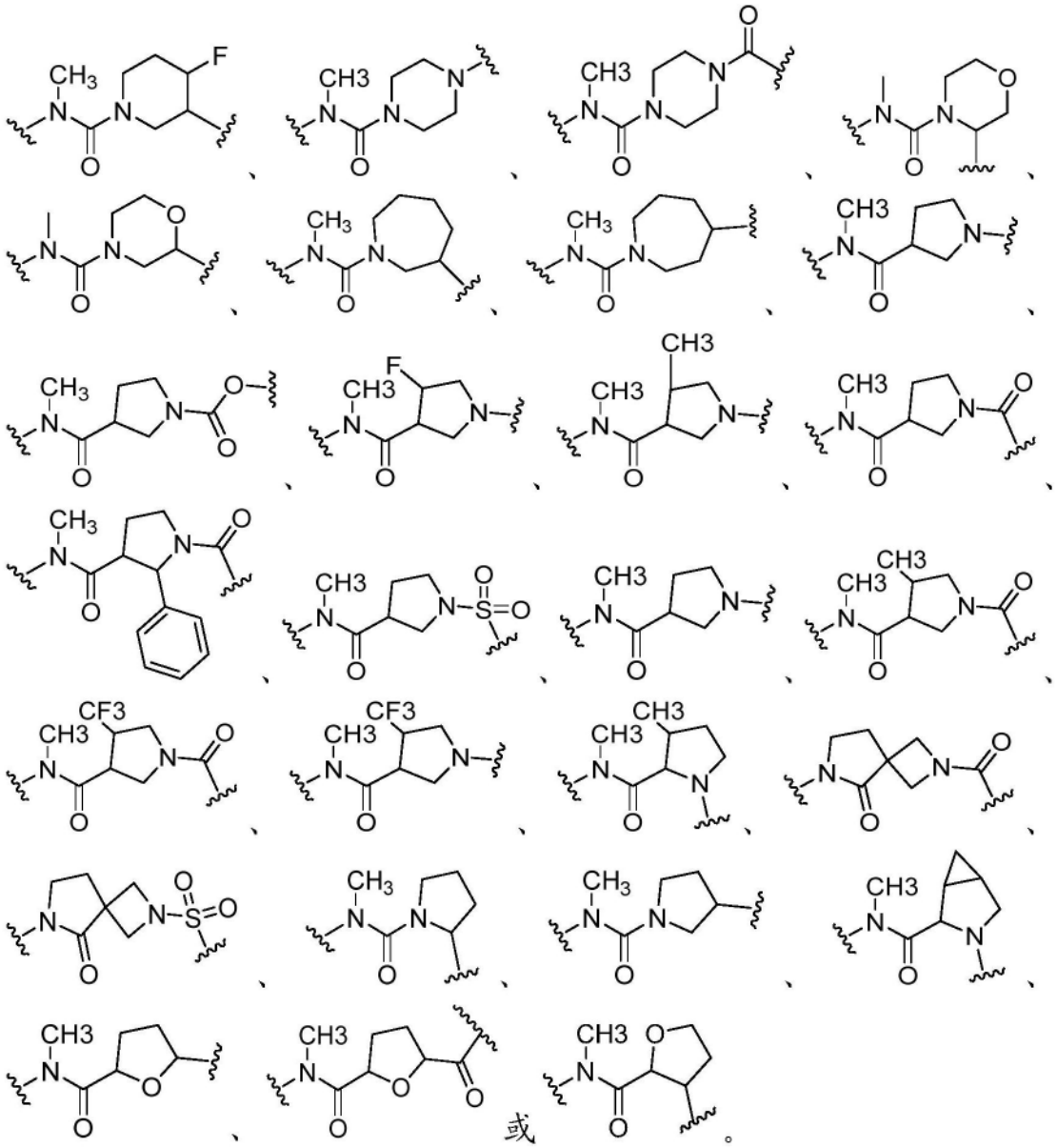
[0638] X^b为C(O)或SO_2;

[0639] R^{15}为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

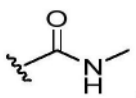
[0640] Cy为任选地被取代的3元至8元亚环烷基、任选地被取代的3元至8元亚杂环烷基、任选地被取代的6元至10元亚芳基或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基;并且

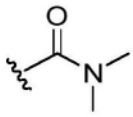
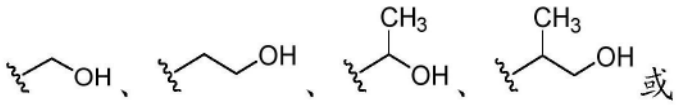
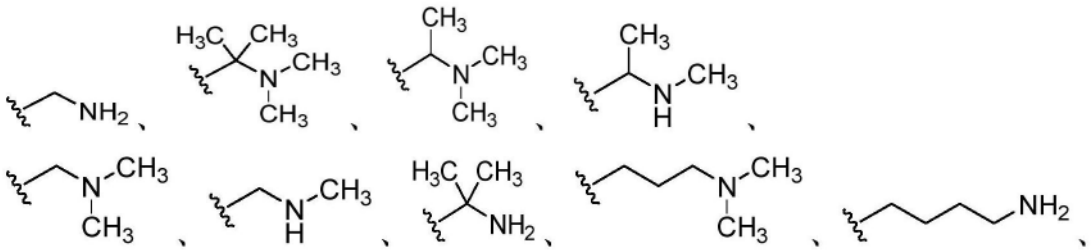
[0641] L^3不存在,为-C(O)-、-SO_2-、任选地被取代的C_1-C_4亚烷基或任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基。在一些实施方案中,接头具有以下结构:

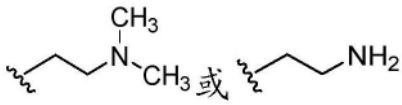
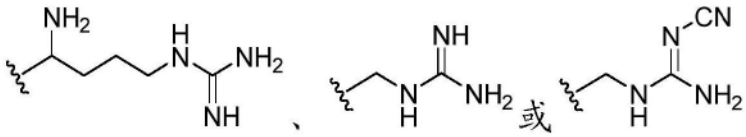
[0642] 

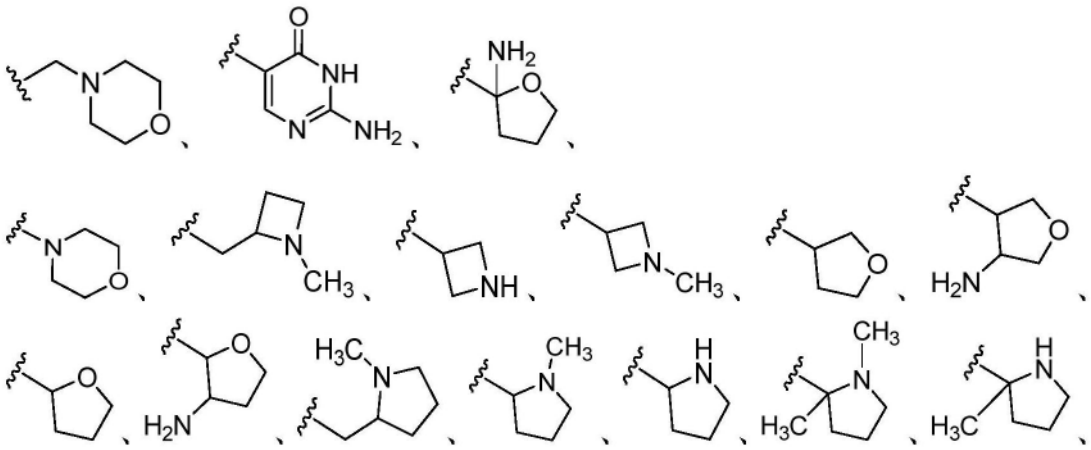
[0643] 

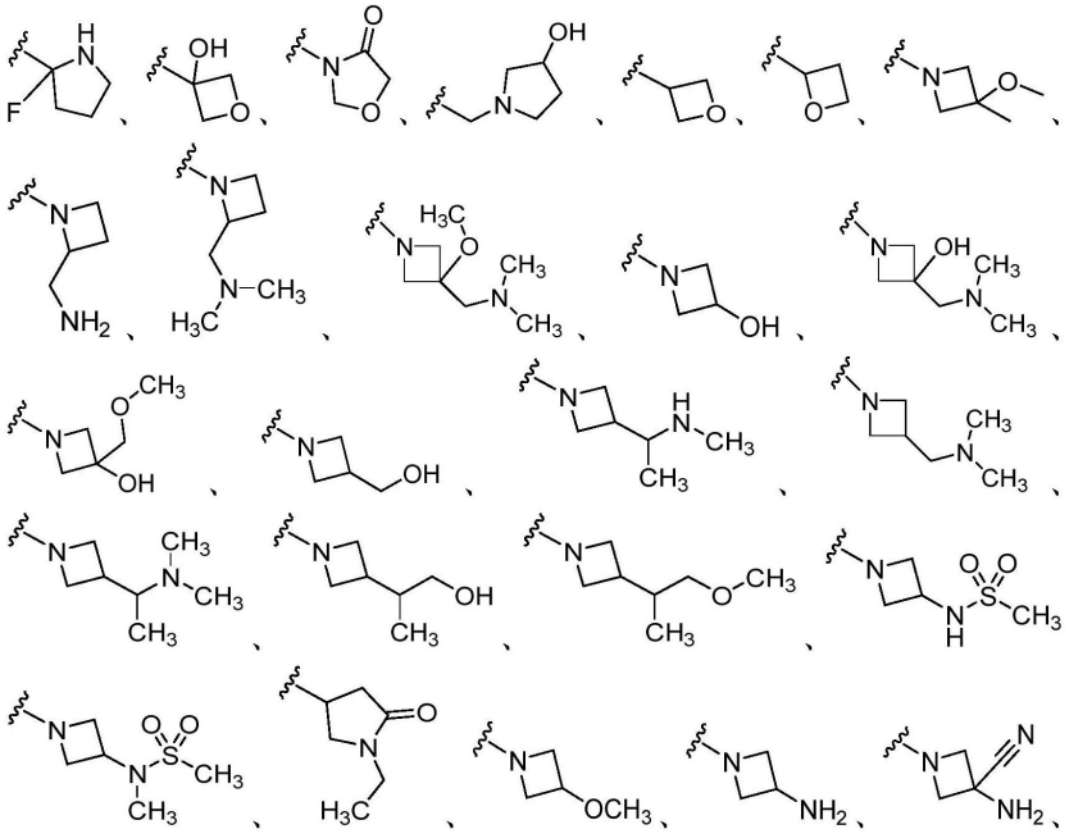
[0644] 在式AI和其子式的一些实施方案中,W为氢、任选地被取代的氨基、任选地被取代的C_1-C_4烷氧基、任选地被取代的C_1-C_4羟基烷基、任选地被取代的C_1-C_4氨基烷基、任选地被取代的C_1-C_4卤代烷基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_4胍基烷基、C_0-C_4烷基任选地取代的3元至8元杂环烷基、任选地被取代的3元至8元环烷基或3元至8元杂芳基。

[0645] 在式AI和其子式的一些实施方案中,W为氢。在式AI和其子式的一些实施方案中,W为任选地被取代的氨基。在式AI和其子式的一些实施方案中,W为-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$。在式AI和其子式的一些实施方案中,W为任选地被取代的C_1-C_4烷氧基。在一些实施方案中,W为甲氧基或异丙氧基。在式AI和其子式的一些实施方案中,W为任选地被取代的C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,W为甲基、乙基、异丙基、叔丁基或苄基。在式AI和其子式的一些实施方案中,W为任选地被取代的酰胺基。在一些实施方案中,W为  。在一些实施方案中,W为

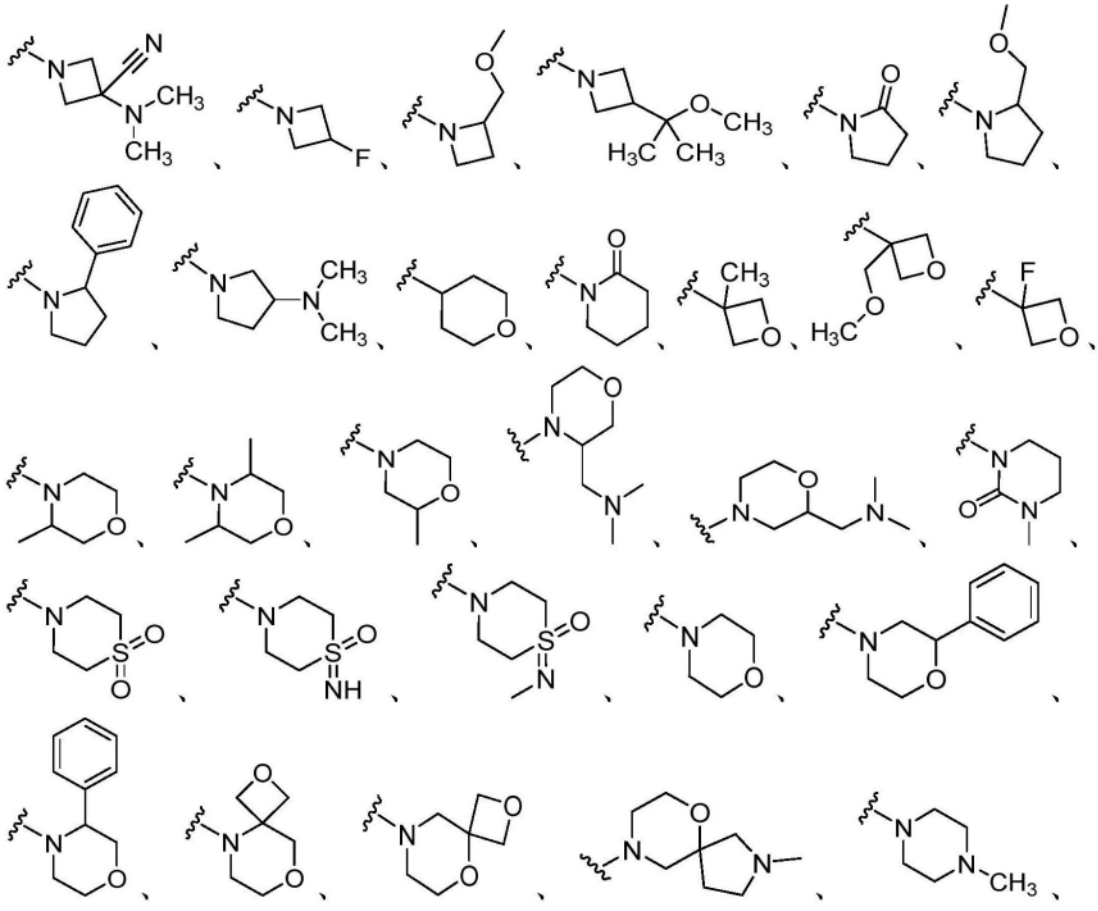
 在式AI和其子式的一些实施方案中,W为任选地被取代的C_1-C_4羟基烷基。在一些实施方案中,W为  。在式AI和其子式的一些实施方案中,W为任选地被取代的C_1-C_4氨基烷基。在一些实施方案中,W为 

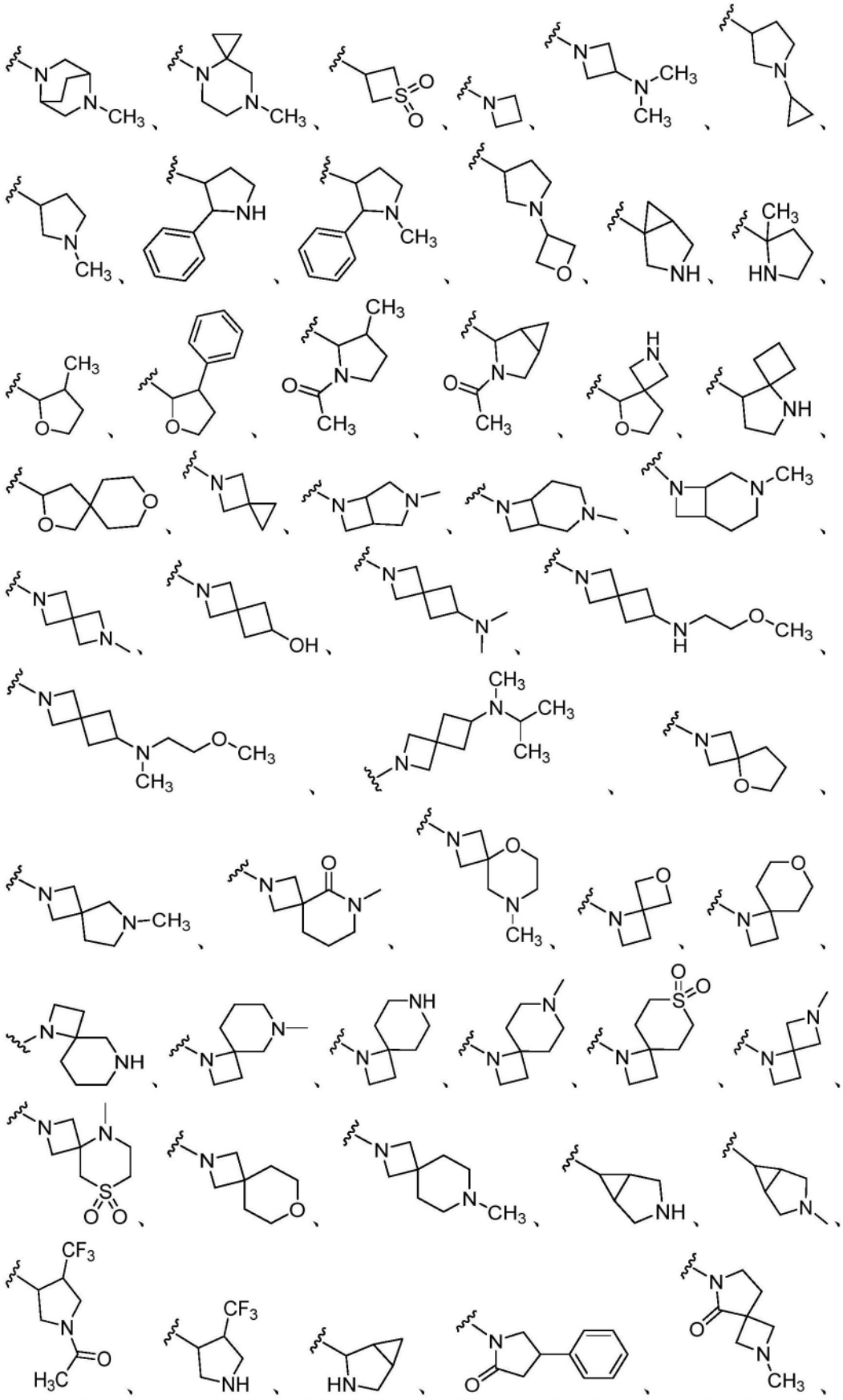
[0646]  在式AI和其子式的一些实施方案中,W为任选地被取代的C_1-C_4卤代烷基。在一些实施方案中,W为  。在式AI和其子式的一些实施方案中,W为任选地被取代的C_1-C_4胍基烷基。在一些实施方案中,W为  在式AI和其子式的一些实施方案中,W为C_0-C_4烷基任选地取代的3元至11元杂环烷基。在一些实施方案中,W为

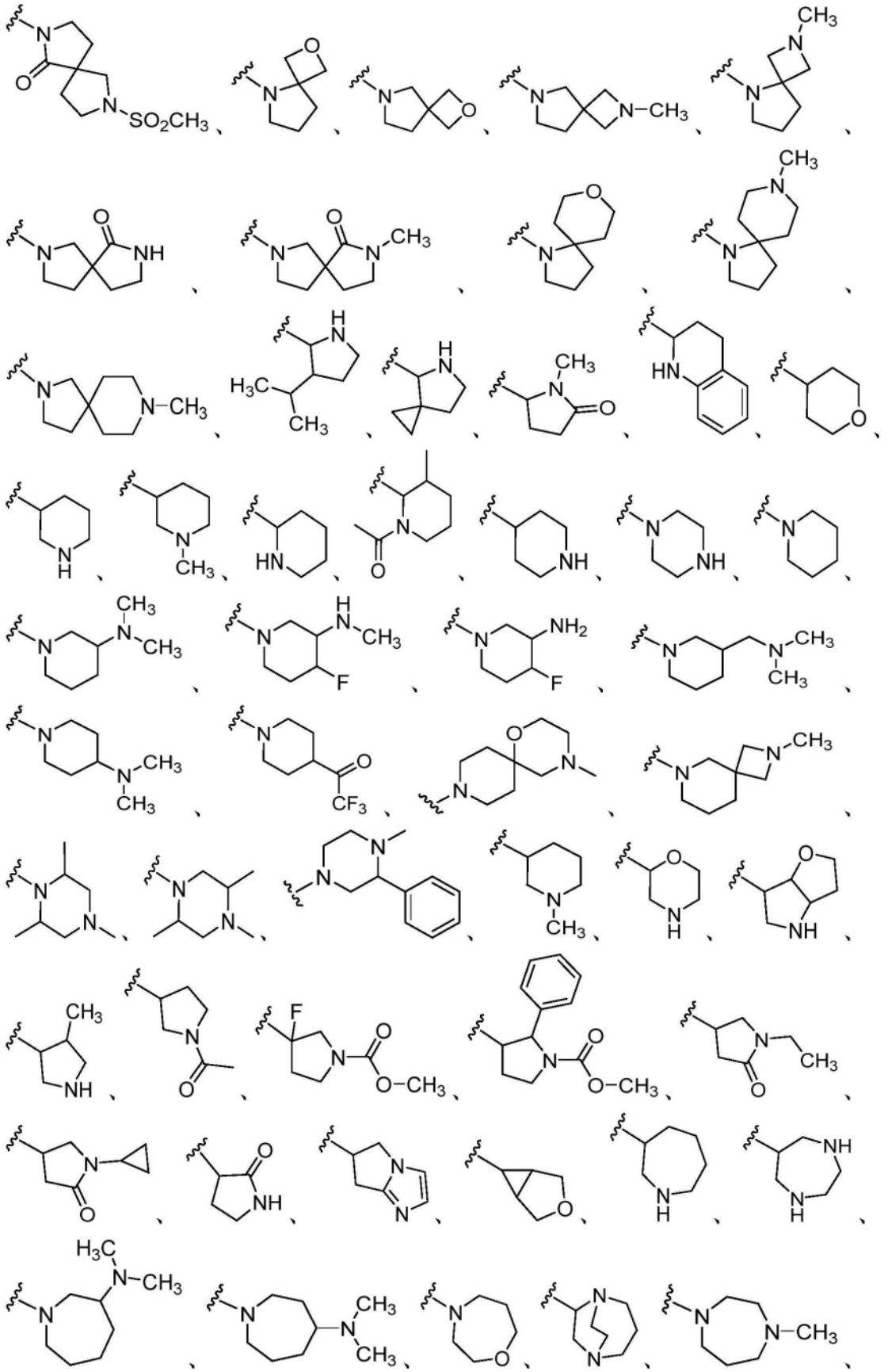


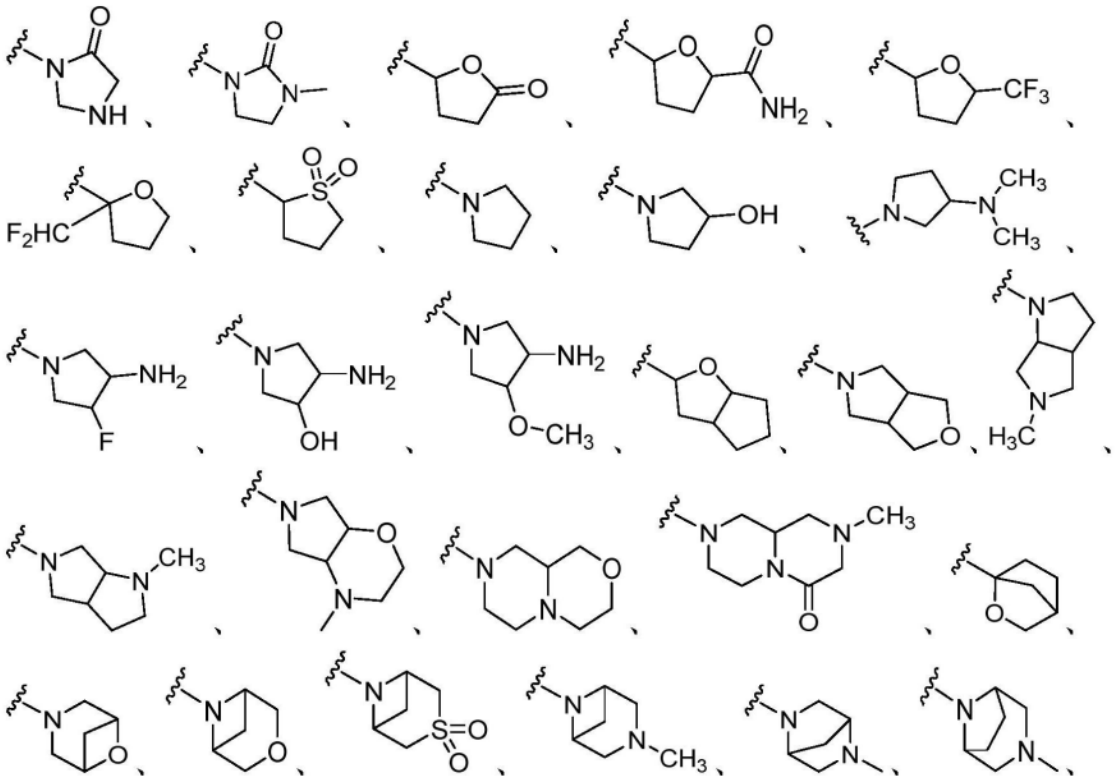


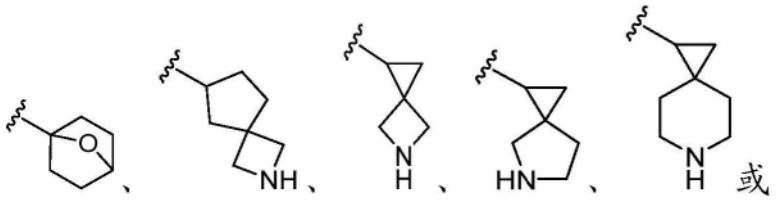
[0647]

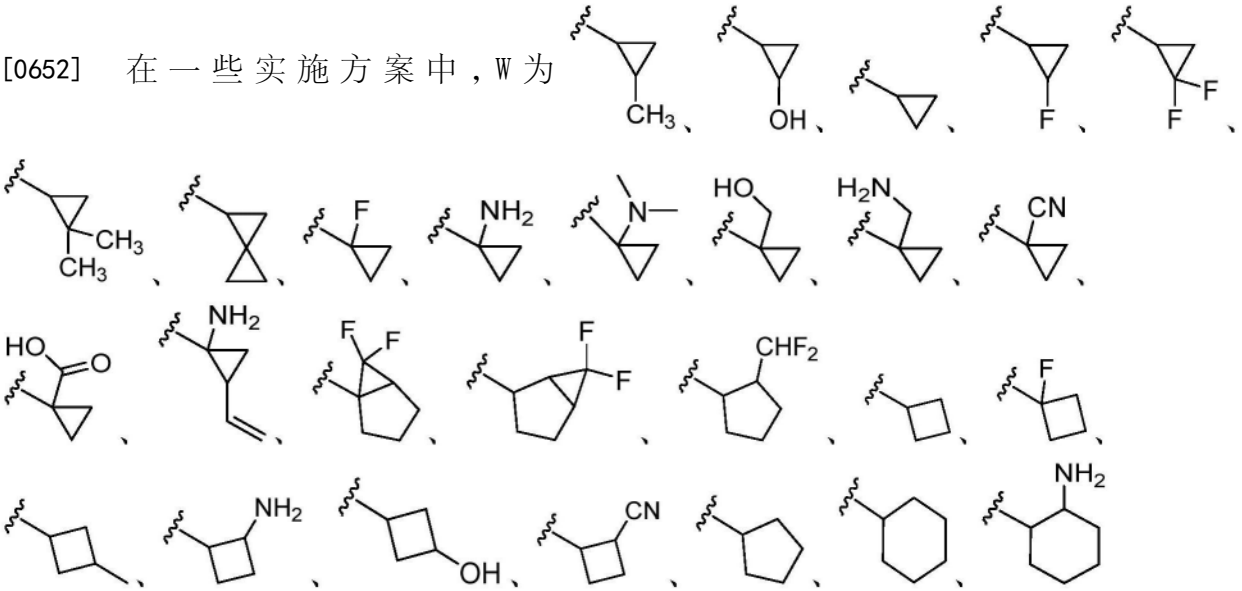


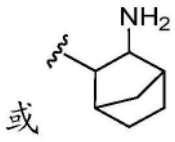
[0648] 

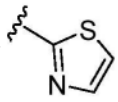
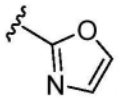
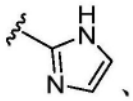
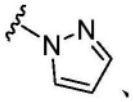
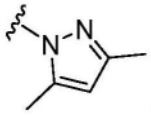
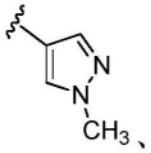
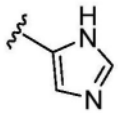
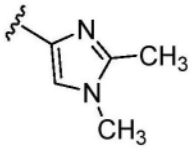
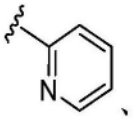
[0649] 

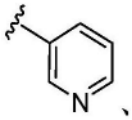
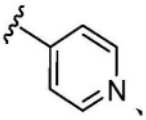
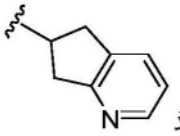
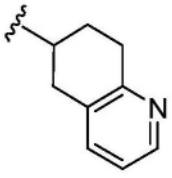
[0650] 

[0651]  在式AI和其子式的一些实施方案中,W为任选地被取代的3元至8元环烷基。

[0652] 在一些实施方案中,W为 

[0653]  在式AI和其子式的一些实施方案中,W为任选地被取代的3元至8元

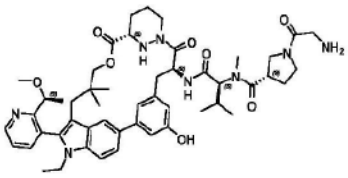
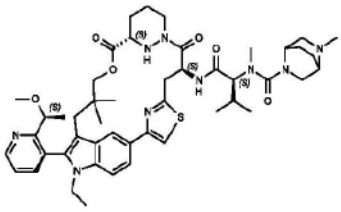
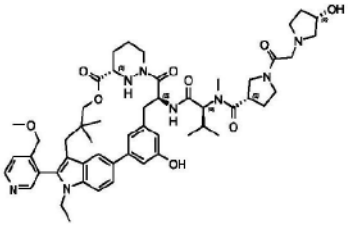
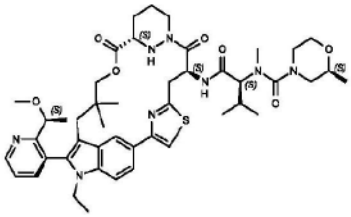
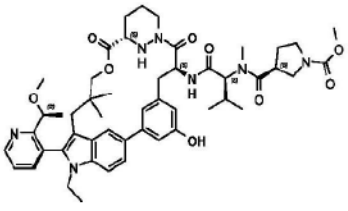
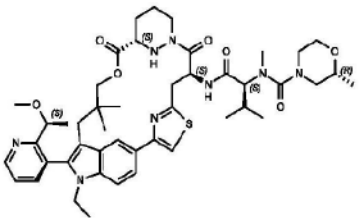
杂芳基。在一些实施方案中,W为  、  、  、  、  、  、  、  、  、

[0654]  、  、  或  。在式AI和其子式的一些实施方案中,W为任选地被取代的6元至10元芳基(例如苯基、4-羟基-苯基或2,4-甲氧基-苯基)。

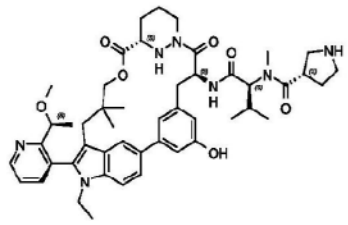
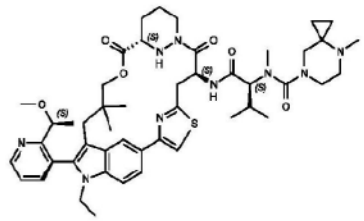
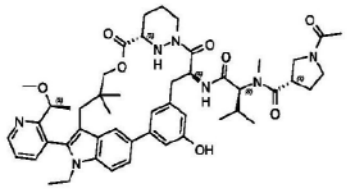
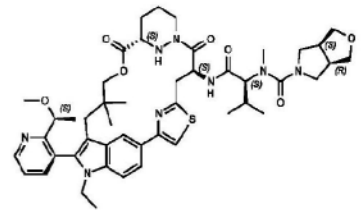
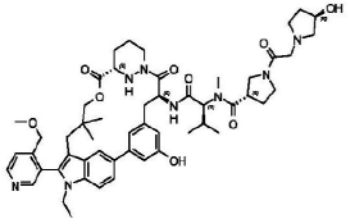
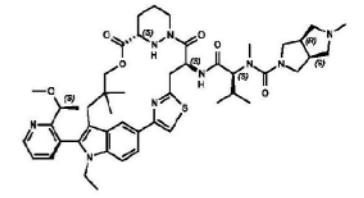
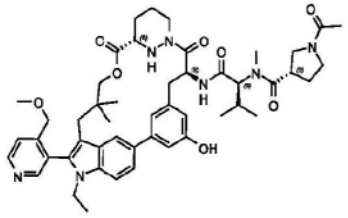
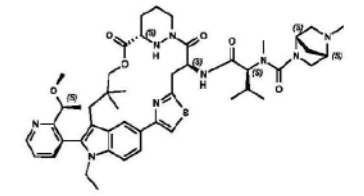
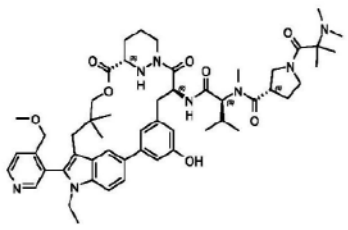
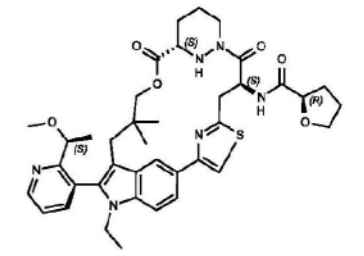
[0655] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自表A1,或其药学上可接受的盐或立体异构体。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自表A1,或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

[0656] 表A1:某些本发明化合物

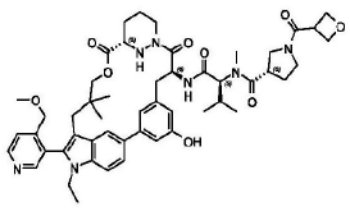
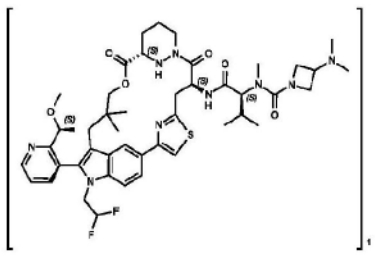
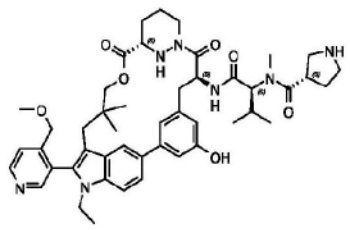
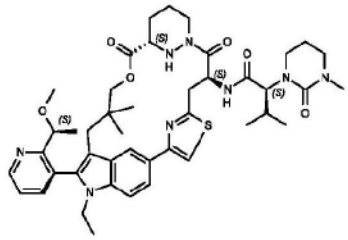
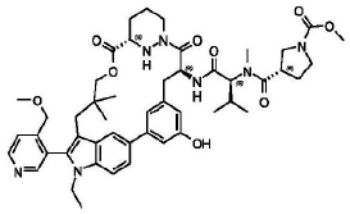
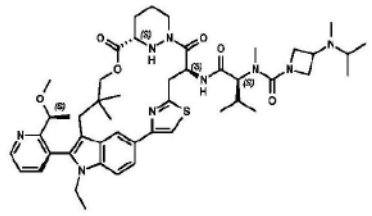
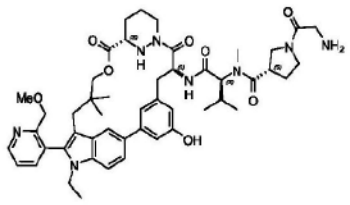
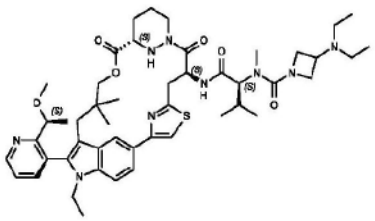
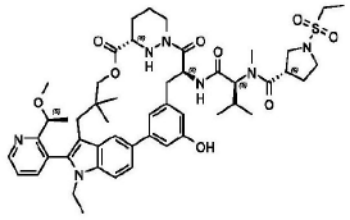
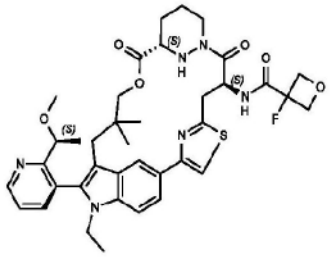
[0657]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 1		AA 308	
AA 2		AA 309	
AA 3		AA 310	

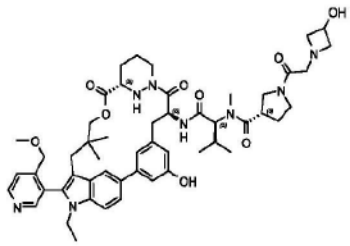
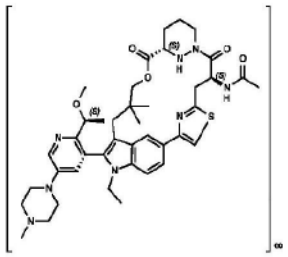
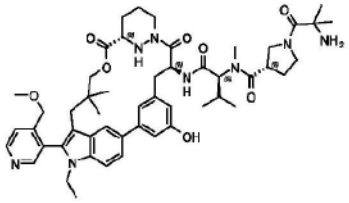
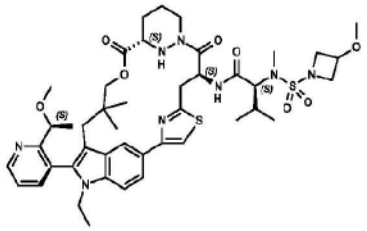
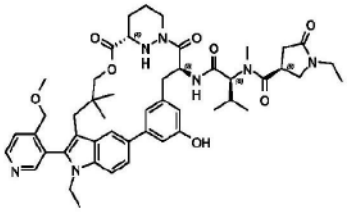
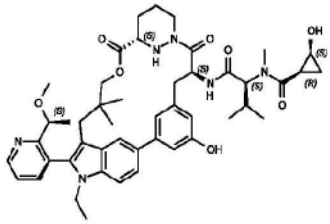
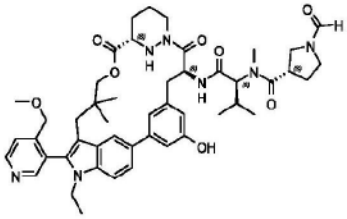
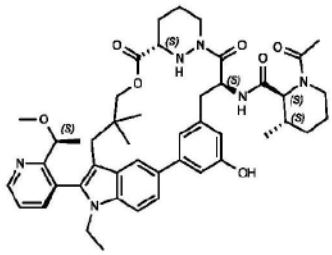
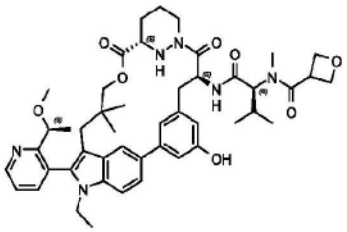
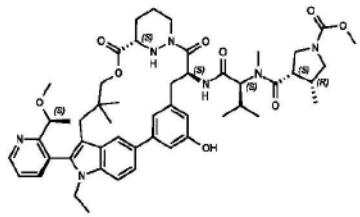
[0658]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 4		AA 311	
AA 5		AA 312	
AA 6		AA 313	
AA 7		AA 314	
AA 8		AA 315	

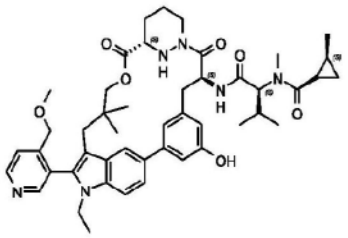
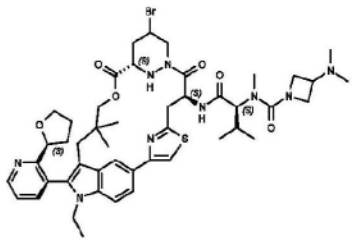
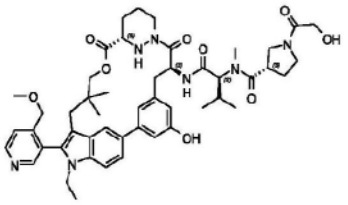
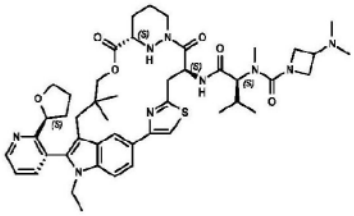
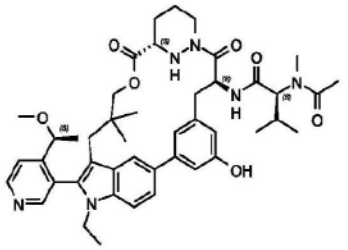
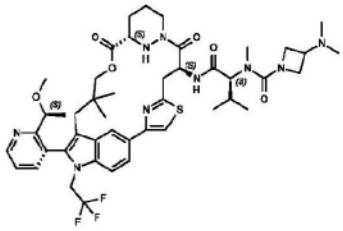
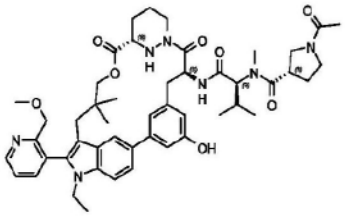
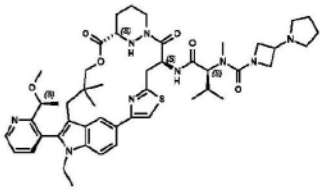
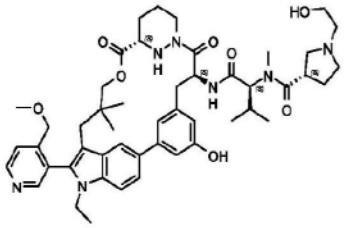
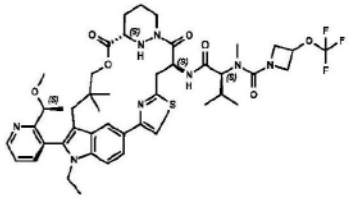
[0659]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 9		AA 316	
AA 10		AA 317	
AA 11		AA 318	
AA 12		AA 319	
AA 13		AA 320	

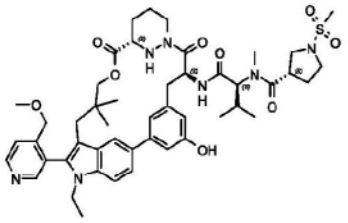
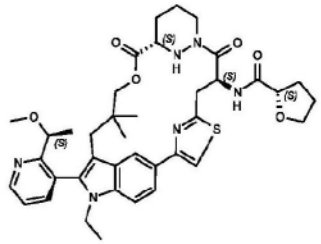
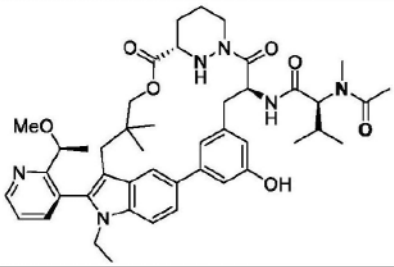
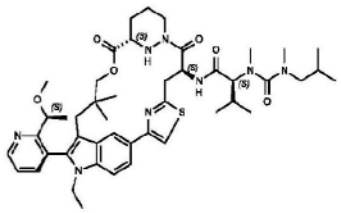
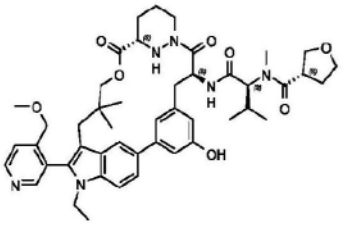
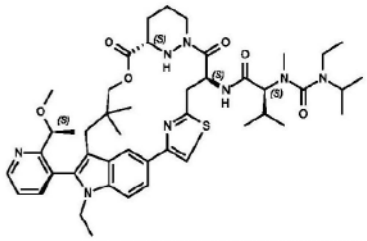
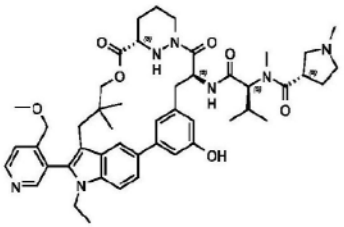
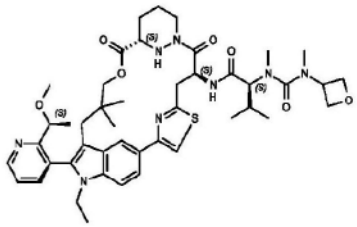
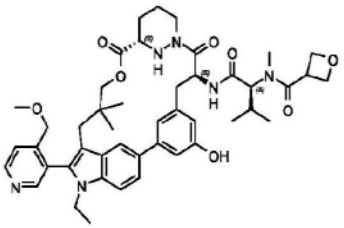
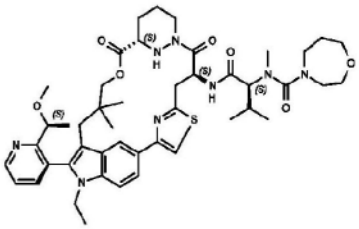
[0660]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 14		AA 321	
AA 15		AA 322	
AA 16		AA 323	
AA 17		AA 324	
AA 18		AA 325	

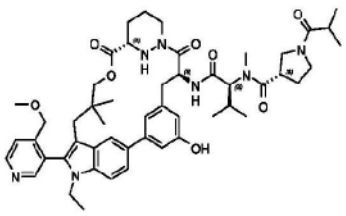
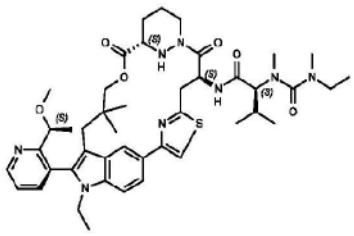
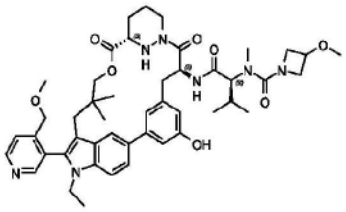
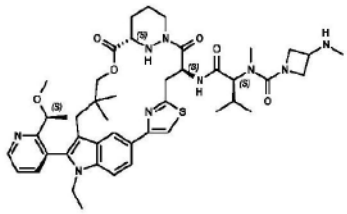
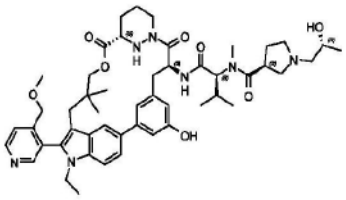
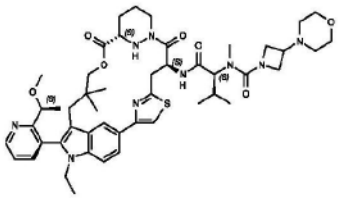
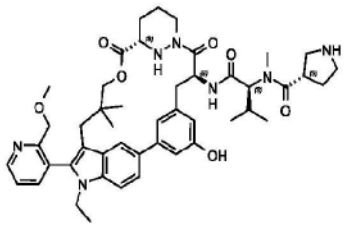
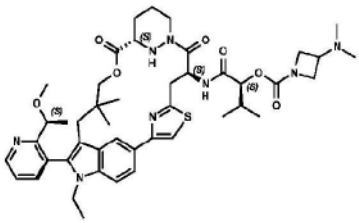
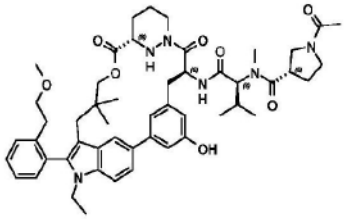
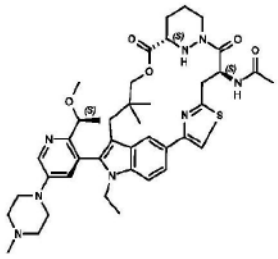
[0661]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 19		AA 326	
AA 20		AA 327	
AA 21		AA 328	
AA 22		AA 329	
AA 23		AA 330	

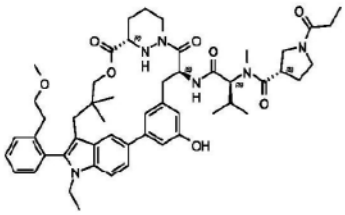
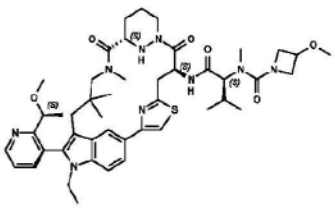
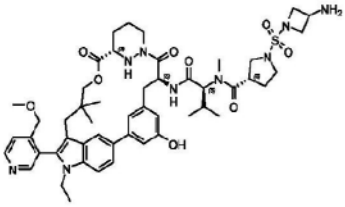
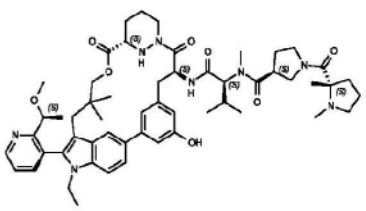
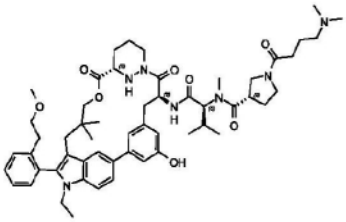
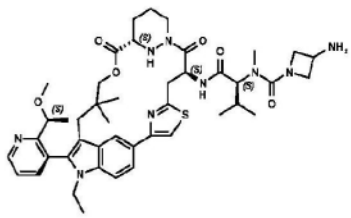
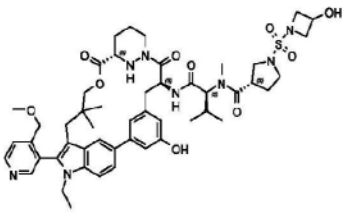
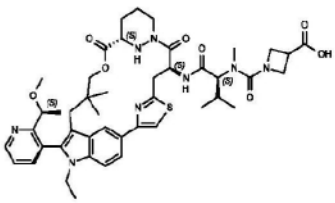
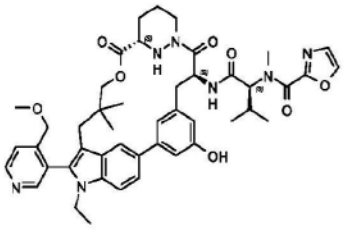
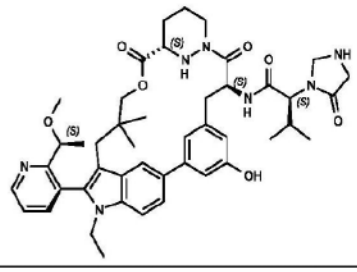
[0662]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 24		AA 331	
AA 25		AA 332	
AA 26		AA 333	
AA 27		AA 334	
AA 28		AA 335	

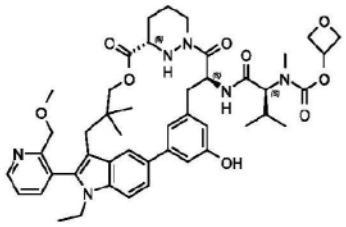
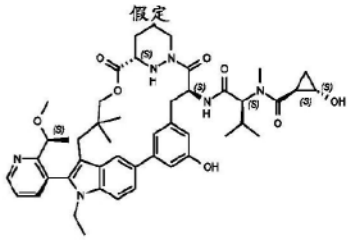
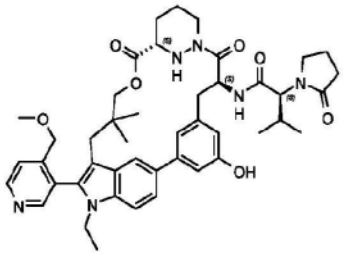
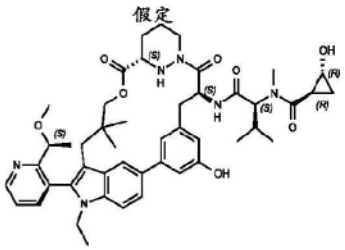
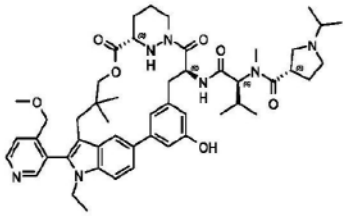
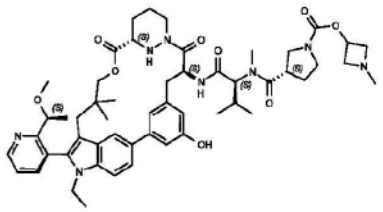
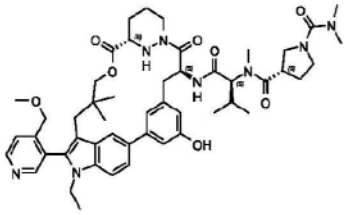
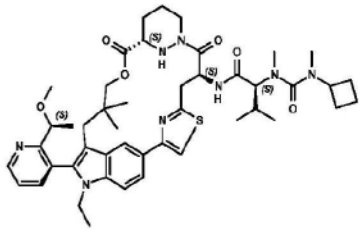
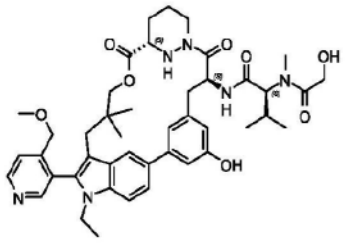
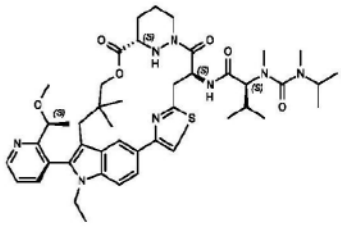
[0663]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 29		AA 336	
AA 30		AA 337	
AA 31		AA 338	
AA 32		AA 339	
AA 33		AA 340	

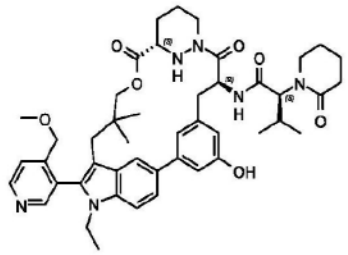
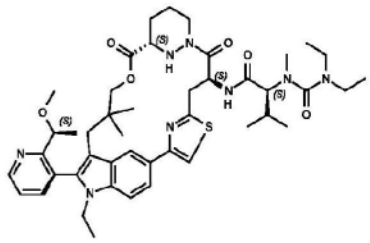
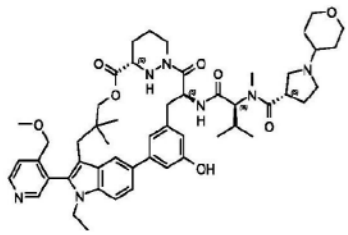
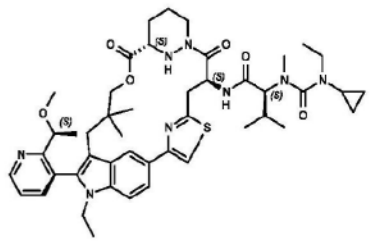
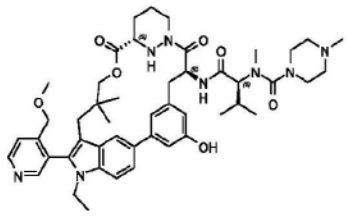
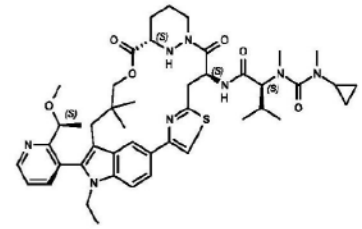
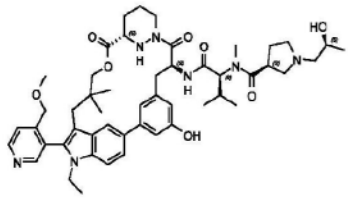
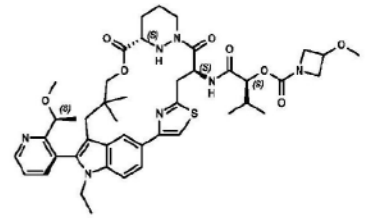
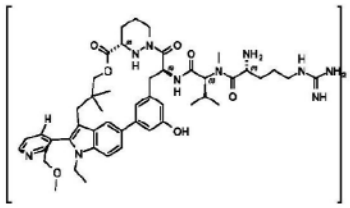
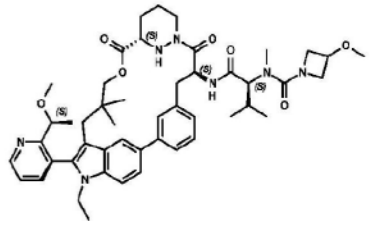
[0664]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 34		AA 341	
AA 35		AA 342	
AA 36		AA 343	
AA 37		AA 344	
AA 38		AA 345	

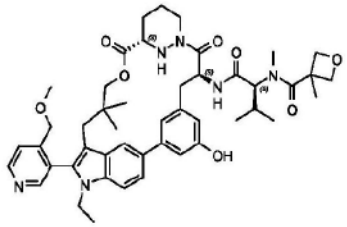
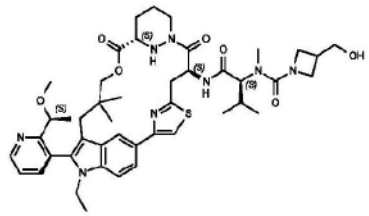
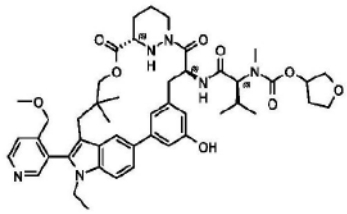
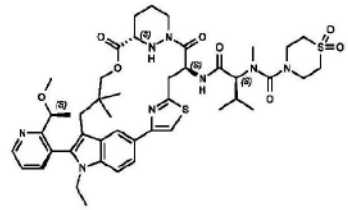
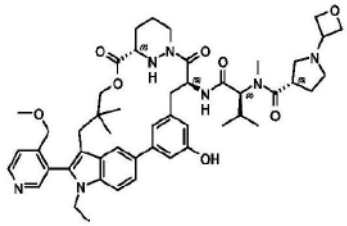
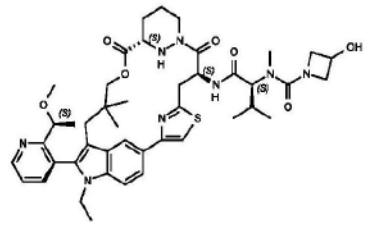
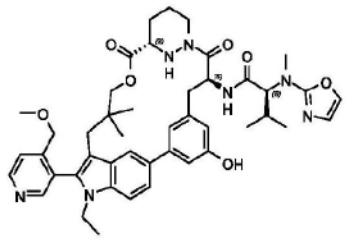
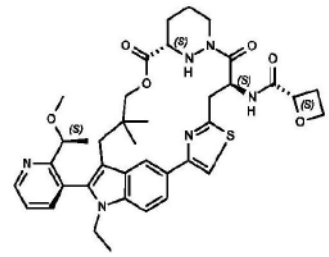
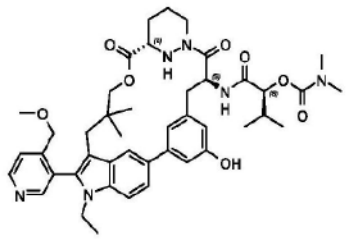
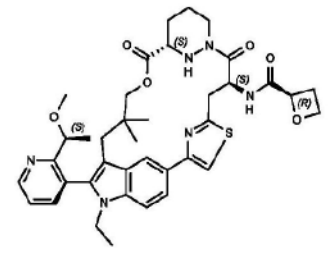
[0665]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 39		AA 346	
AA 40		AA 347	
AA 41		AA 348	
AA 42		AA 349	
AA 43		AA 350	

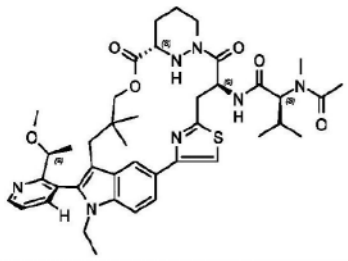
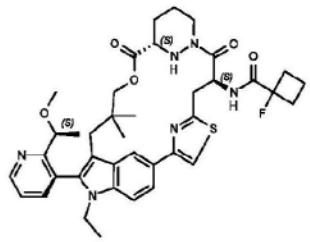
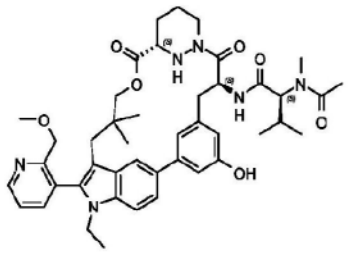
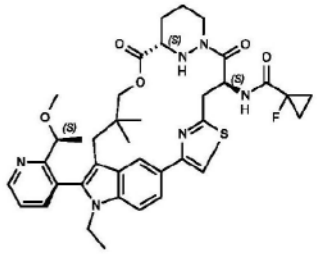
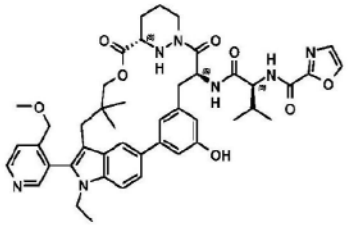
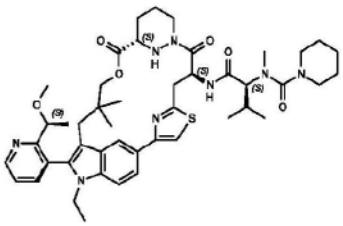
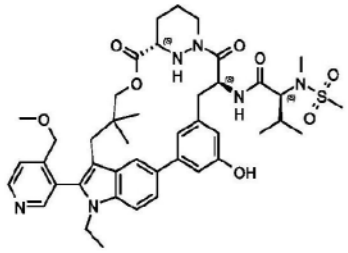
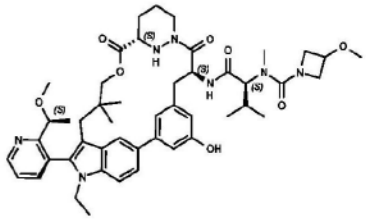
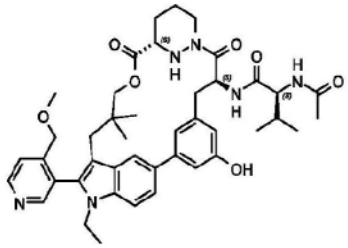
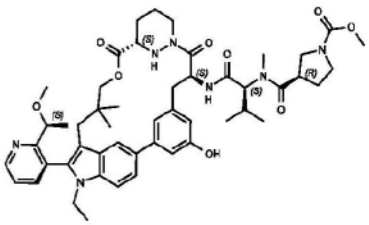
[0666]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 44		AA 351	
AA 45		AA 352	
AA 46		AA 353	
AA 47		AA 354	
AA 48		AA 355	

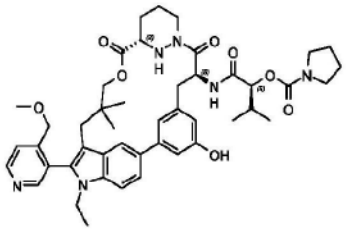
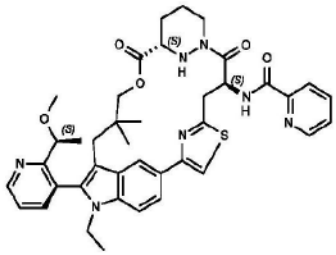
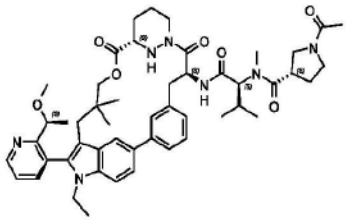
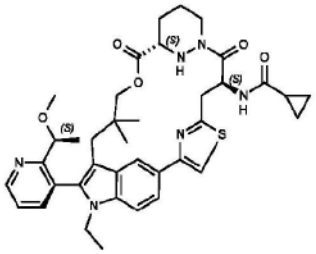
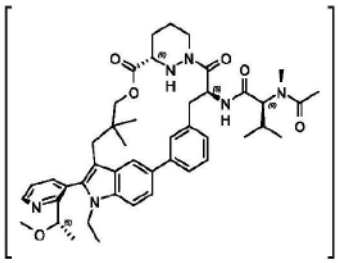
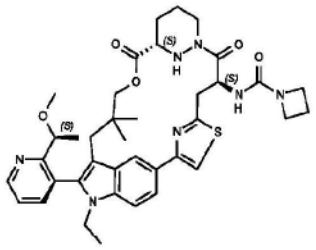
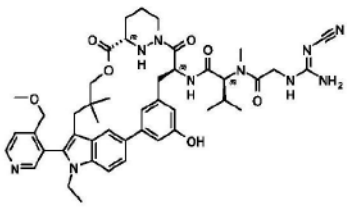
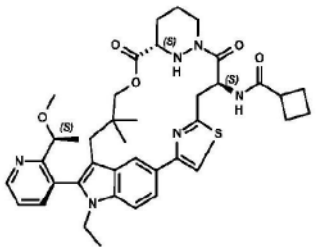
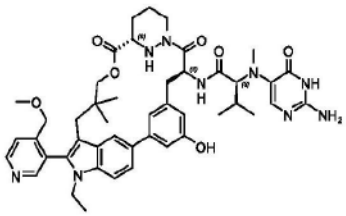
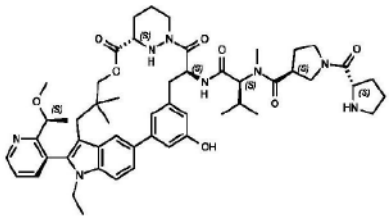
[0667]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 49		AA 356	
AA 50		AA 357	
AA 51		AA 358	
AA 52		AA 359	
AA 53		AA 360	

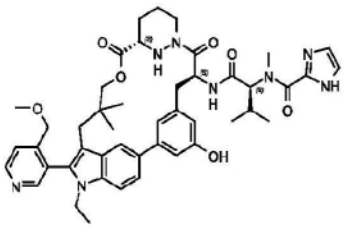
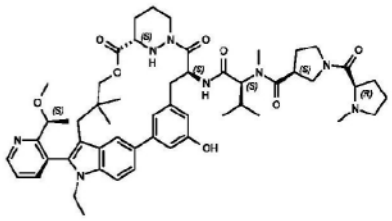
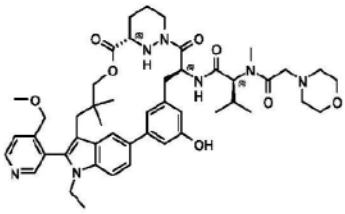
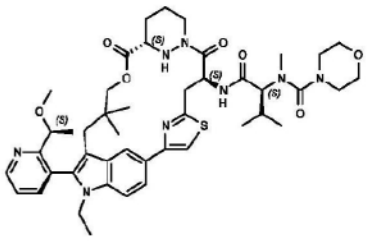
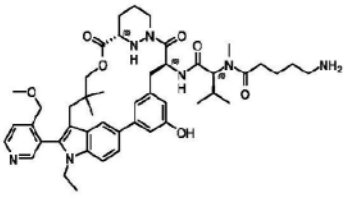
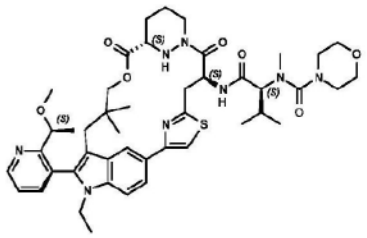
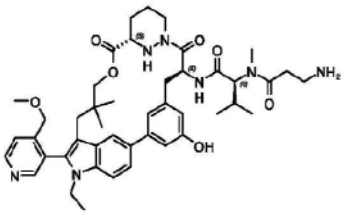
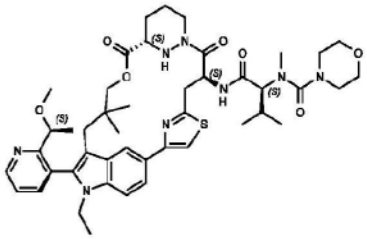
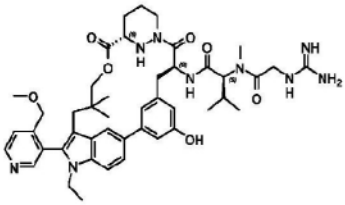
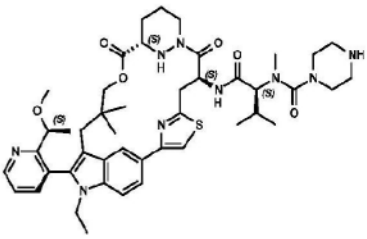
[0668]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 54		AA 361	
AA 55		AA 362	
AA 56		AA 363	
AA 57		AA 364	
AA 58		AA 365	

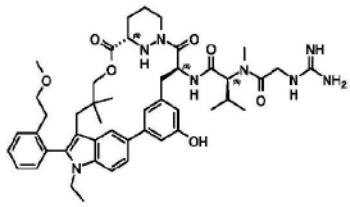
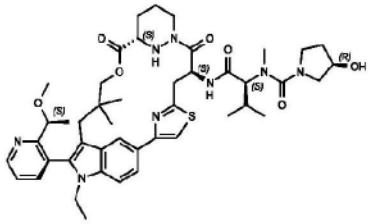
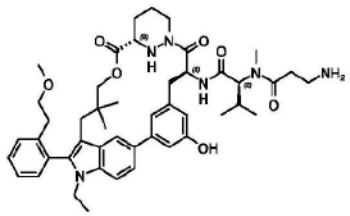
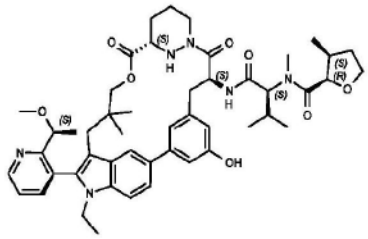
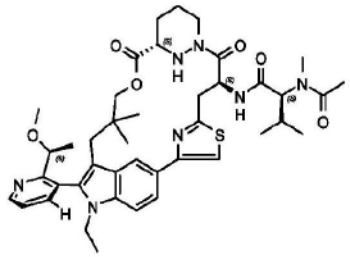
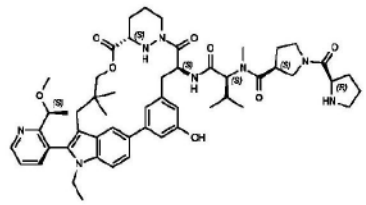
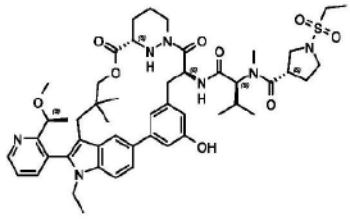
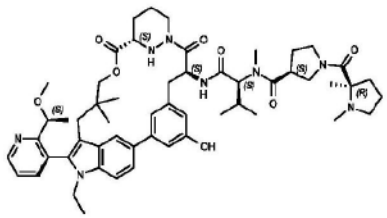
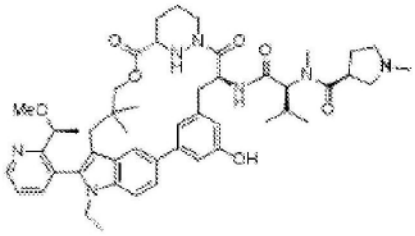
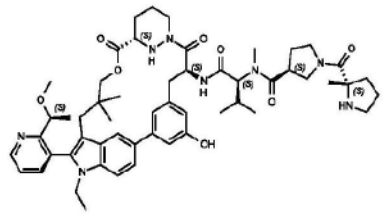
[0669]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 59		AA 366	
AA 60		AA 367	
AA 61		AA 368	
AA 62		AA 369	
AA 63		AA 370	

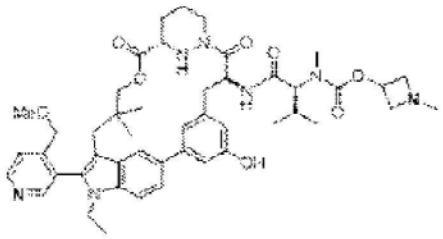
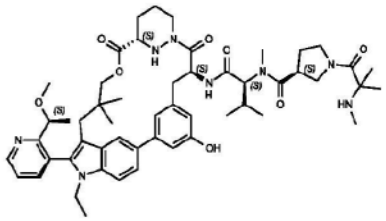
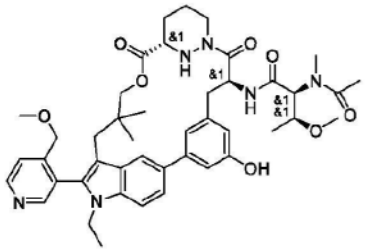
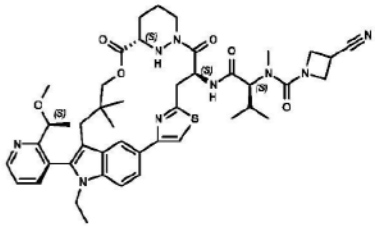
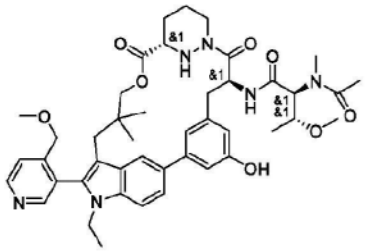
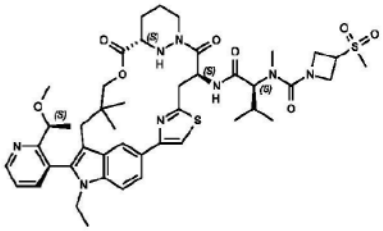
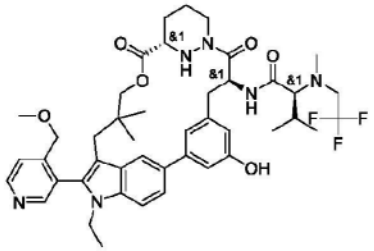
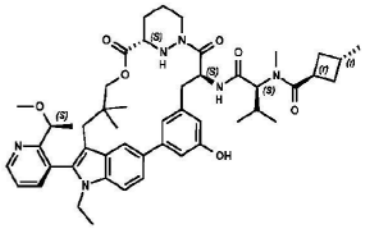
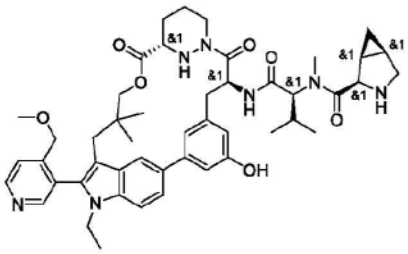
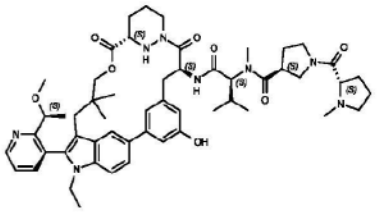
[0670]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 64		AA 371	
AA 65		AA 372	
AA 66		AA 373	
AA 67		AA 374	
AA 68		AA 375	

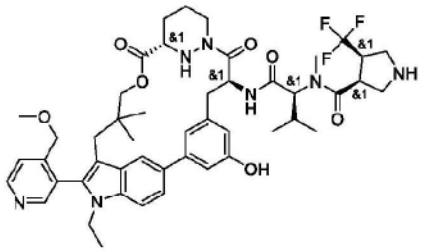
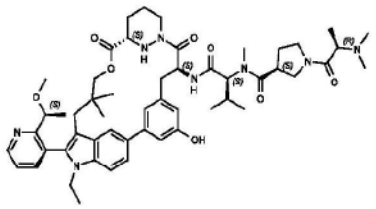
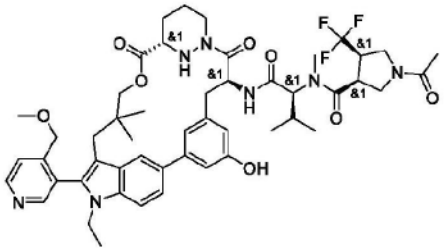
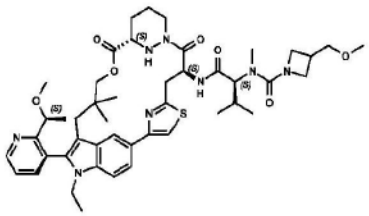
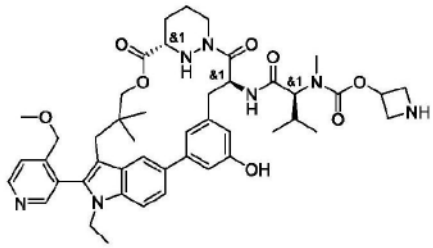
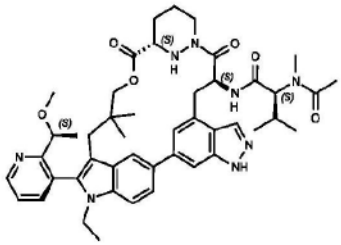
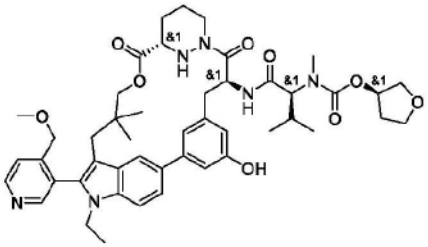
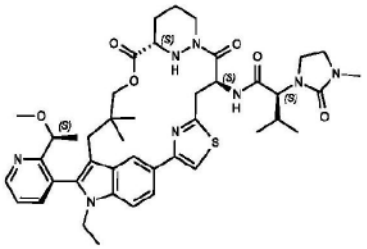
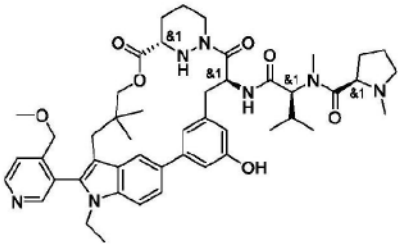
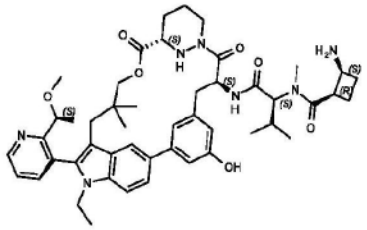
[0671]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 69		AA 376	
AA 70		AA 377	
AA 71		AA 378	
AA 72		AA 379	
AA 73		AA 380	

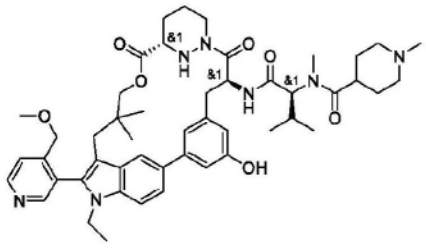
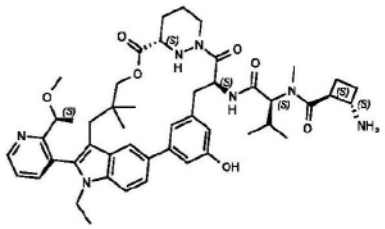
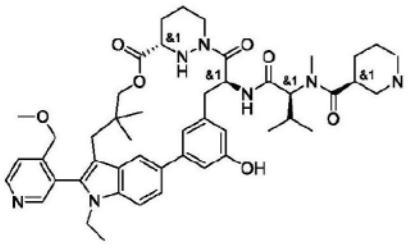
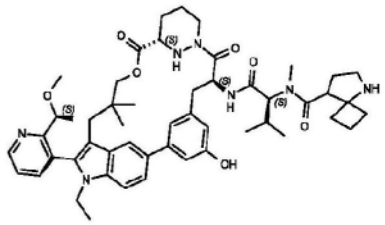
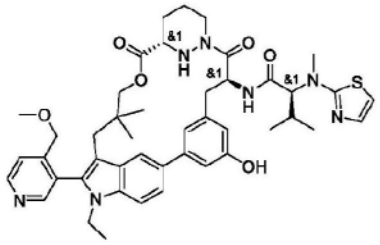
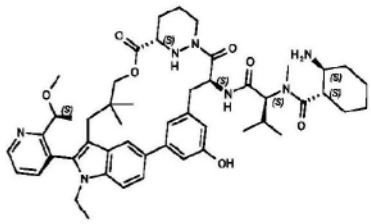
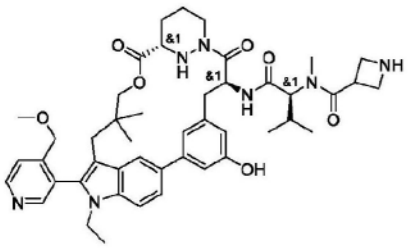
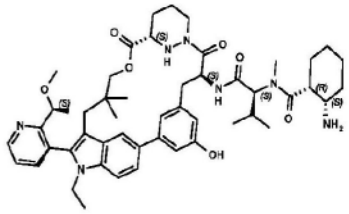
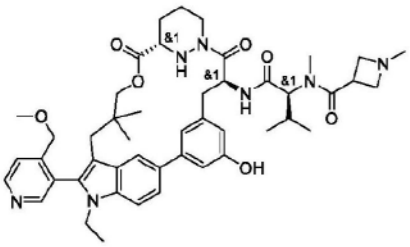
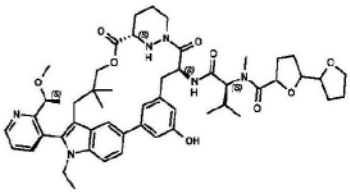
[0672]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 74		AA 381	
AA 75		AA 382	
AA 76		AA 383	
AA 77		AA 384	
AA 78		AA 385	

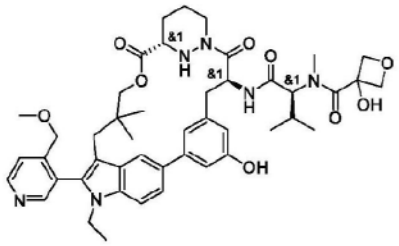
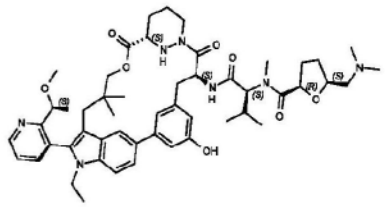
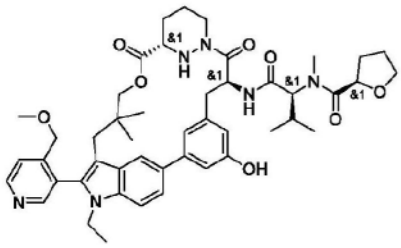
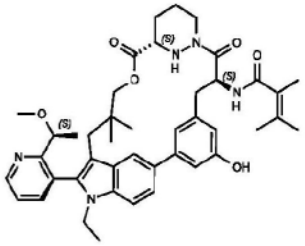
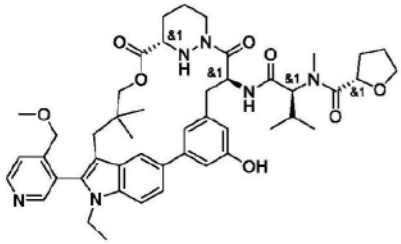
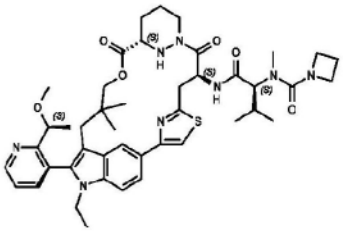
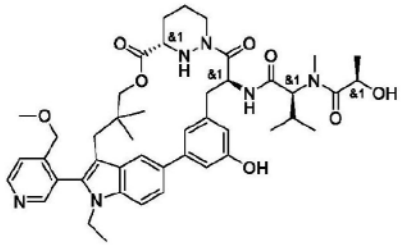
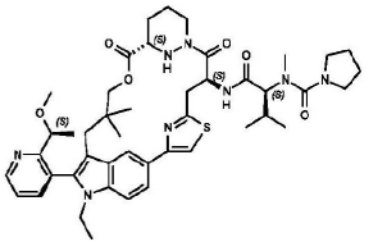
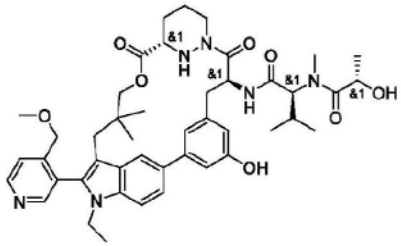
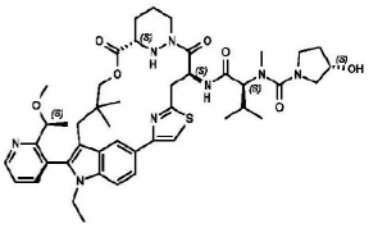
[0673]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 79		AA 386	
AA 80		AA 387	
AA 81		AA 388	
AA 82		AA 389	
AA 83		AA 391	

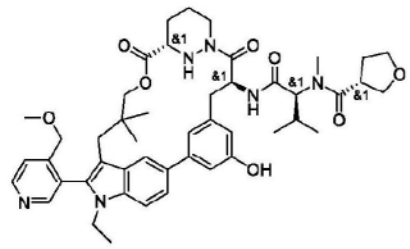
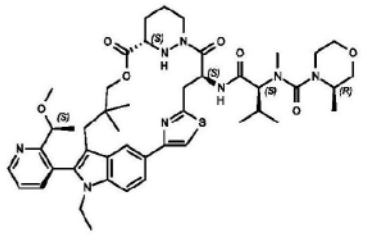
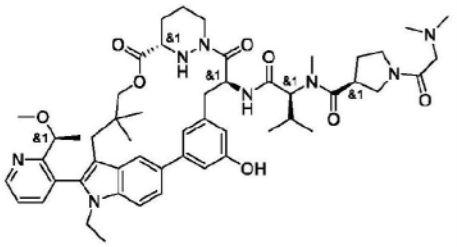
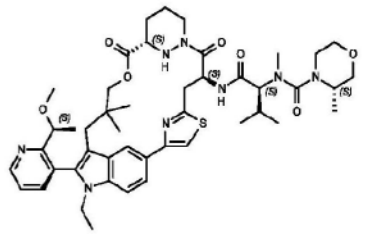
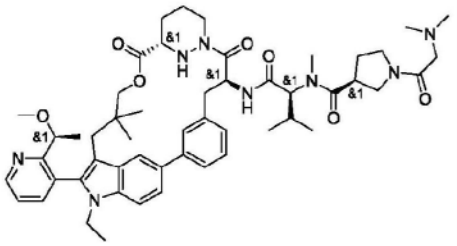
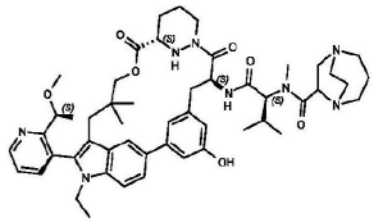
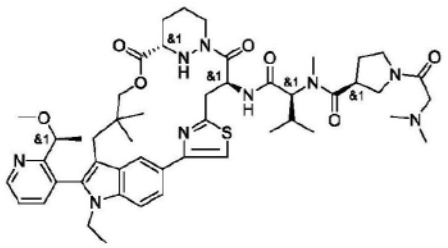
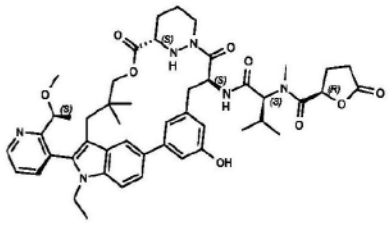
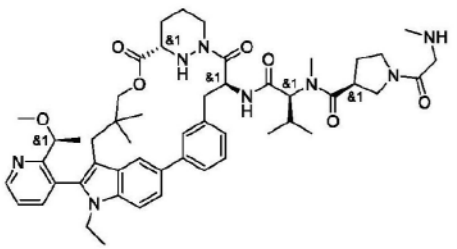
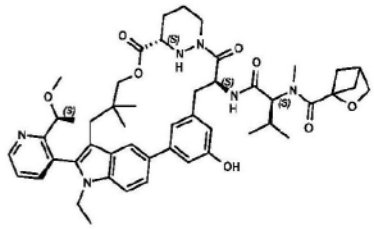
[0674]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 84		AA 392	
AA 85		AA 393	
AA 86		AA 394	
AA 87		AA 395	
AA 88		AA 396	

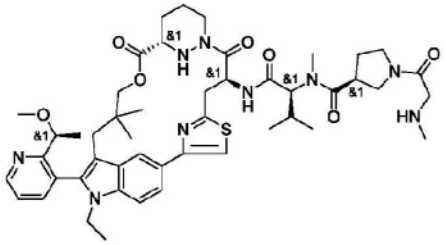
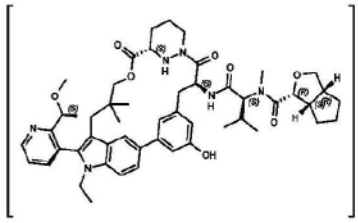
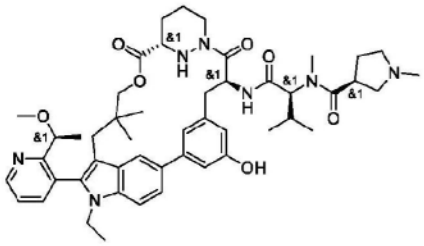
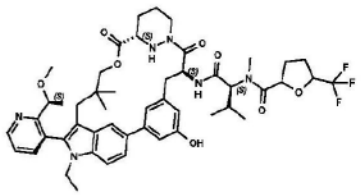
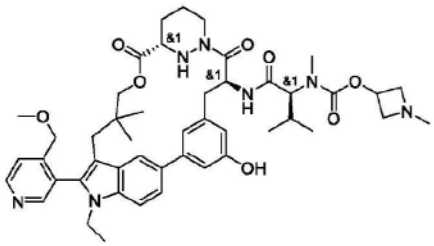
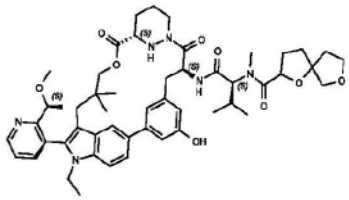
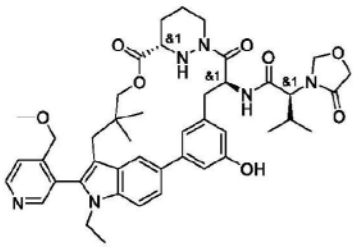
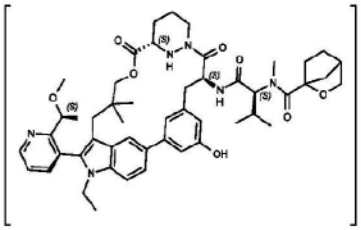
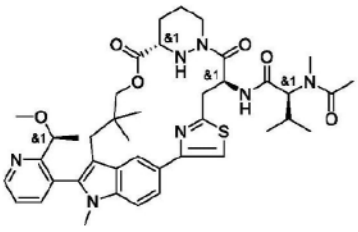
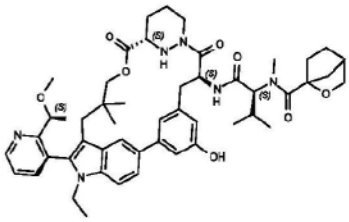
[0675]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 89		AA 397	
AA 90		AA 398	
AA 91		AA 399	
AA 92		AA 400	
AA 93		AA 401	

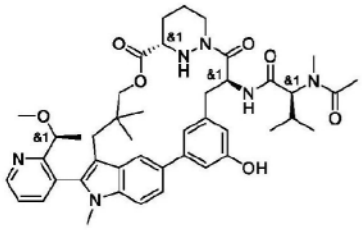
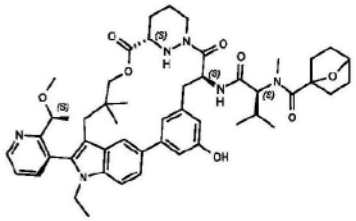
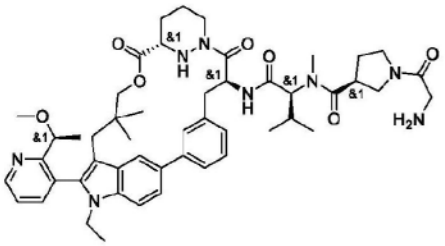
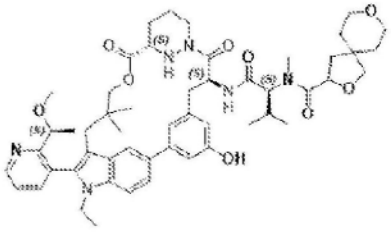
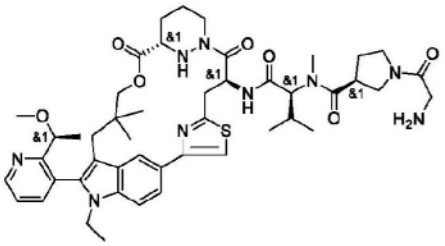
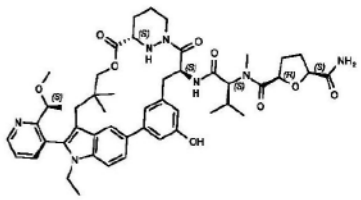
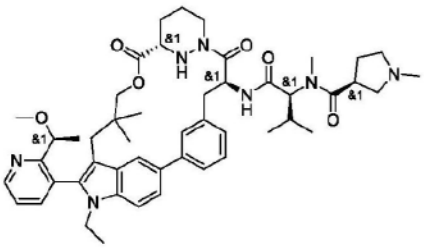
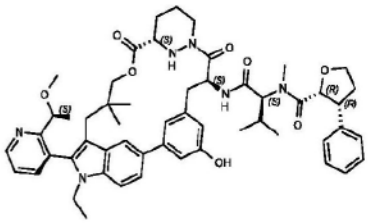
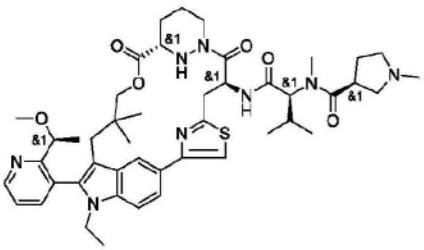
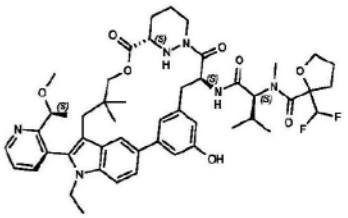
[0676]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 94		AA 402	
AA 95		AA 403	
AA 96		AA 404	
AA 97		AA 405	
AA 98		AA 406	

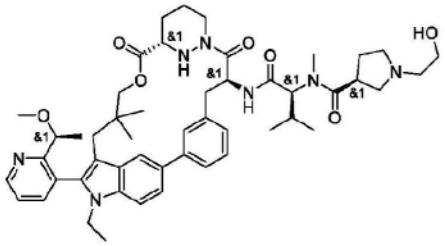
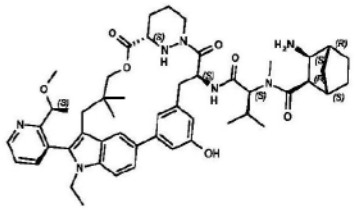
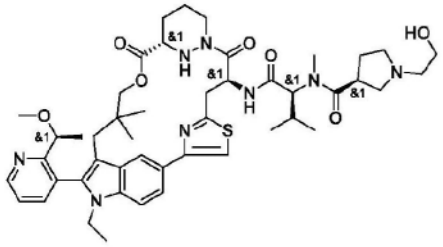
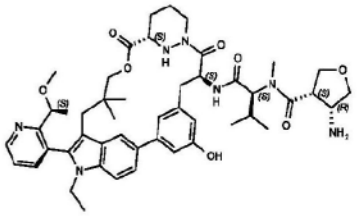
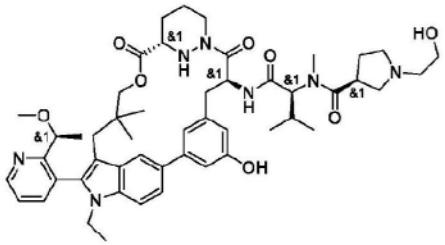
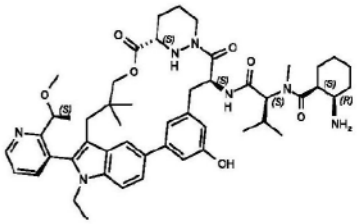
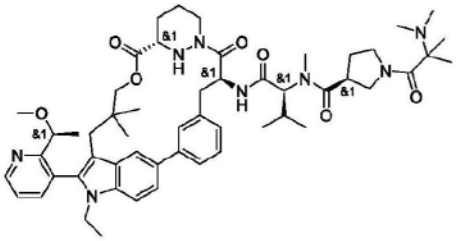
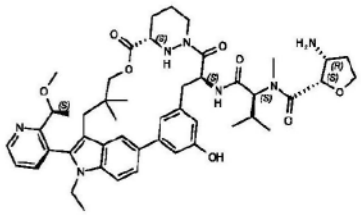
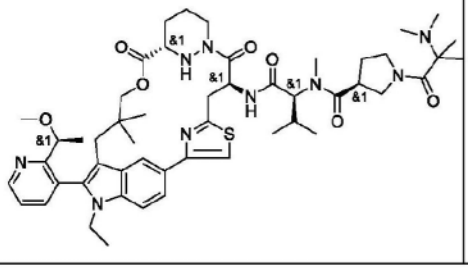
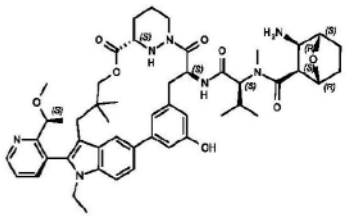
[0677]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 99		AA 407	
AA 100		AA 408	
AA 101		AA 409	
AA 102		AA 410	
AA 103		AA 411	

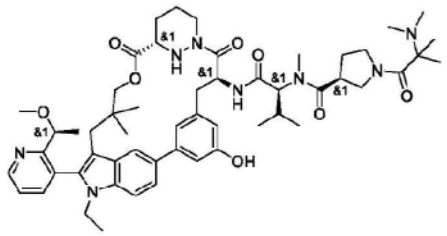
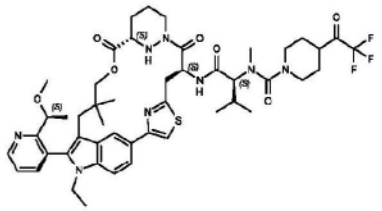
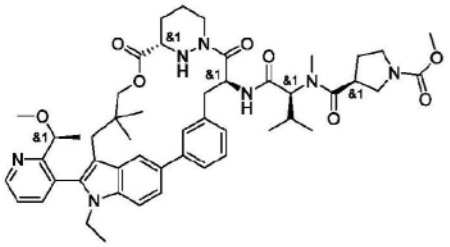
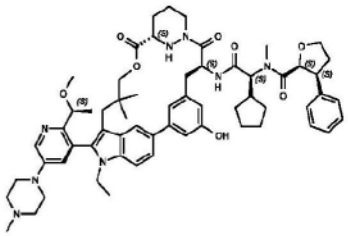
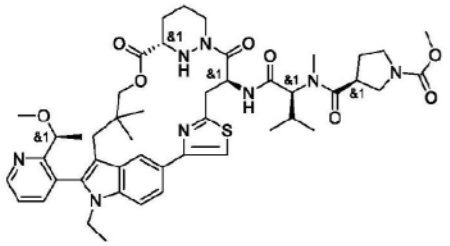
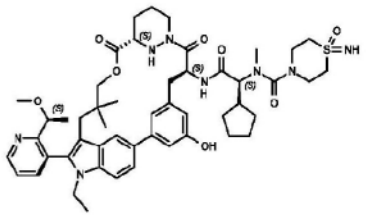
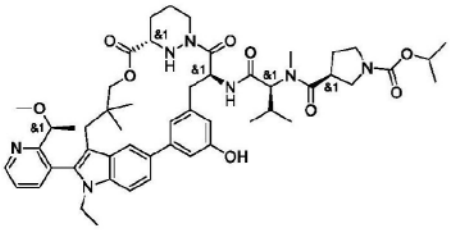
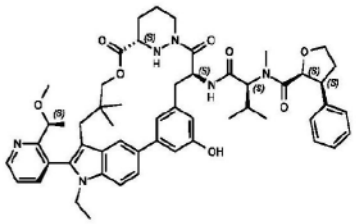
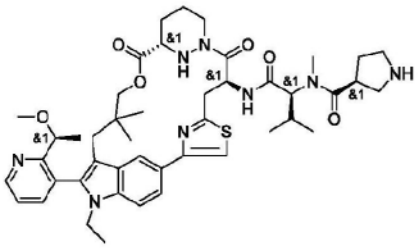
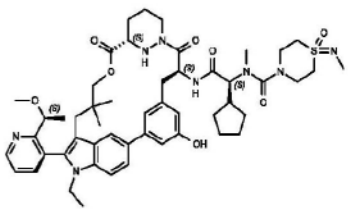
[0678]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 104		AA 412	
AA 105		AA 413	
AA 106		AA 414	
AA 107		AA 415	
AA 108		AA 416	

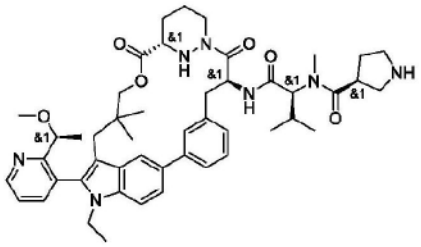
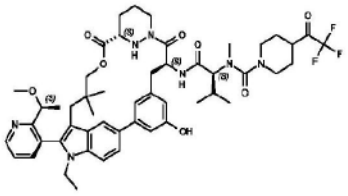
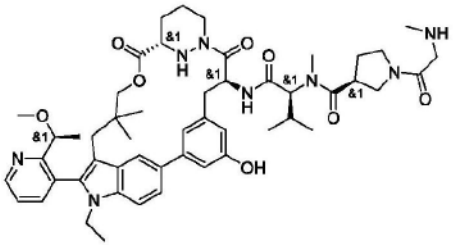
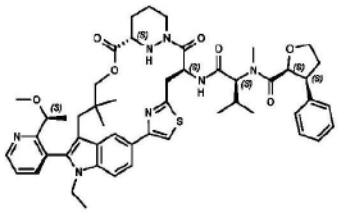
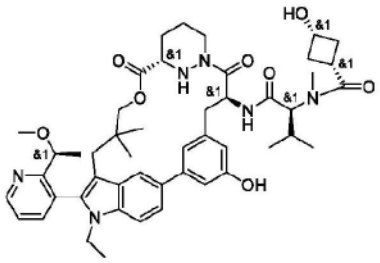
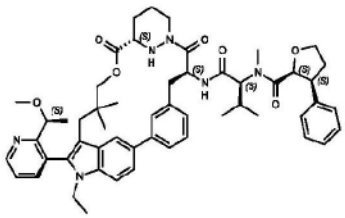
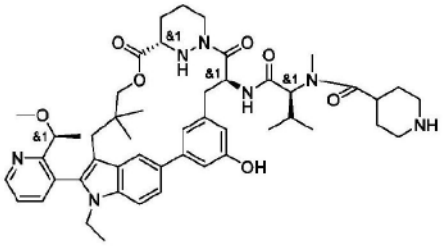
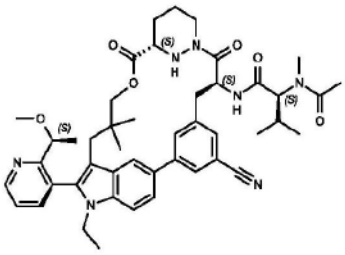
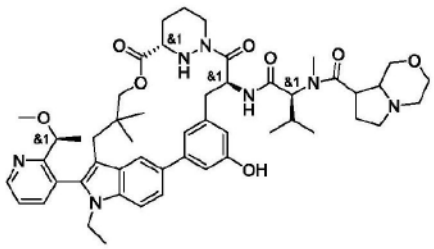
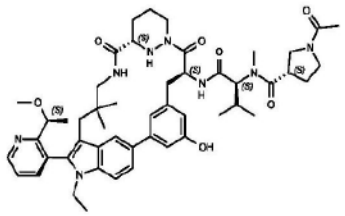
[0679]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 109		AA 417	
AA 110		AA 418	
AA 111		AA 419	
AA 112		AA 420	
AA 113		AA 421	

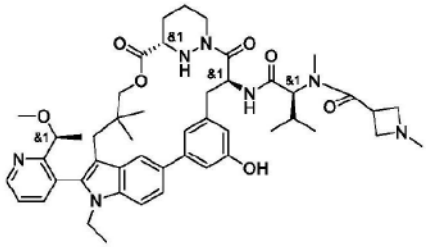
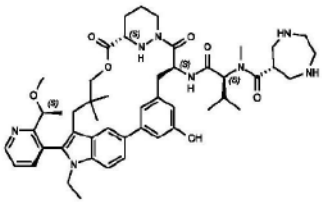
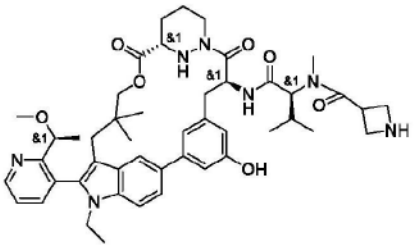
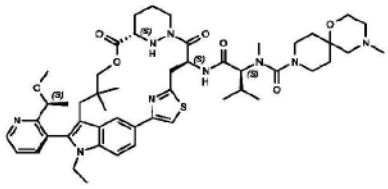
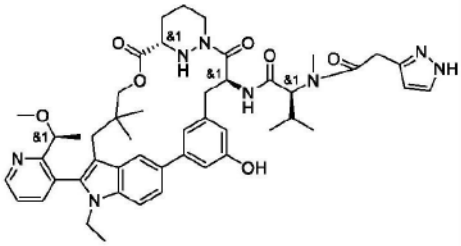
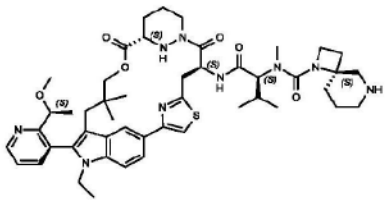
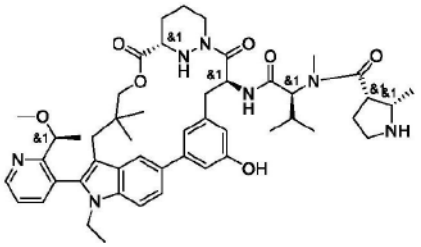
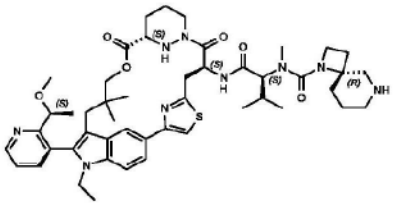
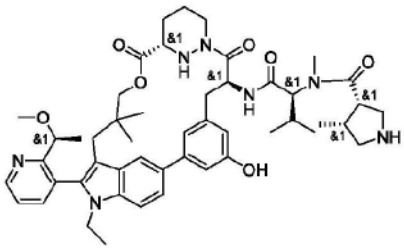
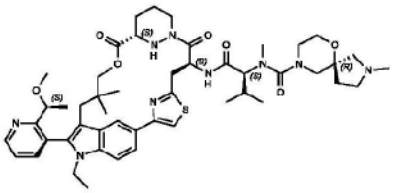
[0680]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 114		AA 422	
AA 115		AA 423	
AA 116		AA 424	
AA 117		AA 425	
AA 118		AA 426	

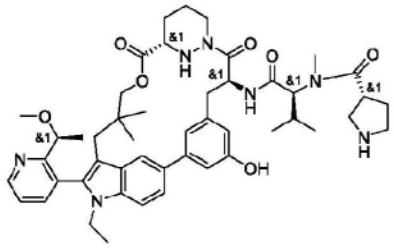
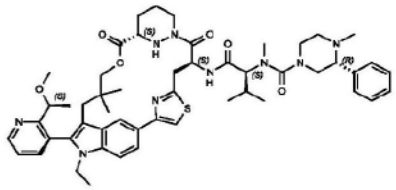
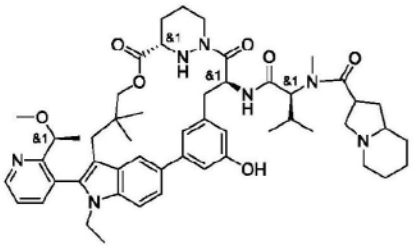
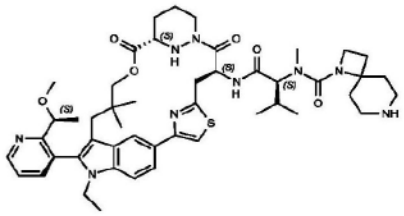
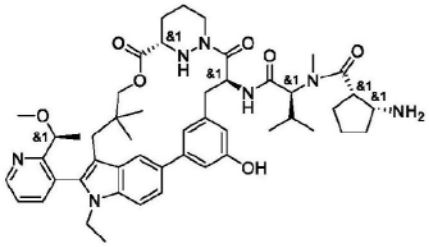
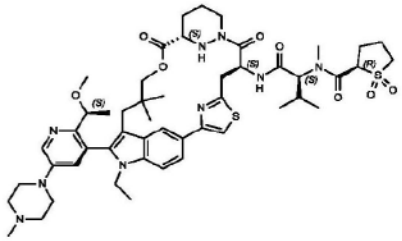
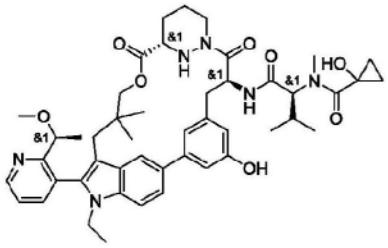
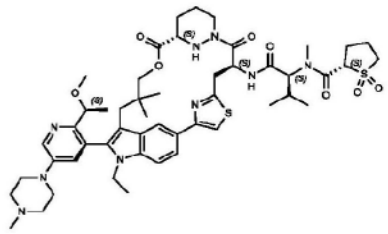
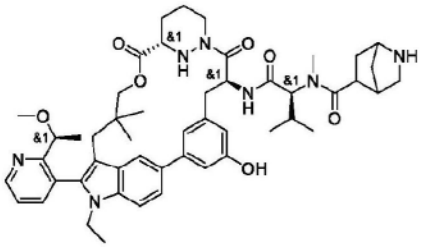
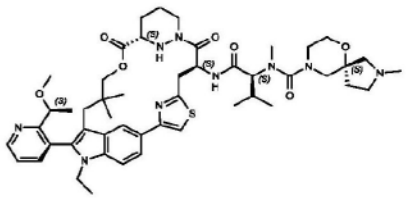
[0681]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 119		AA 427	
AA 120		AA 428	
AA 121		AA 429	
AA 122		AA 430	
AA 123		AA 431	

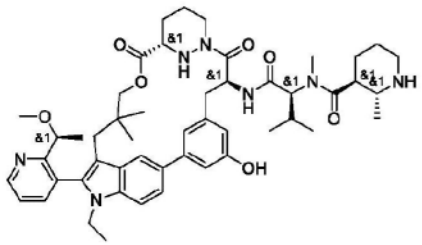
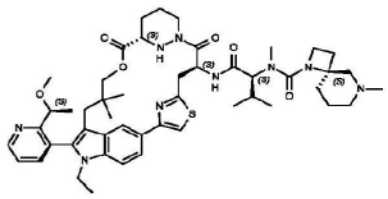
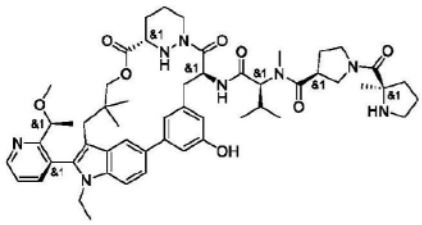
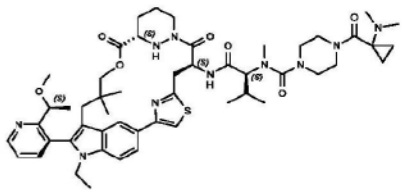
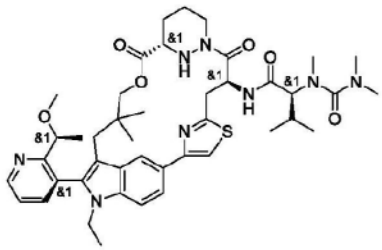
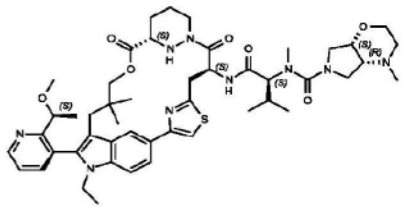
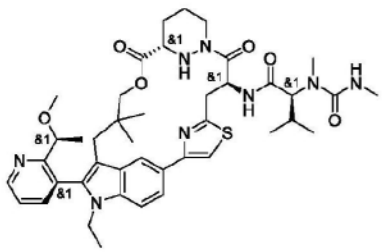
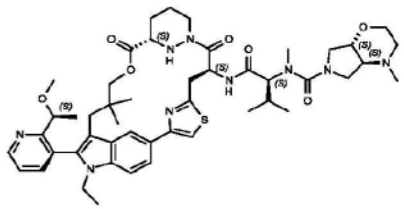
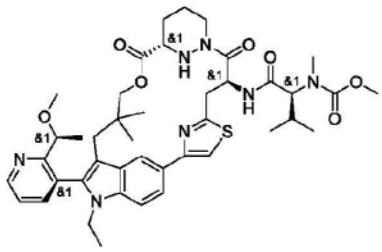
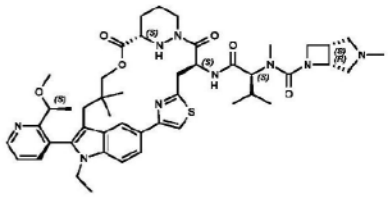
[0682]

实施例编号	結构	实施例编号	結构
AA 124		AA 432	
AA 125		AA 433	
AA 126		AA 434	
AA 127		AA 435	
AA 128		AA 436	

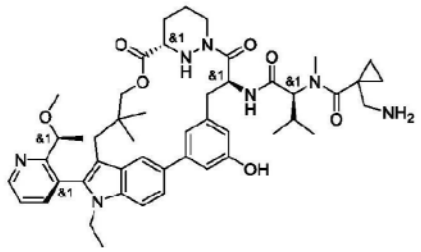
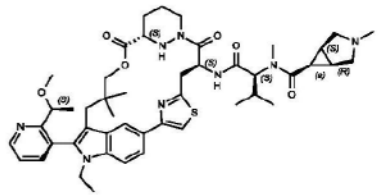
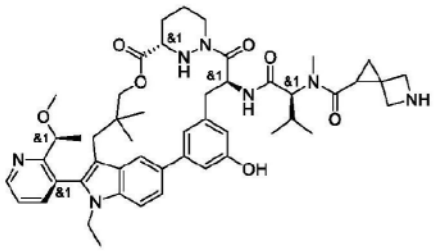
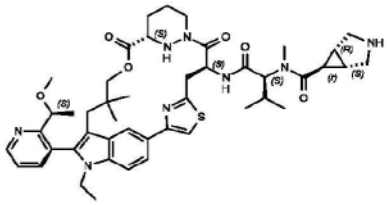
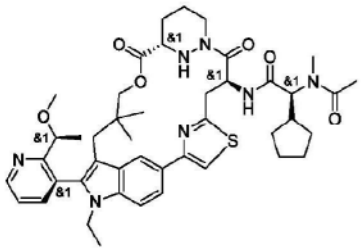
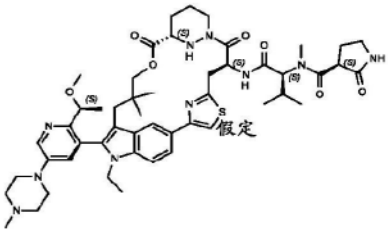
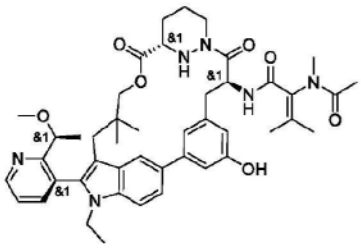
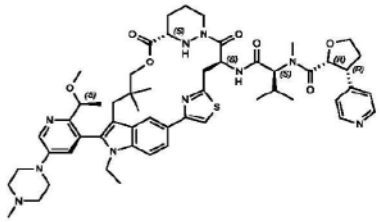
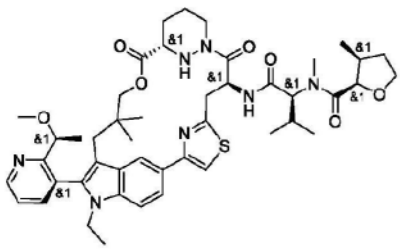
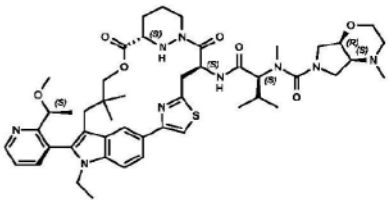
[0683]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 129		AA 437	
AA 130		AA 438	
AA 131		AA 439	
AA 132		AA 440	
AA 133		AA 441	

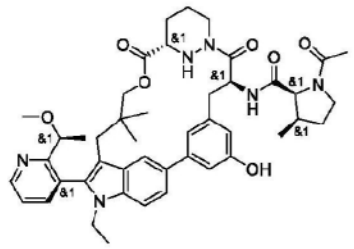
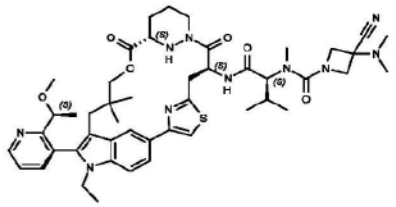
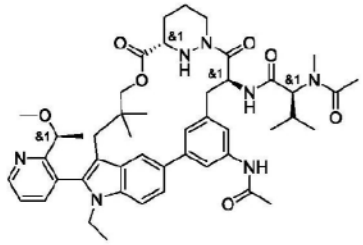
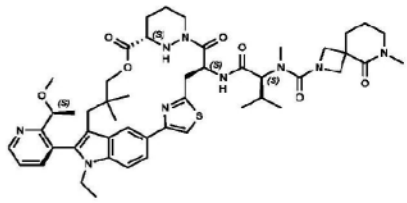
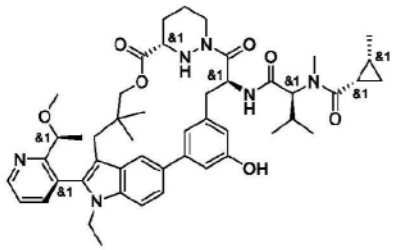
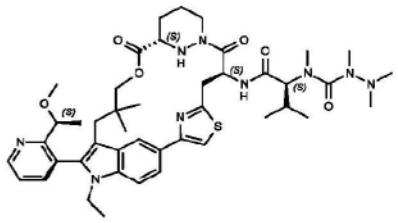
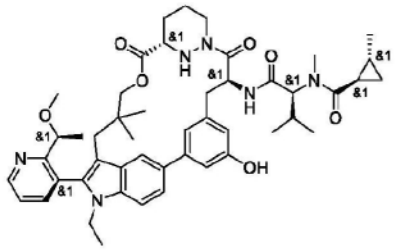
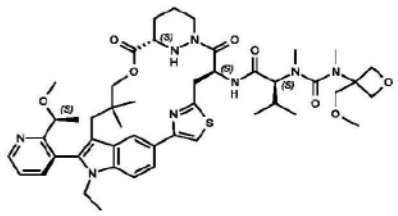
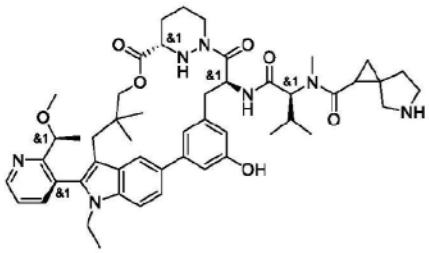
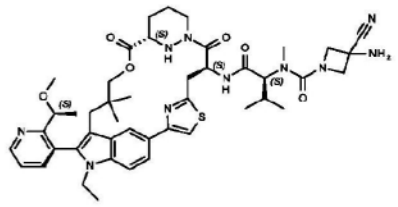
[0684]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 134		AA 442	
AA 135		AA 443	
AA 136		AA 444	
AA 137		AA 445	
AA 138		AA 446	

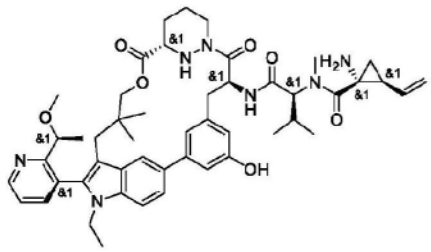
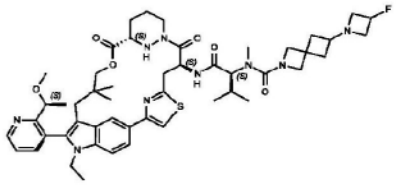
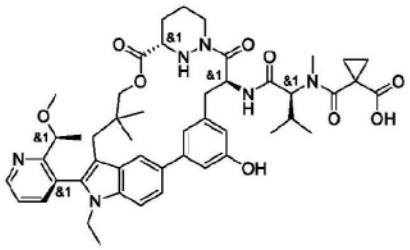
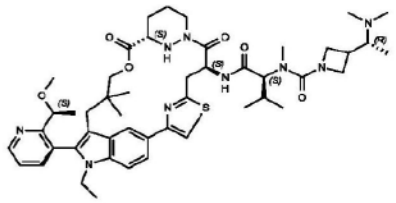
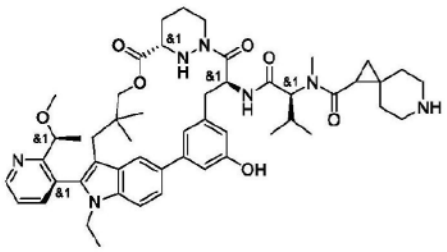
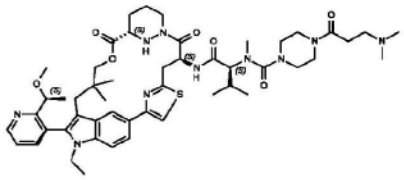
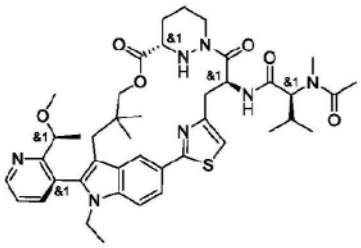
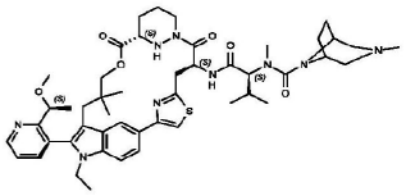
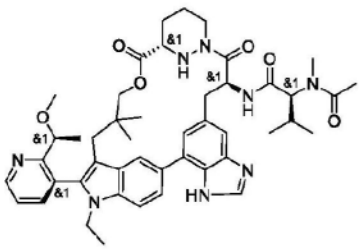
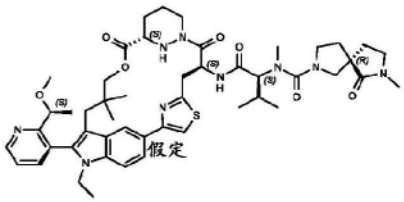
[0685]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 139		AA 447	
AA 140		AA 448	
AA 141		AA 449	
AA 142		AA 450	
AA 143		AA 451	

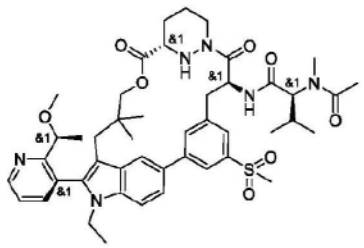
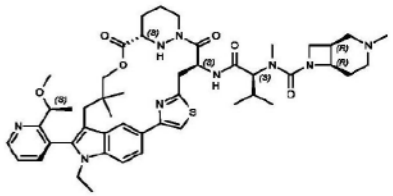
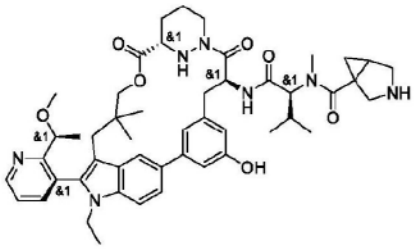
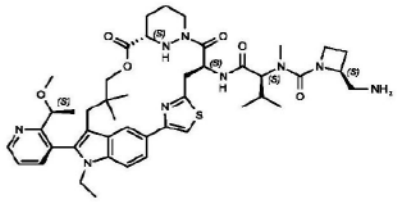
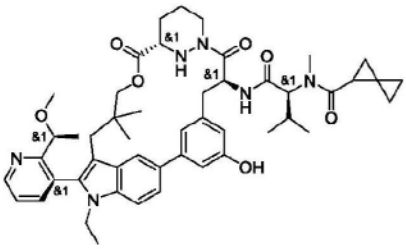
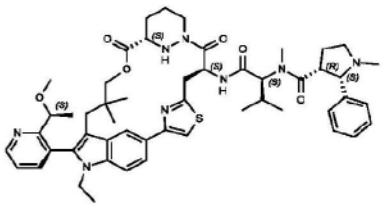
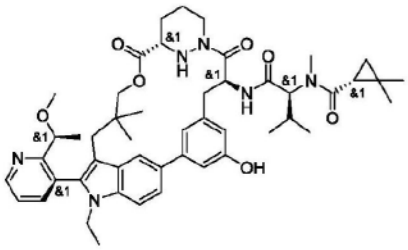
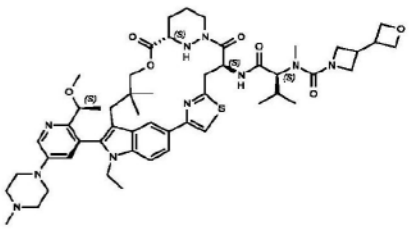
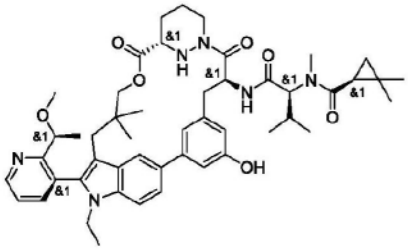
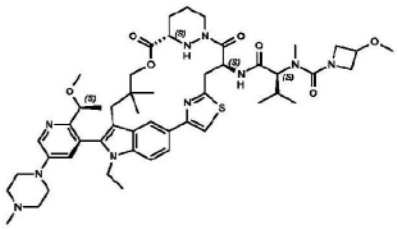
[0686]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 144		AA 452	
AA 145		AA 453	
AA 146		AA 454	
AA 147		AA 455	
AA 148		AA 456	

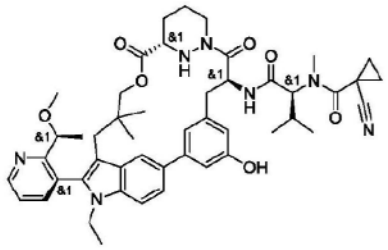
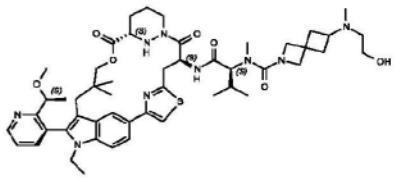
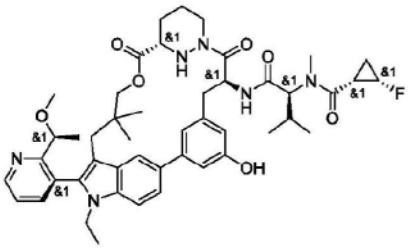
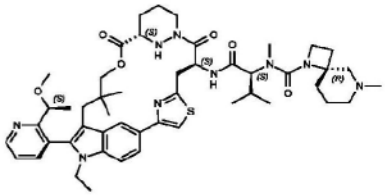
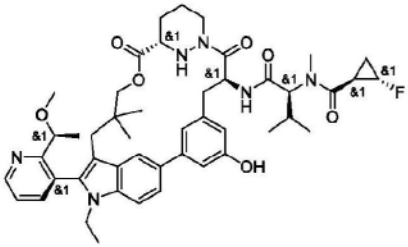
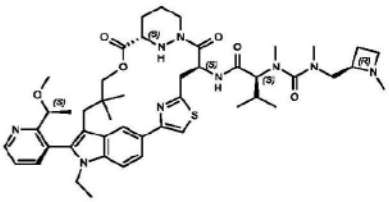
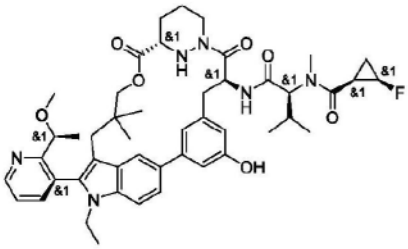
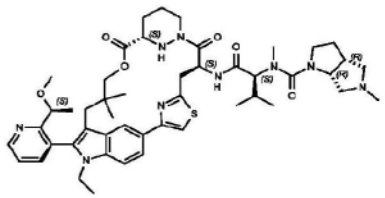
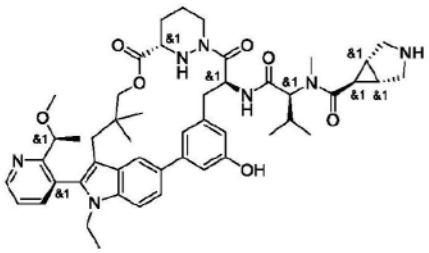
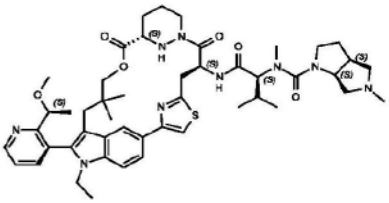
[0687]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 149		AA 457	
AA 150		AA 458	
AA 151		AA 459	
AA 152		AA 460	
AA 153		AA 461	

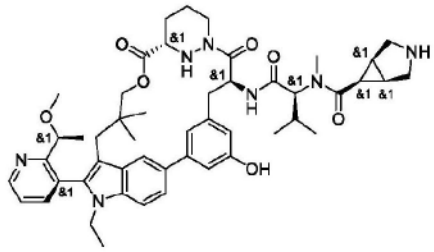
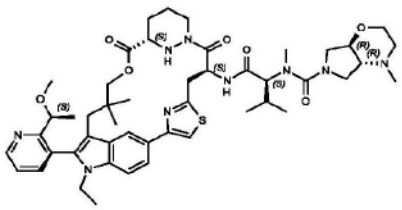
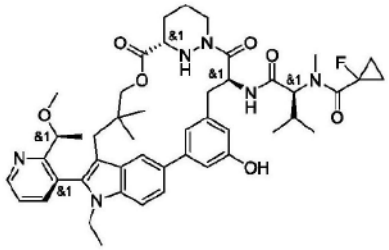
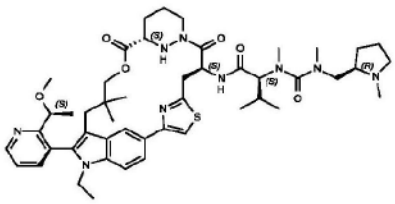
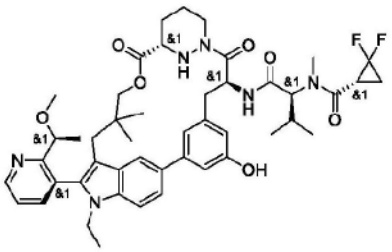
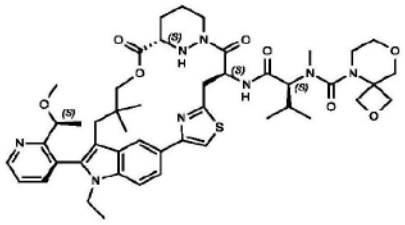
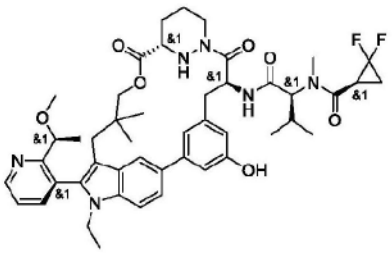
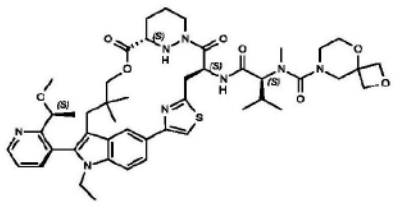
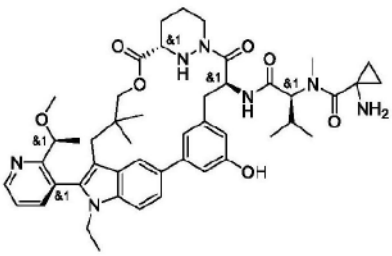
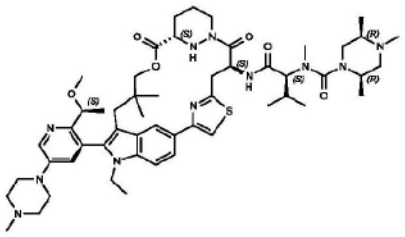
[0688]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 154		AA 462	
AA 155		AA 463	
AA 156		AA 464	
AA 157		AA 465	
AA 158		AA 466	

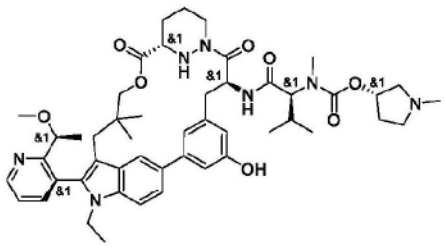
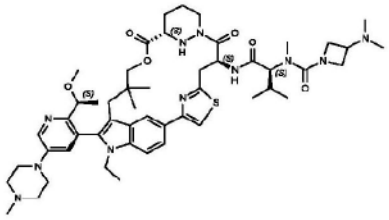
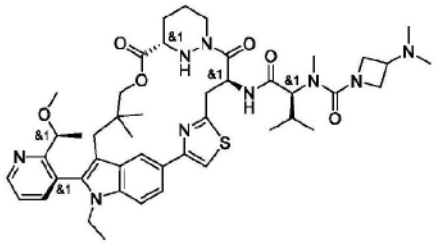
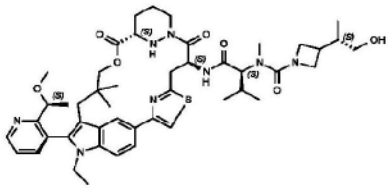
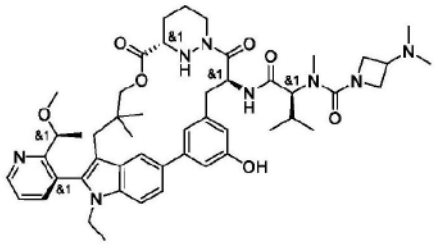
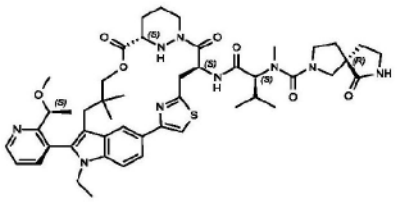
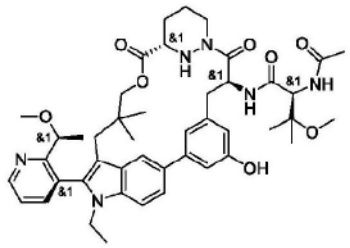
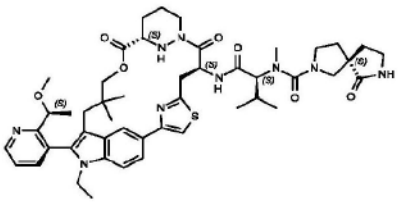
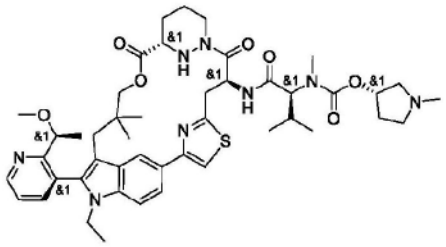
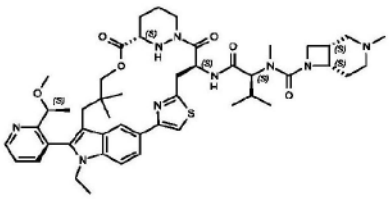
[0689]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 159		AA 467	
AA 160		AA 468	
AA 161		AA 469	
AA 162		AA 470	
AA 163		AA 471	

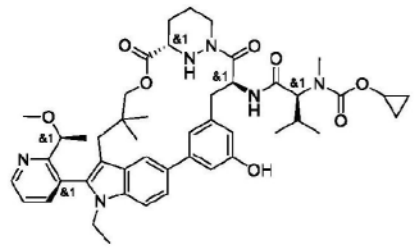
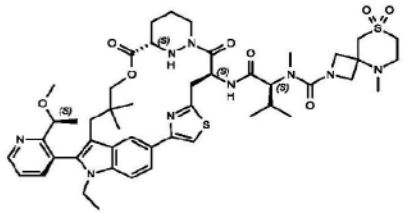
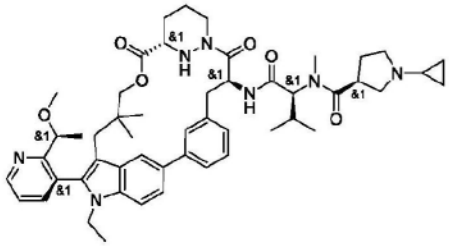
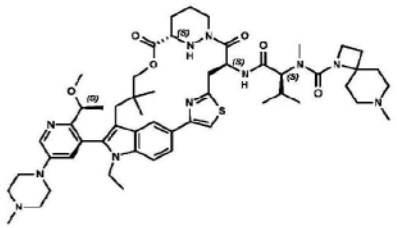
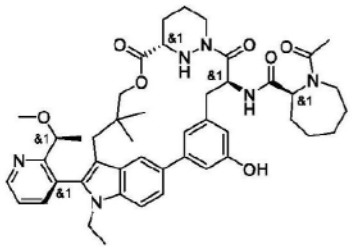
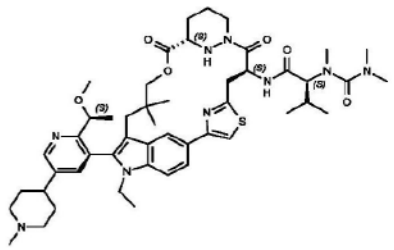
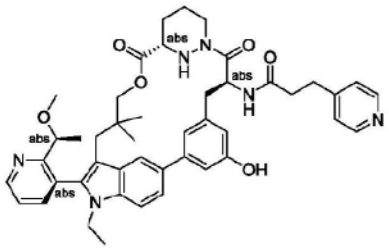
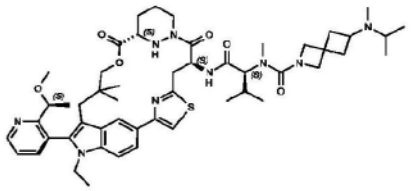
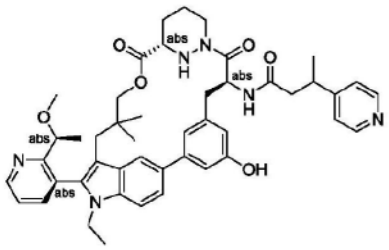
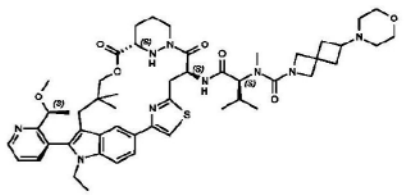
[0690]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 164		AA 472	
AA 165		AA 473	
AA 166		AA 474	
AA 167		AA 475	
AA 168		AA 476	

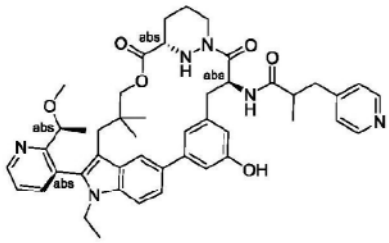
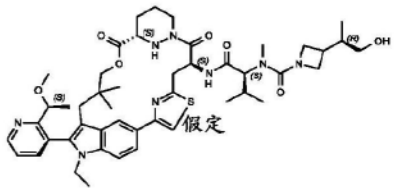
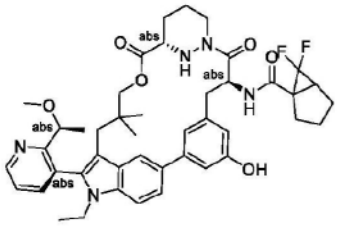
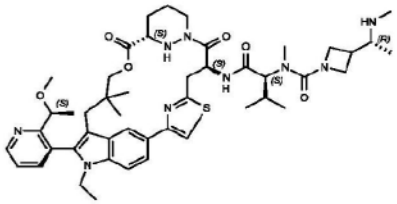
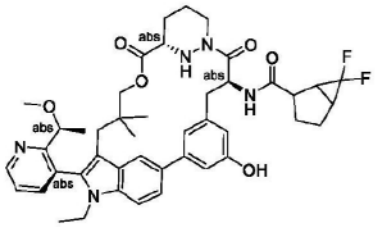
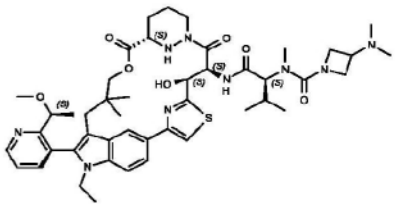
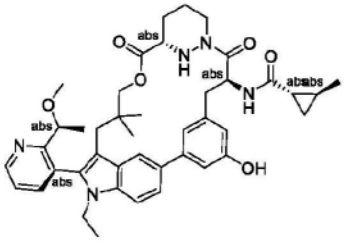
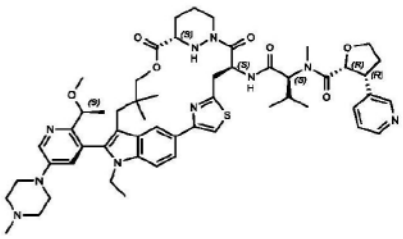
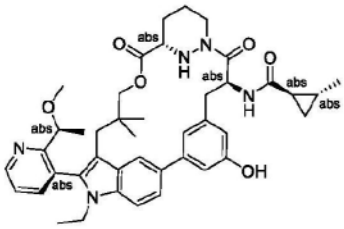
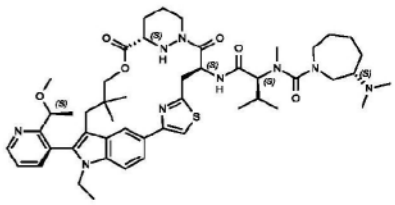
[0691]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 169		AA 477	
AA 170		AA 478	
AA 171		AA 479	
AA 172		AA 480	
AA 173		AA 481	

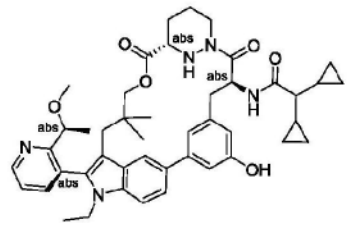
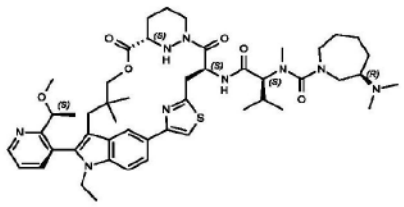
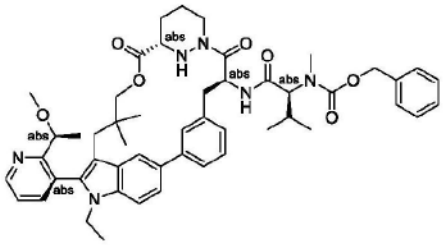
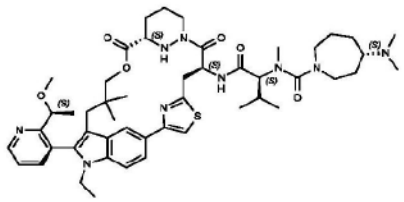
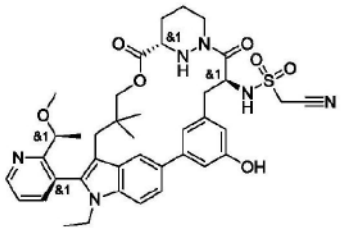
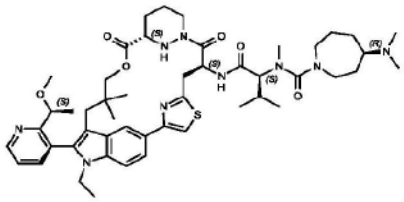
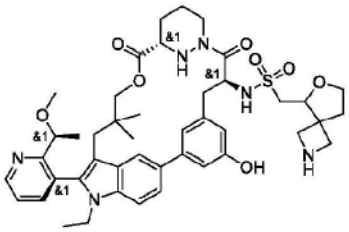
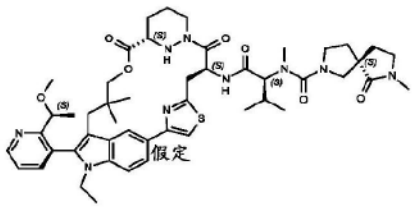
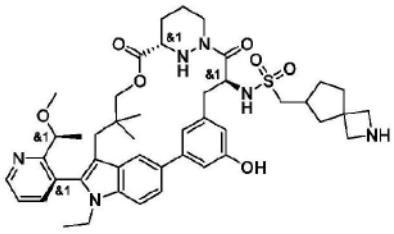
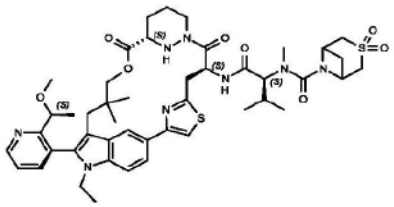
[0692]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 174		AA 482	
AA 175		AA 483	
AA 176		AA 484	
AA 177		AA 485	
AA 178		AA 486	

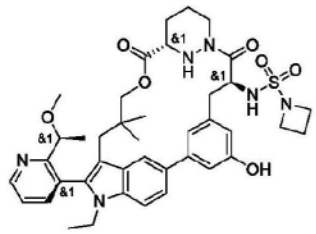
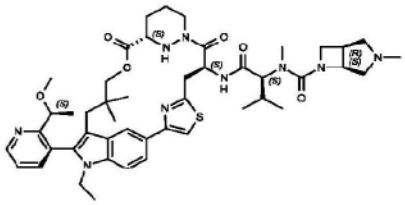
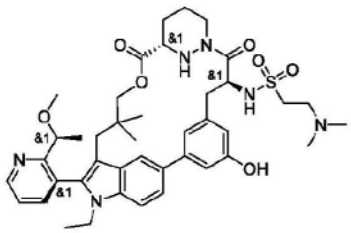
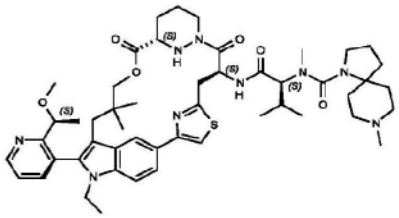
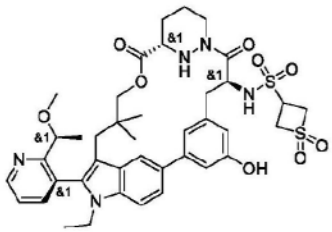
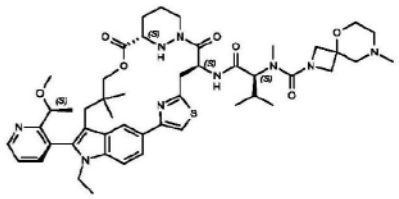
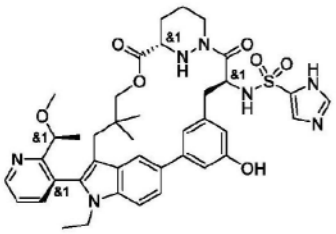
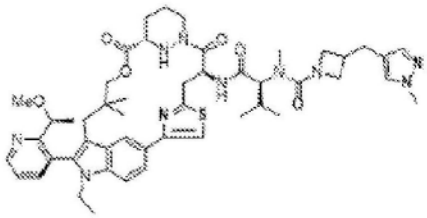
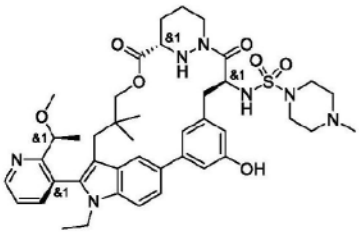
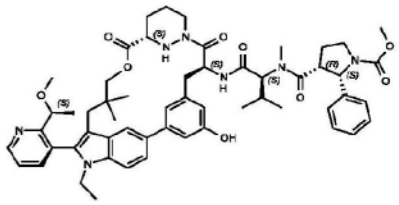
[0693]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 179		AA 487	
AA 180		AA 488	
AA 181		AA 489	
AA 182		AA 490	
AA 183		AA 491	

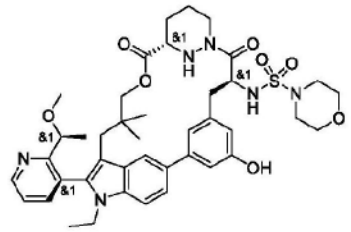
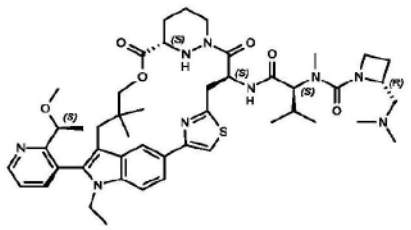
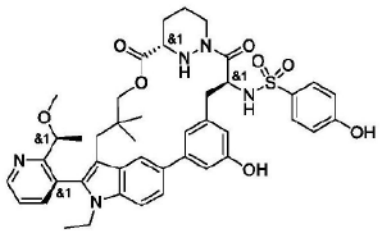
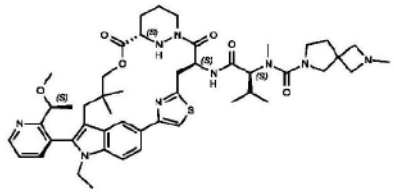
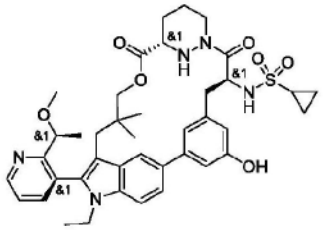
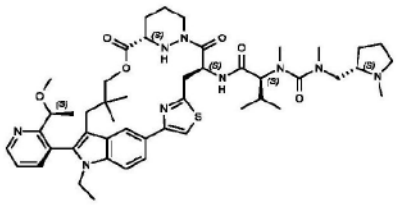
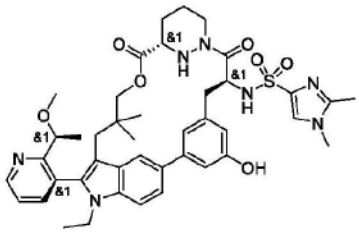
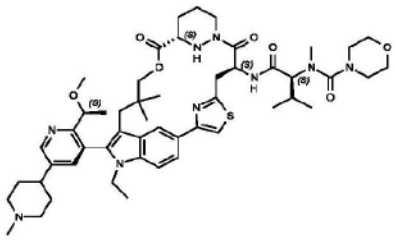
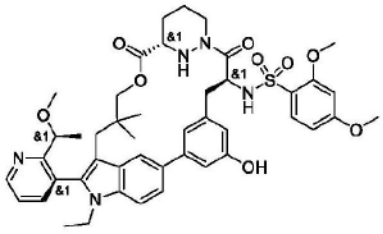
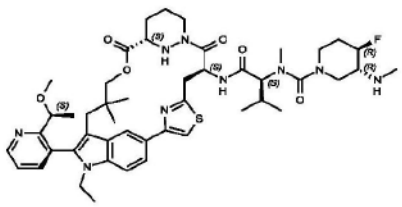
[0694]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 184		AA 492	
AA 185		AA 493	
AA 186		AA 494	
AA 187		AA 495	
AA 188		AA 496	

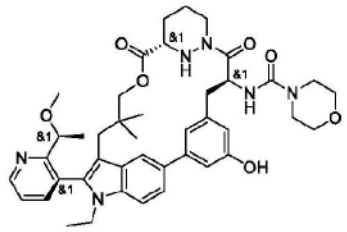
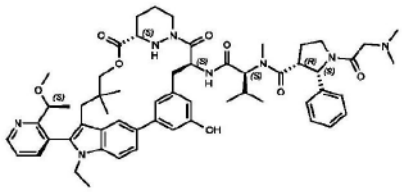
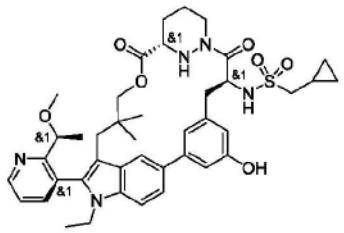
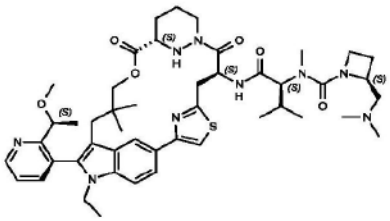
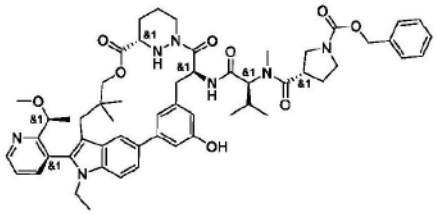
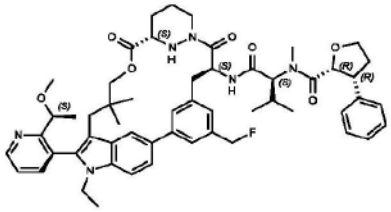
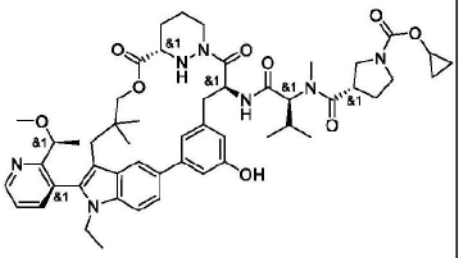
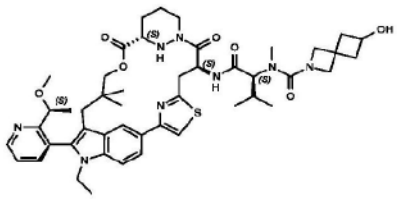
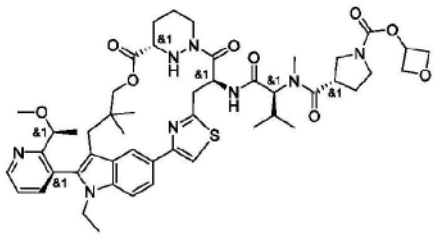
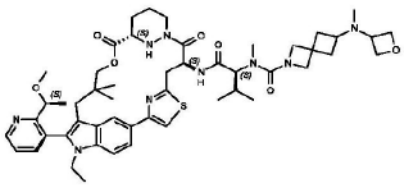
[0695]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 189		AA 497	
AA 190		AA 498	
AA 191		AA 499	
AA 192		AA 500	
AA 193		AA 501	

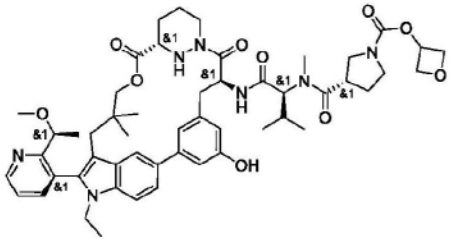
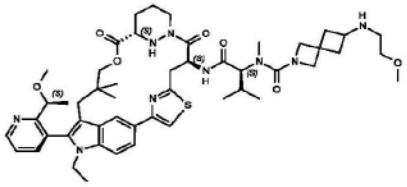
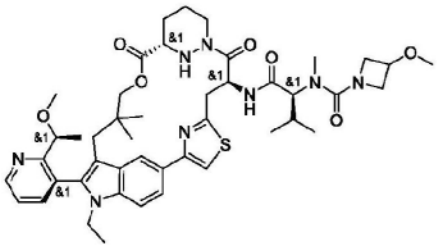
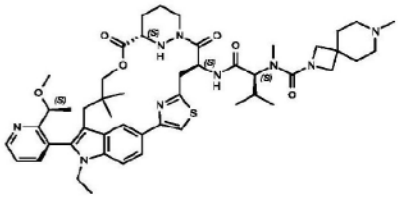
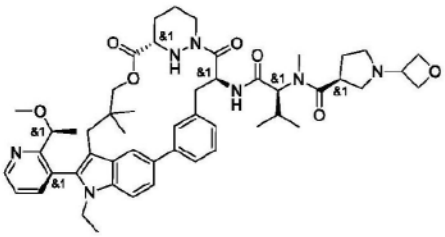
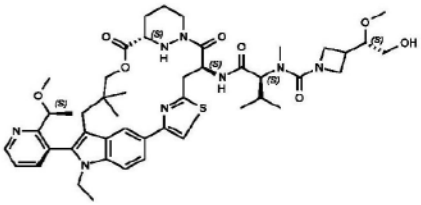
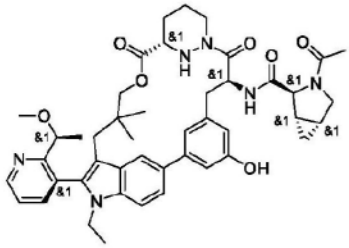
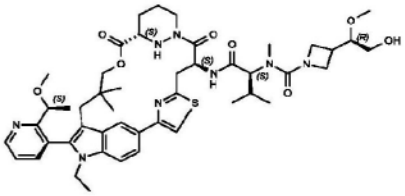
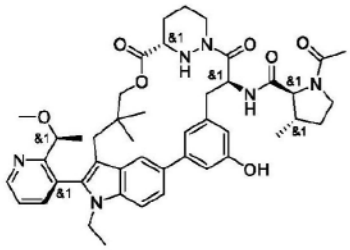
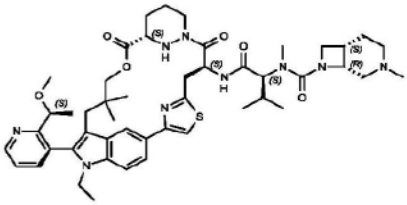
[0696]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 194		AA 502	
AA 195		AA 503	
AA 196		AA 504	
AA 197		AA 505	
AA 198		AA 506	

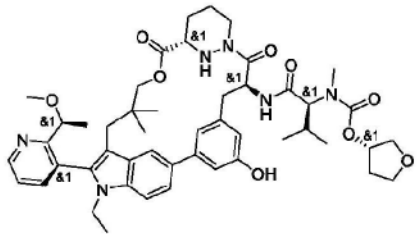
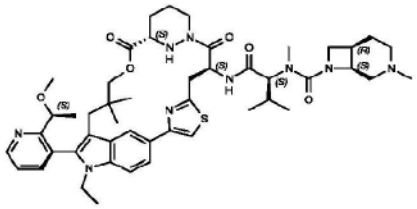
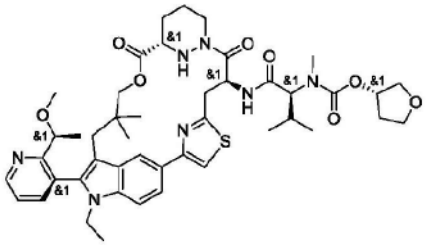
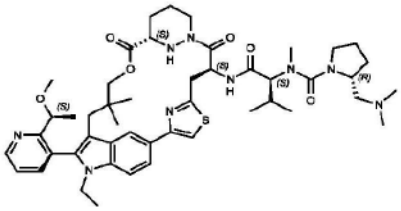
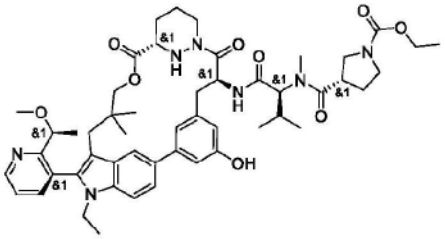
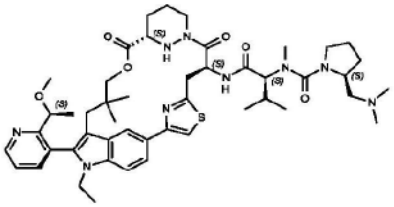
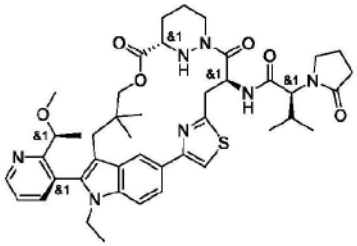
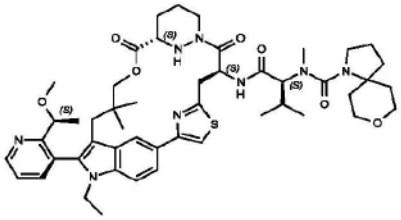
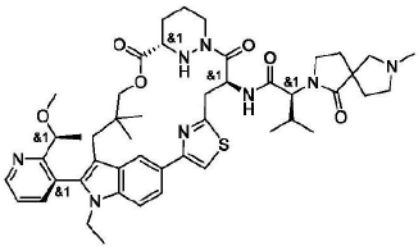
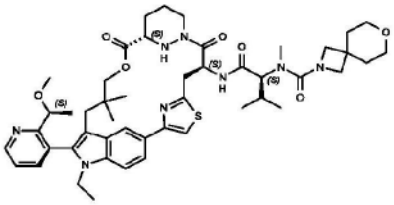
[0697]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 199		AA 507	
AA 200		AA 508	
AA 201		AA 509	
AA 202		AA 510	
AA 203		AA 511	

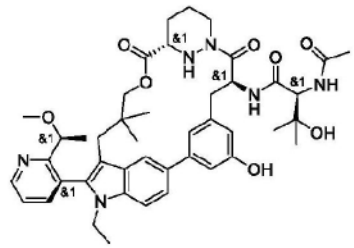
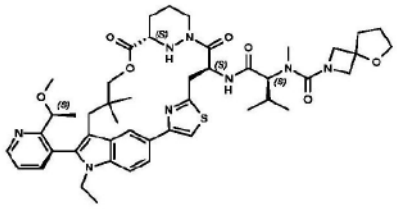
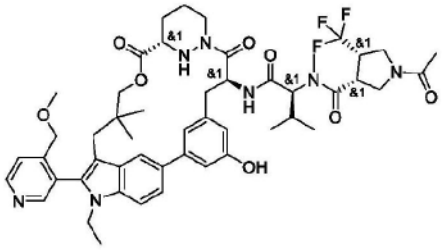
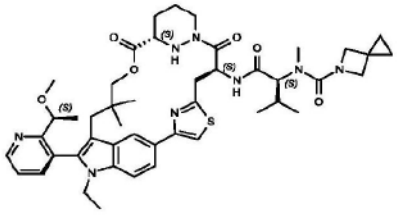
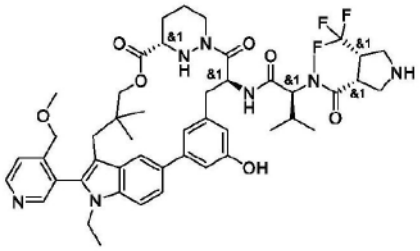
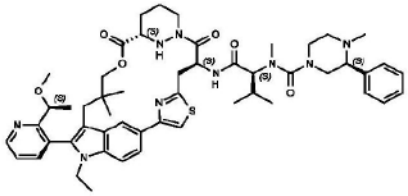
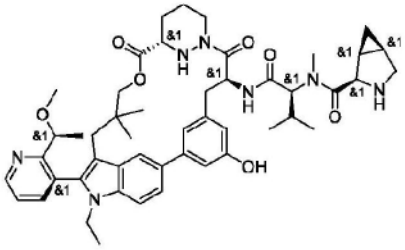
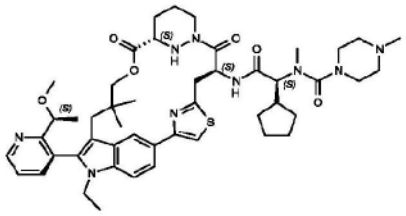
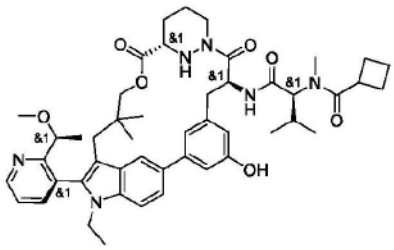
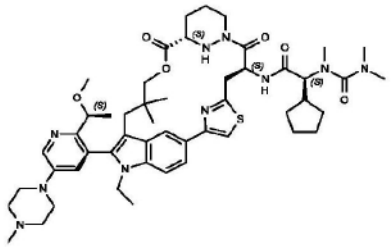
[0698]

实施例编号	結构	实施例编号	結构
AA 204		AA 512	
AA 205		AA 513	
AA 206		AA 514	
AA 207		AA 515	
AA 208		AA 516	

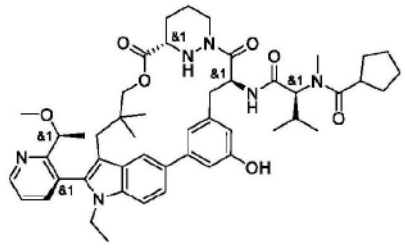
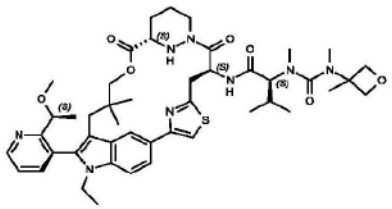
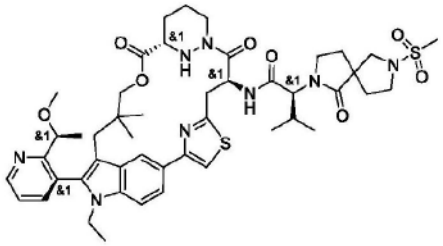
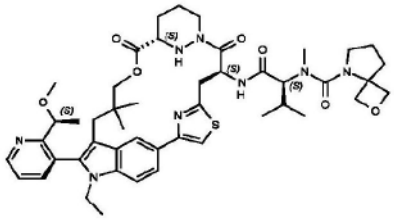
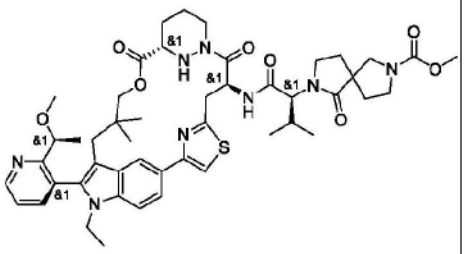
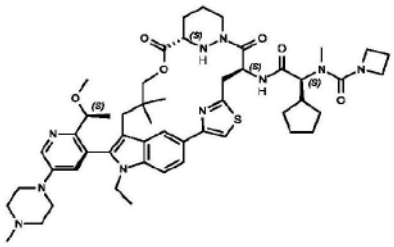
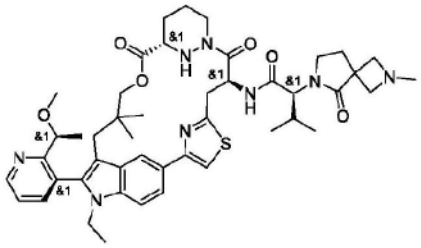
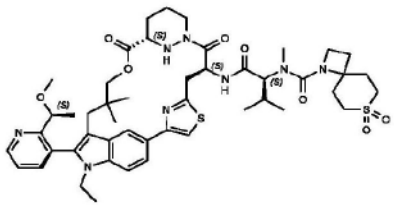
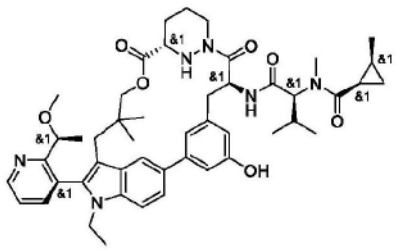
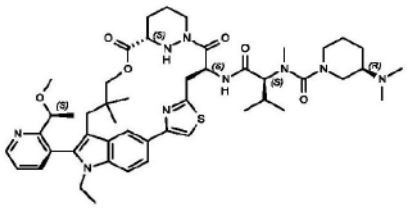
[0699]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 209		AA 517	
AA 210		AA 518	
AA 211		AA 519	
AA 212		AA 520	
AA 213		AA 521	

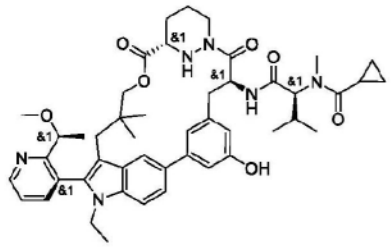
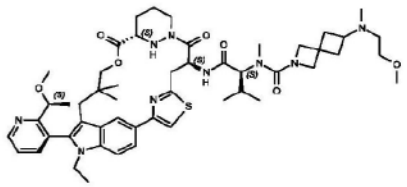
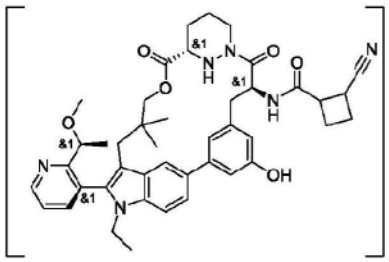
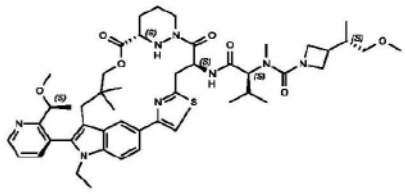
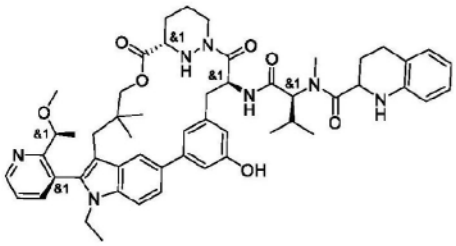
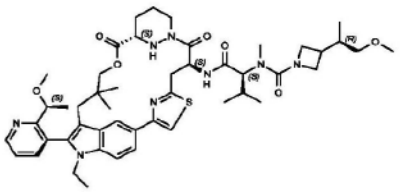
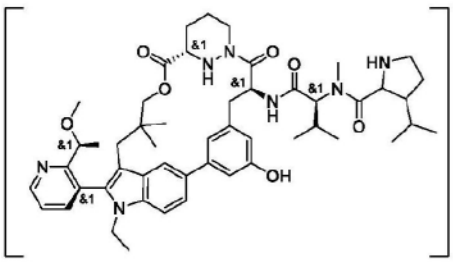
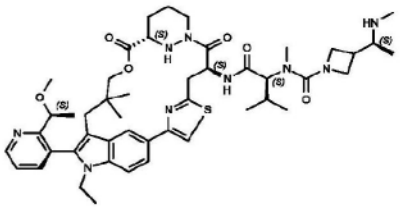
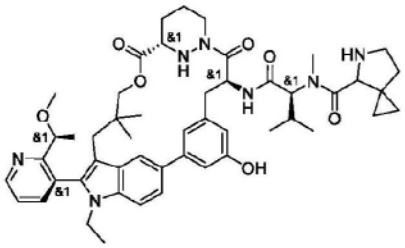
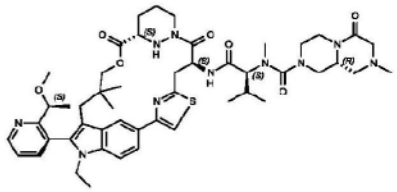
[0700]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 214		AA 522	
AA 215		AA 523	
AA 216		AA 524	
AA 217		AA 525	
AA 218		AA 526	

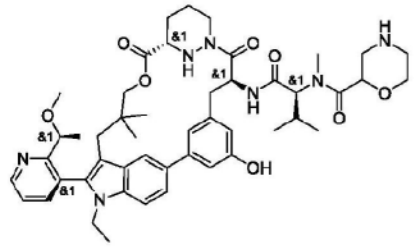
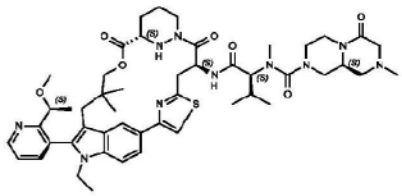
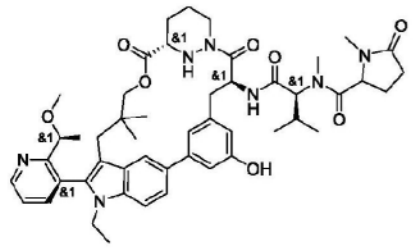
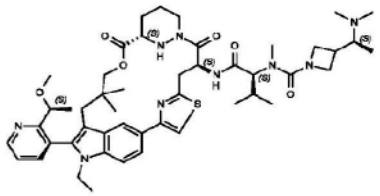
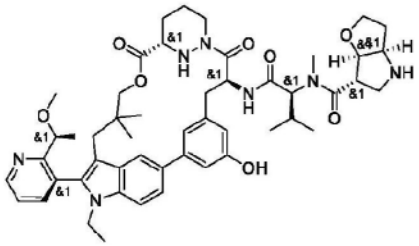
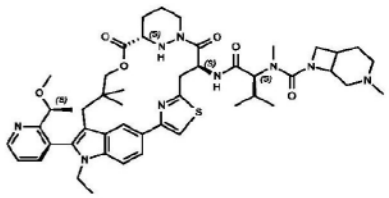
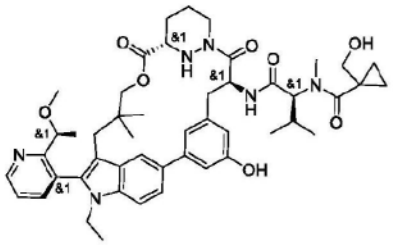
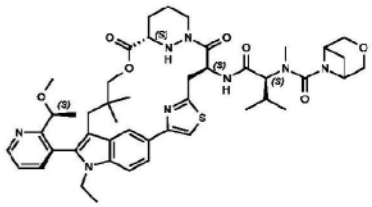
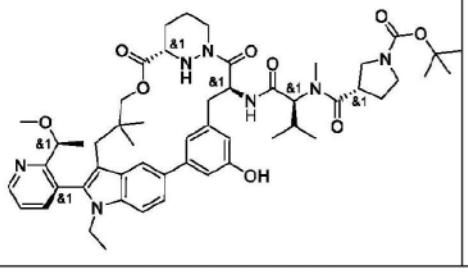
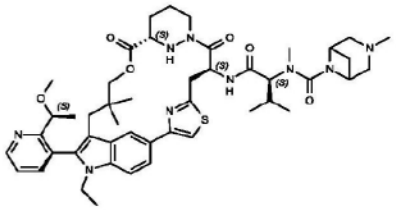
[0701]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 219		AA 527	
AA 220		AA 528	
AA 221		AA 529	
AA 222		AA 530	
AA 223		AA 531	

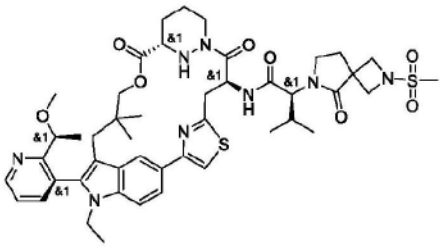
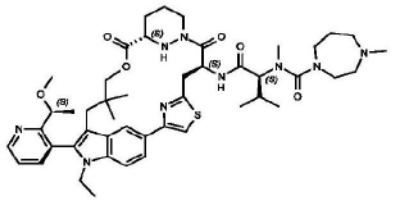
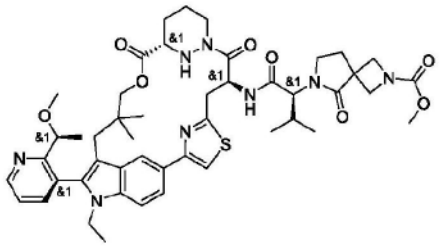
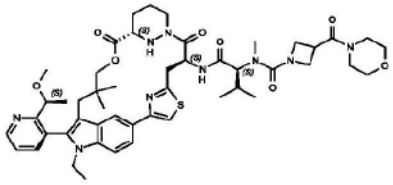
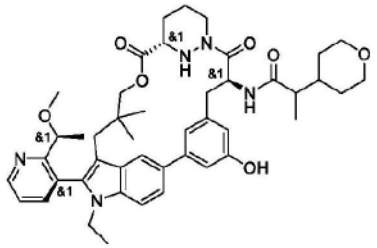
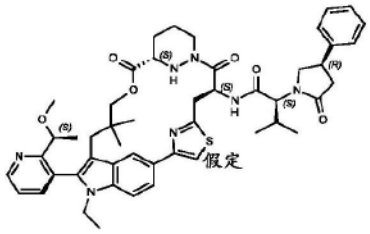
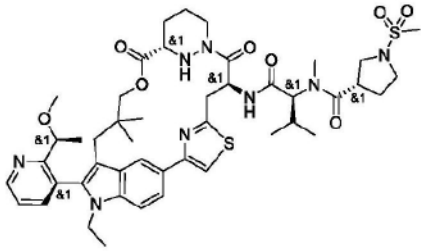
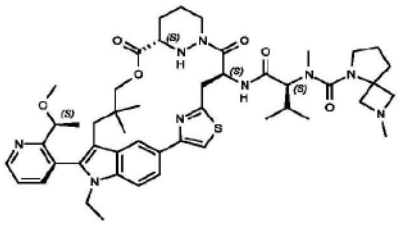
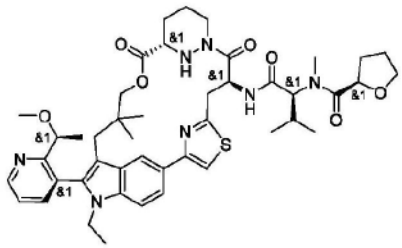
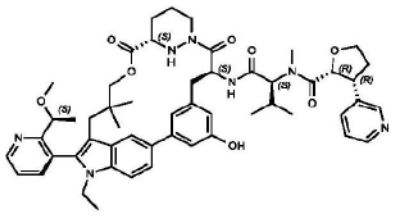
[0702]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 224		AA 532	
AA 225		AA 533	
AA 226		AA 534	
AA 227		AA 535	
AA 228		AA 536	

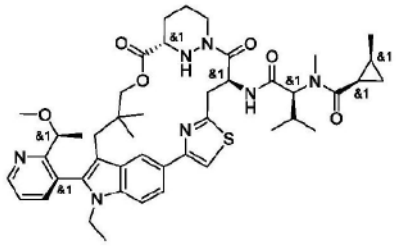
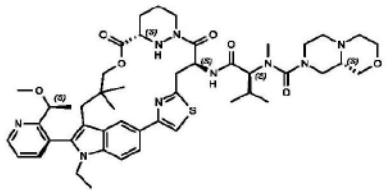
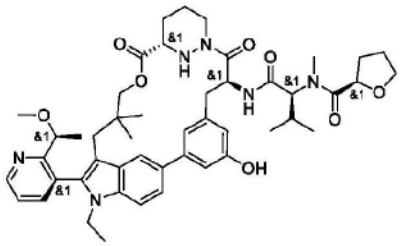
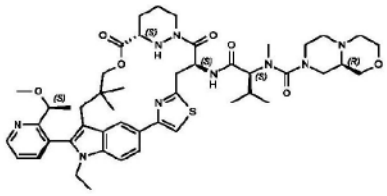
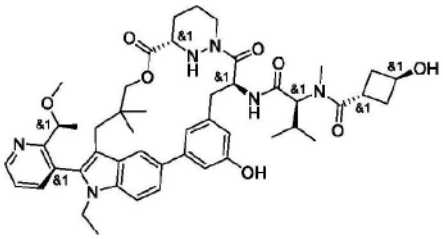
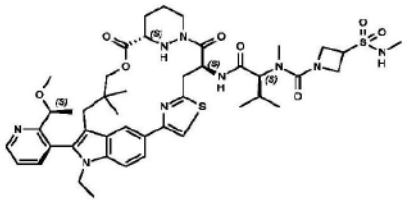
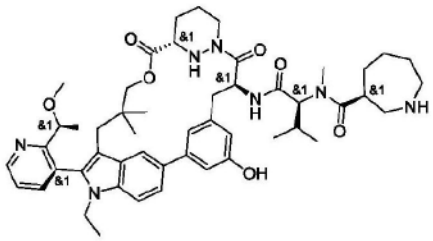
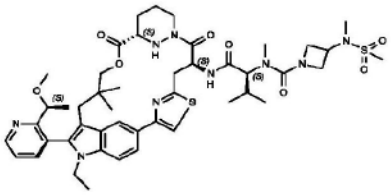
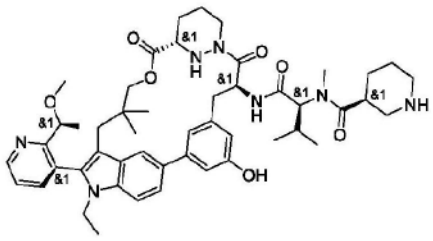
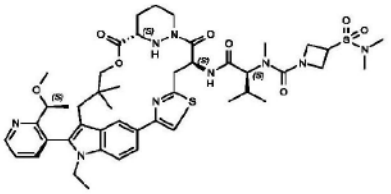
[0703]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 229		AA 537	
AA 230		AA 538	
AA 231		AA 539	
AA 232		AA 540	
AA 233		AA 541	

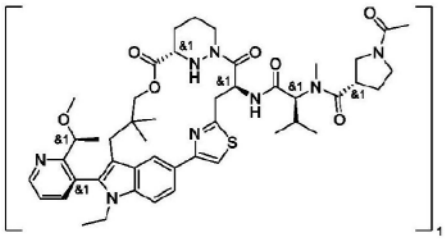
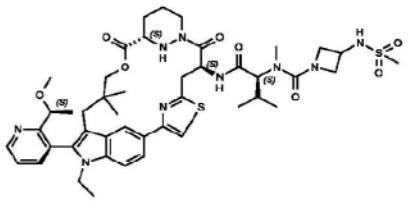
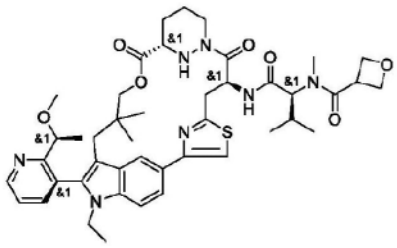
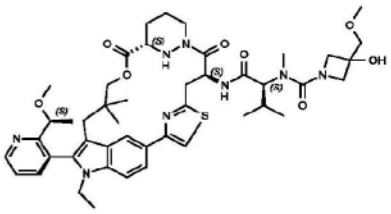
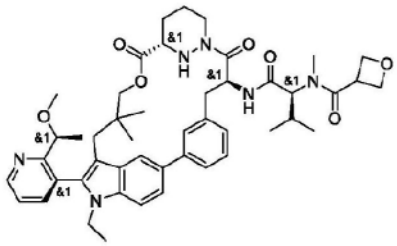
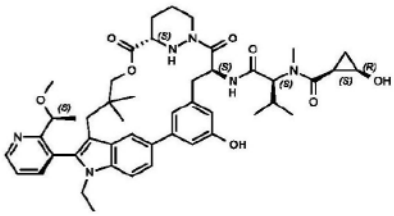
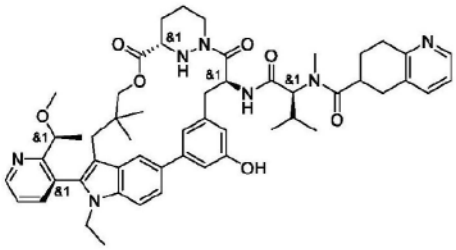
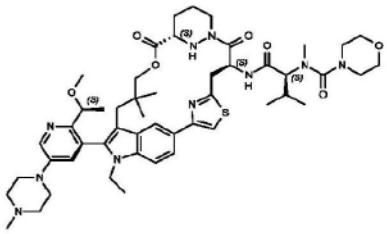
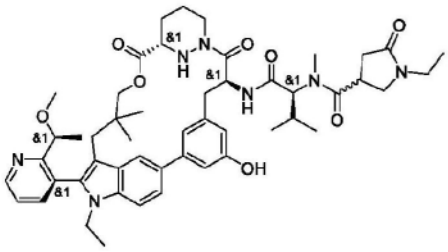
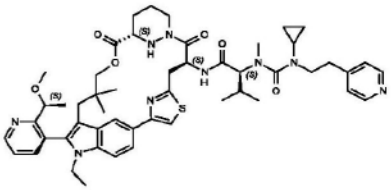
[0704]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 234		AA 542	
AA 235		AA 543	
AA 236		AA 544	
AA 237		AA 545	
AA 238		AA 546	

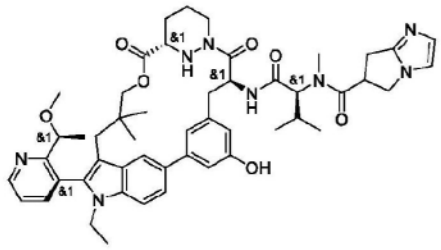
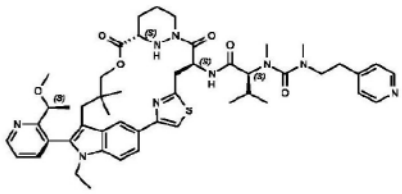
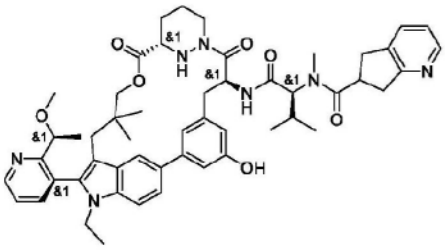
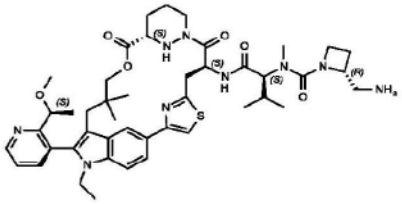
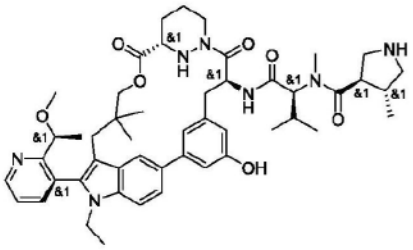
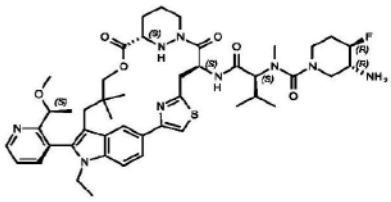
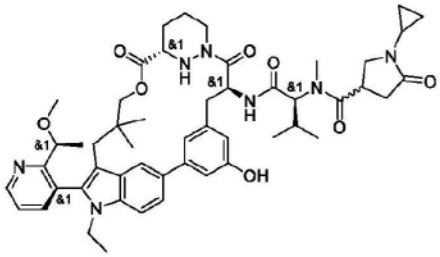
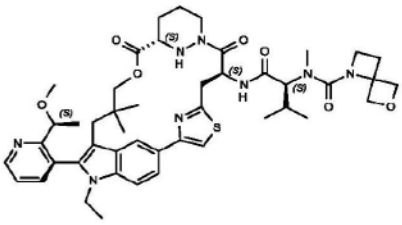
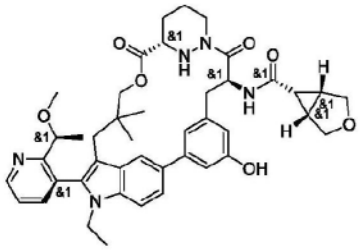
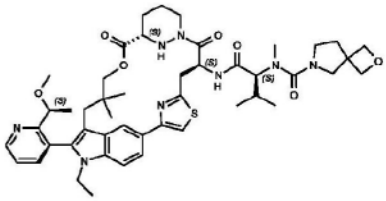
[0705]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 239		AA 547	
AA 240		AA 548	
AA 241		AA 549	
AA 242		AA 550	
AA 243		AA 551	

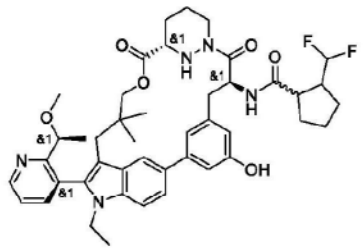
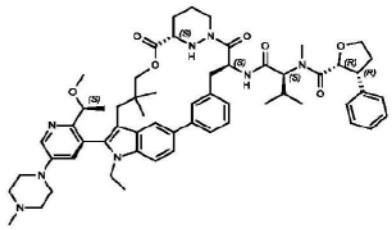
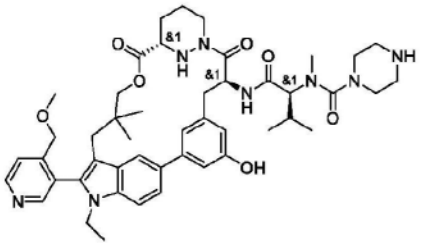
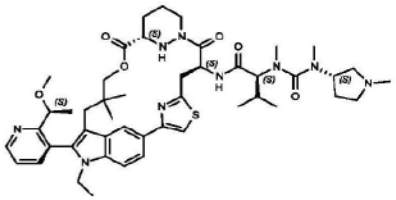
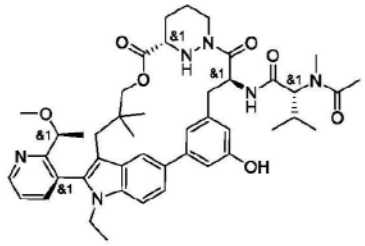
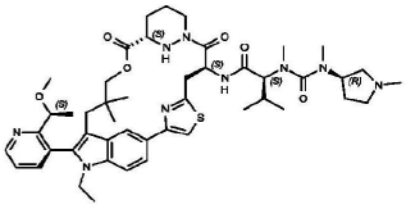
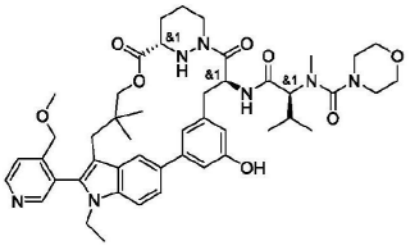
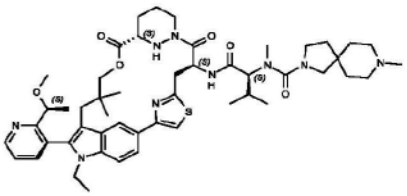
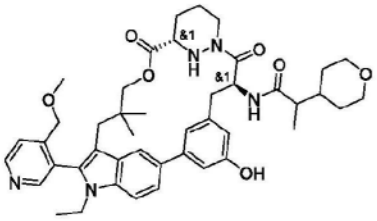
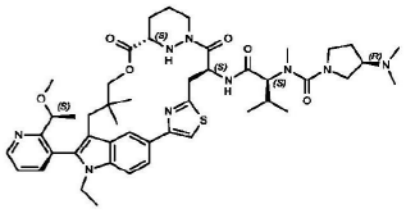
[0706]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 244		AA 552	
AA 245		AA 553	
AA 246		AA 554	
AA 247		AA 555	
AA 248		AA 556	

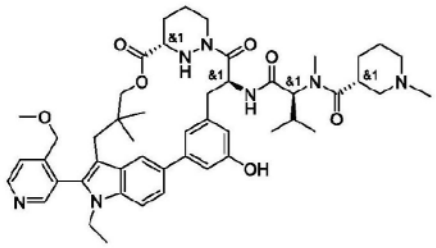
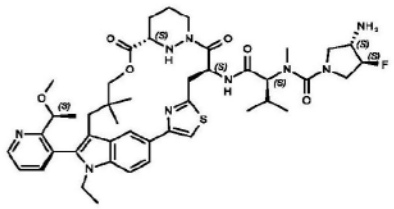
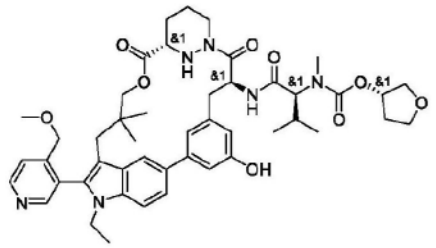
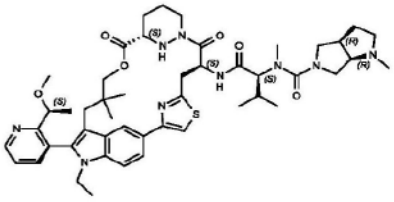
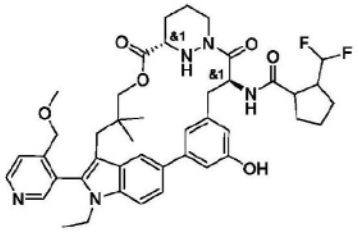
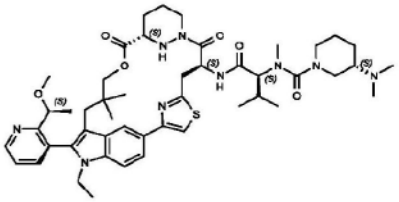
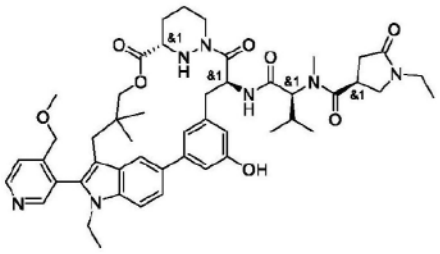
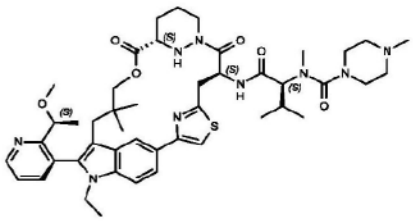
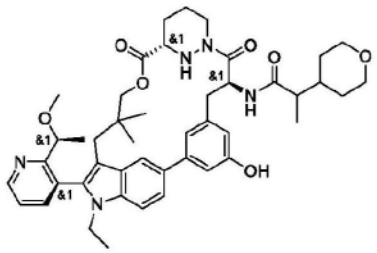
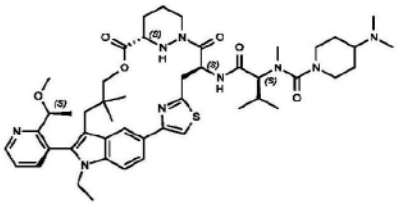
[0707]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 249		AA 557	
AA 250		AA 558	
AA 251		AA 559	
AA 252		AA 560	
AA 253		AA 561	

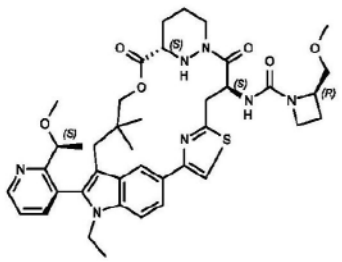
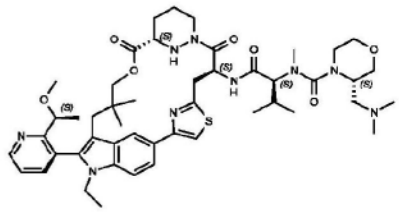
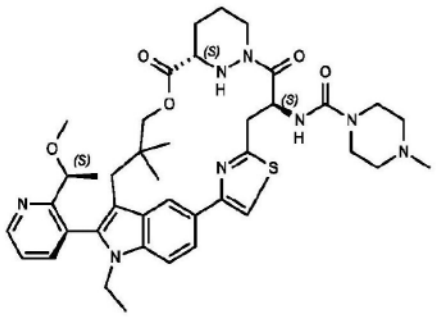
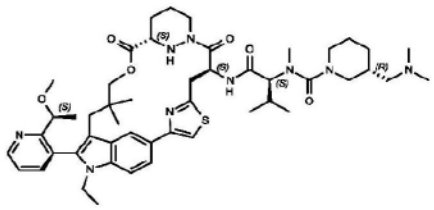
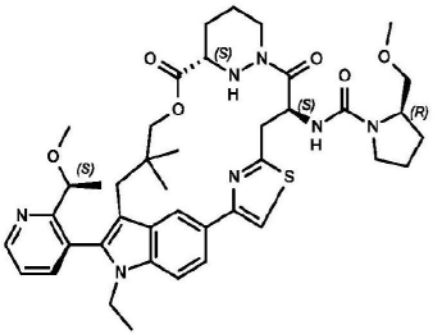
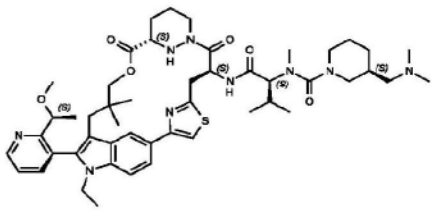
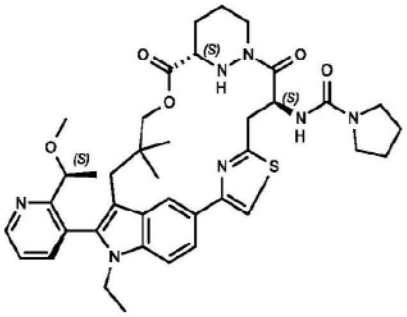
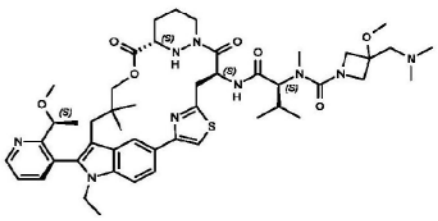
[0708]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 254		AA 562	
AA 255		AA 563	
AA 256		AA 564	
AA 257		AA 565	
AA 258		AA 566	

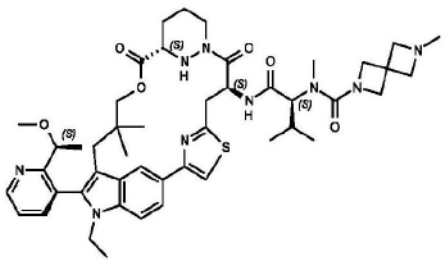
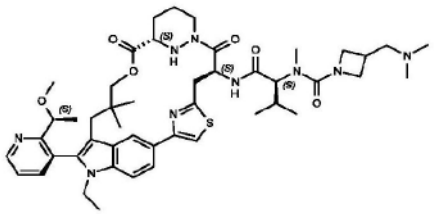
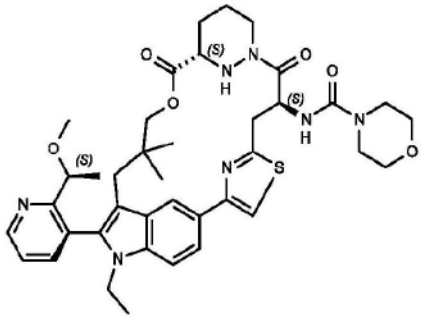
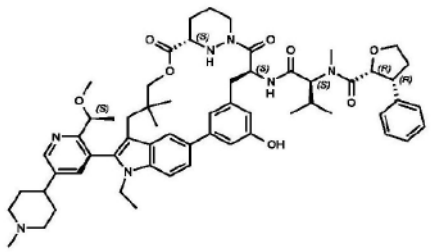
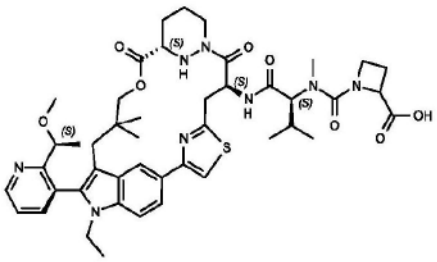
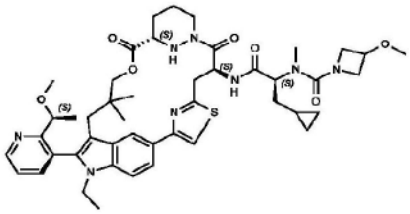
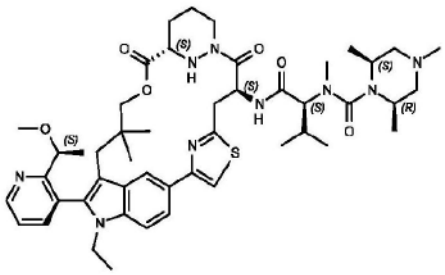
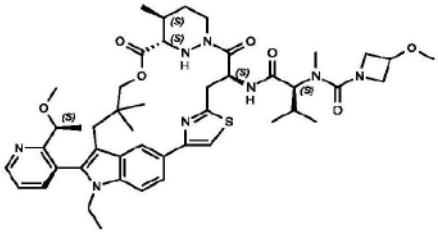
[0709]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 259		AA 567	
AA 260		AA 568	
AA 261		AA 569	
AA 262		AA 570	
AA 263		AA 571	

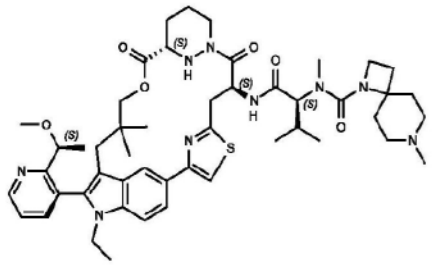
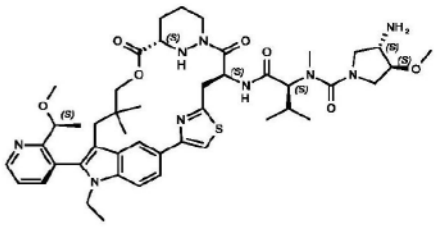
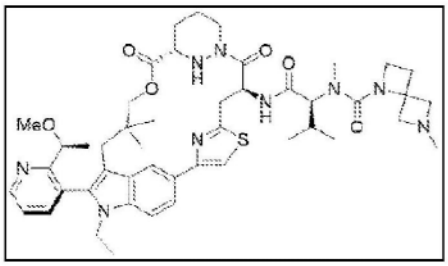
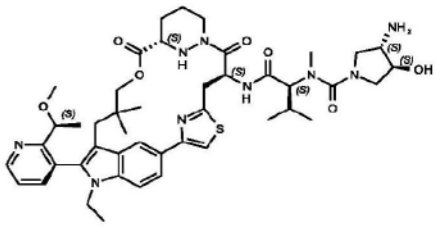
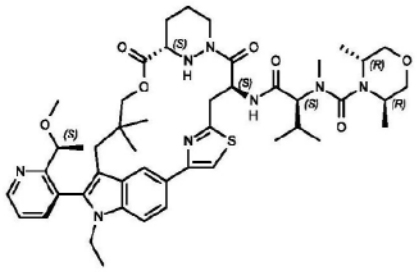
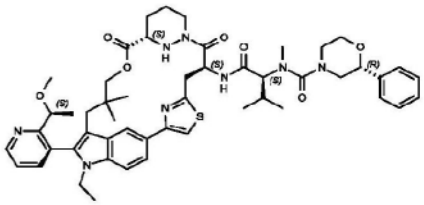
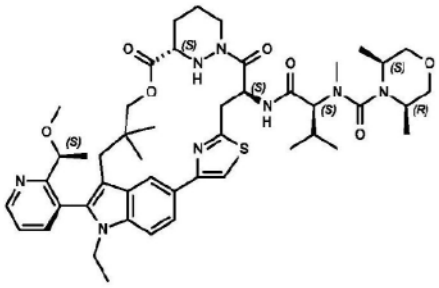
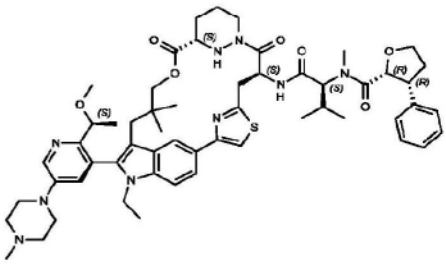
[0710]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 264		AA 572	
AA 265		AA 573	
AA 266		AA 574	
AA 267		AA 575	

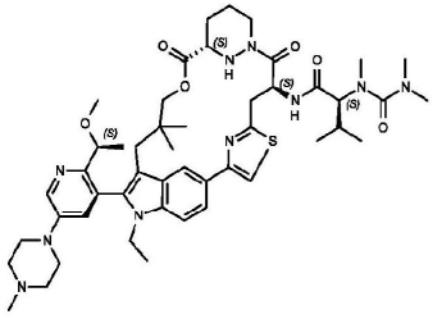
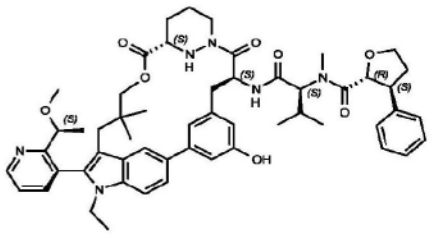
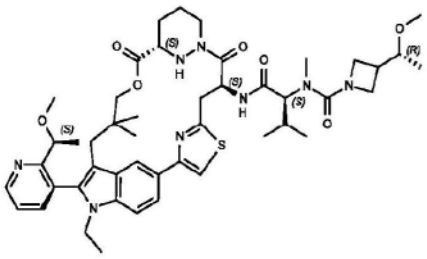
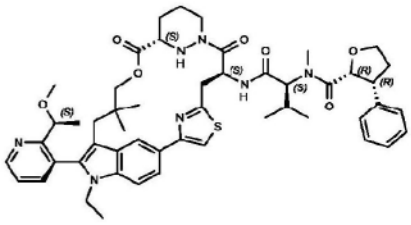
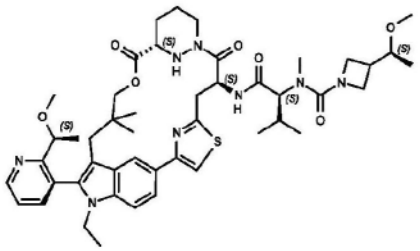
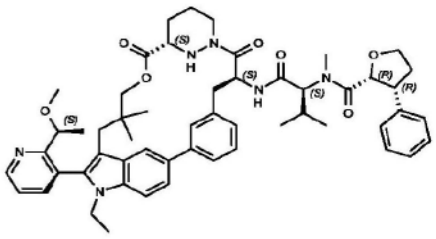
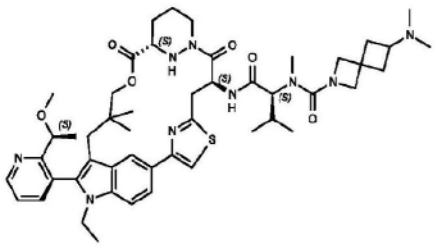
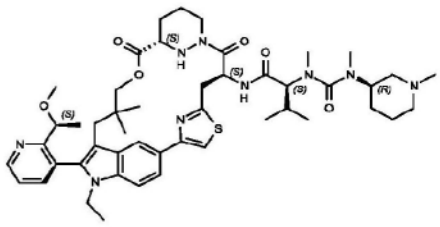
[0711]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 268		AA 576	
AA 270		AA 577	
AA 271		AA 578	
AA 272		AA 579	

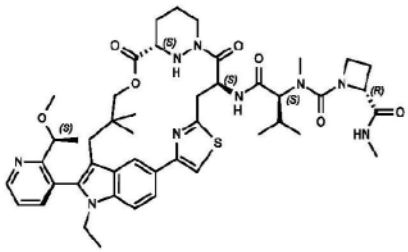
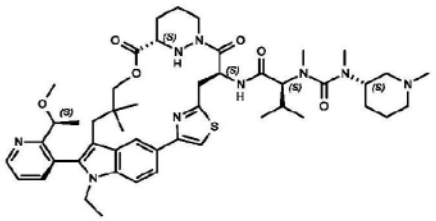
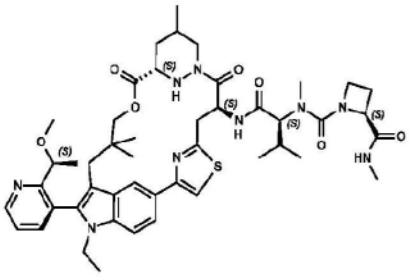
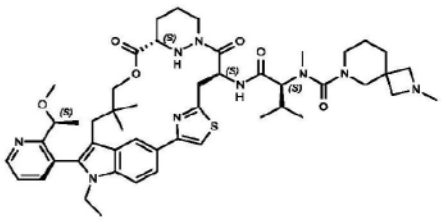
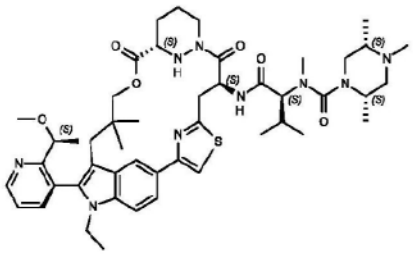
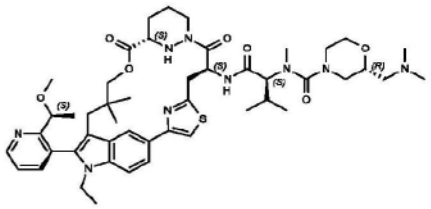
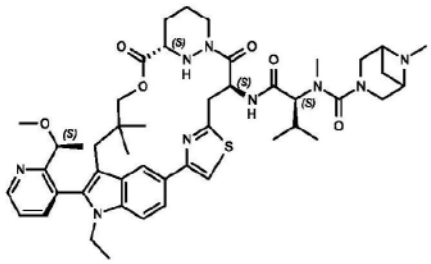
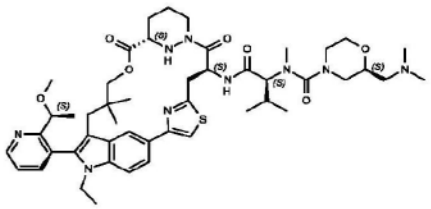
[0712]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 273		AA 580	
AA 274		AA 581	
AA 275		AA 582	
AA 276		AA 583	

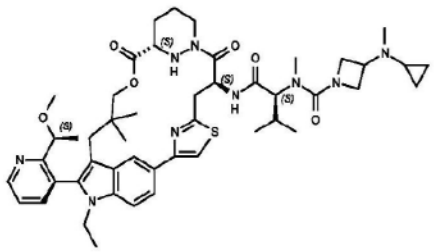
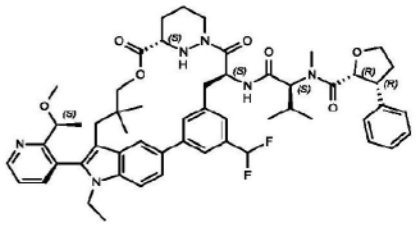
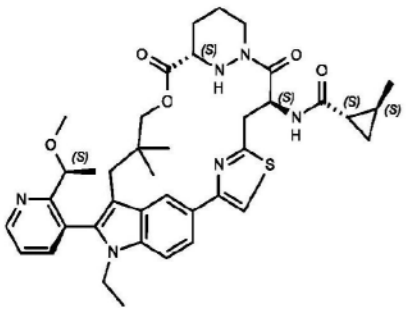
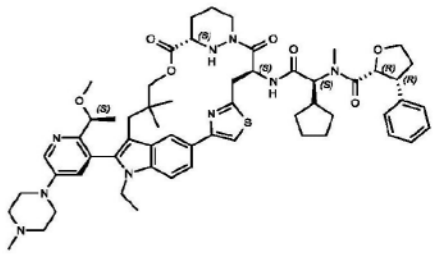
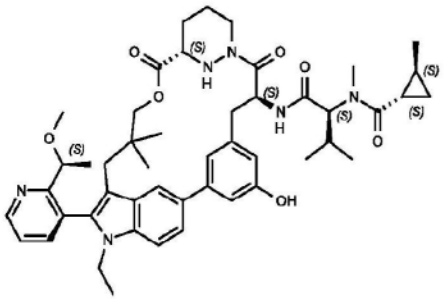
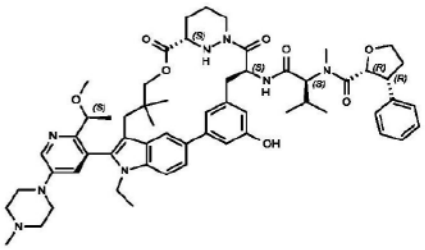
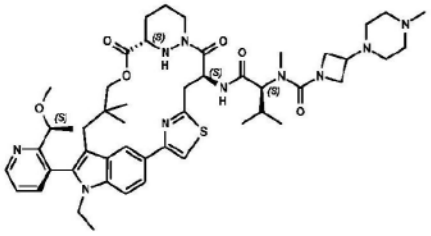
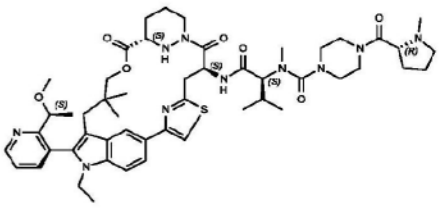
[0713]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 277		AA 584	
AA 278		AA 585	
AA 279		AA 586	
AA 280		AA 587	

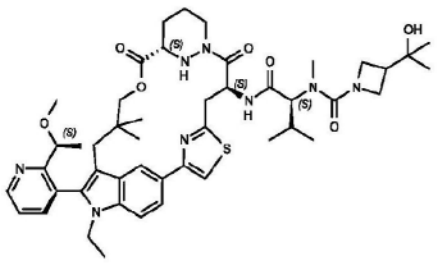
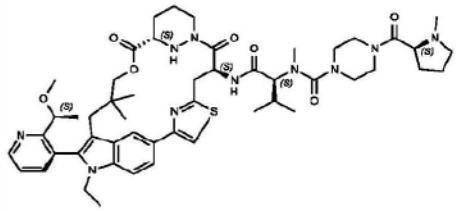
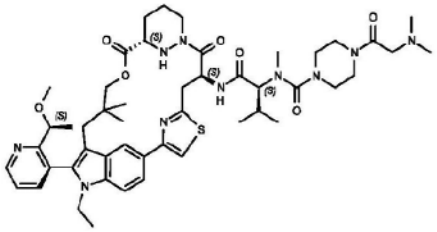
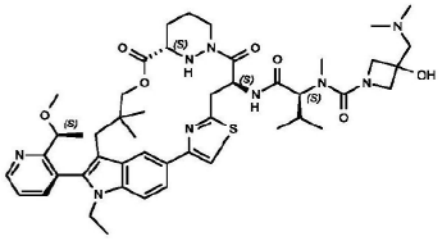
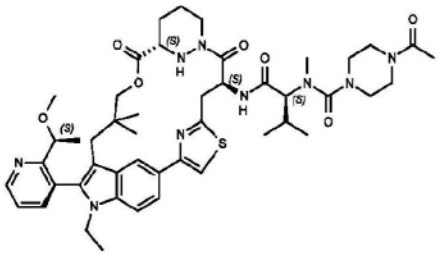
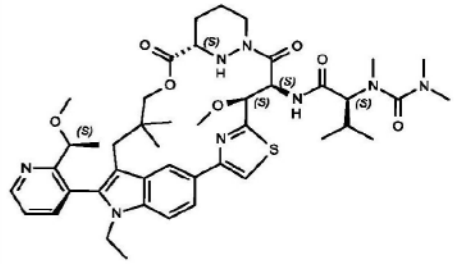
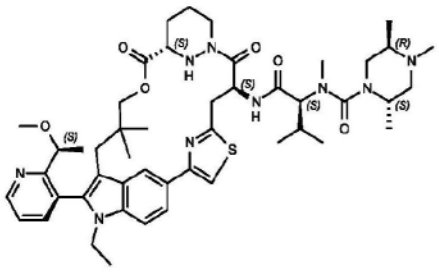
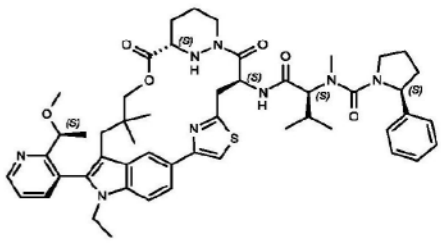
[0714]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 281		AA 588	
AA 282		AA 589	
AA 283		AA 590	
AA 284		AA 591	

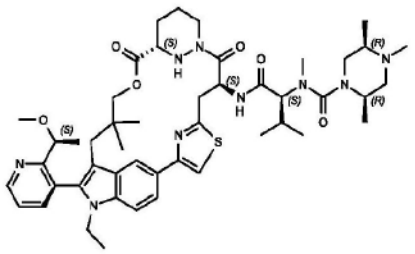
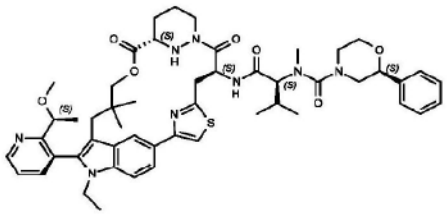
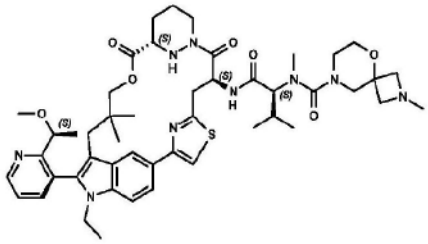
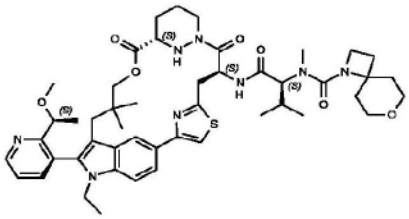
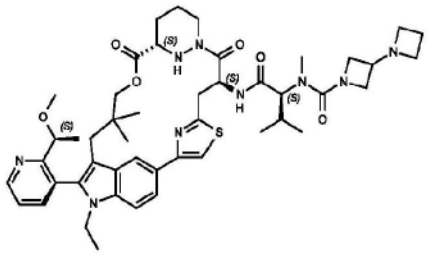
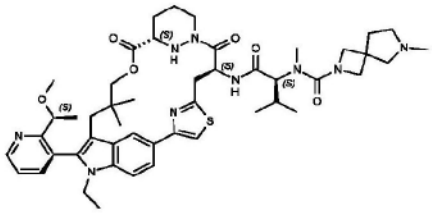
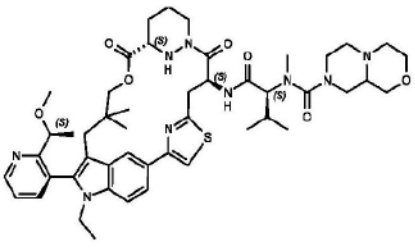
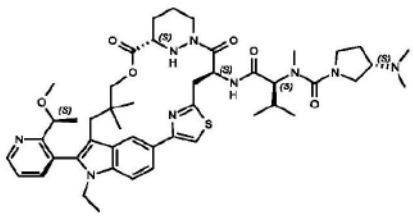
[0715]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 285		AA 592	
AA 286		AA 593	
AA 287		AA 594	
AA 288		AA 595	

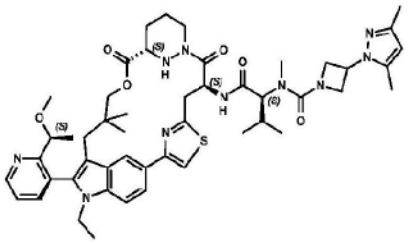
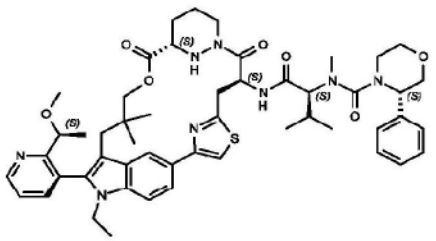
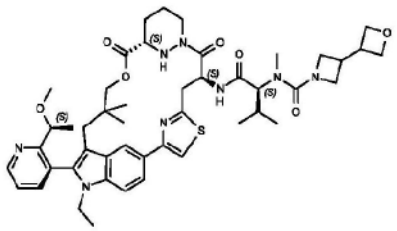
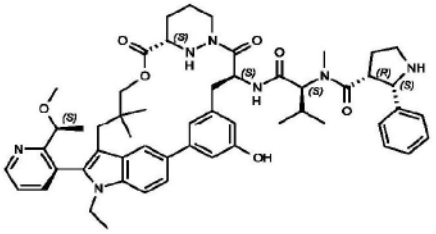
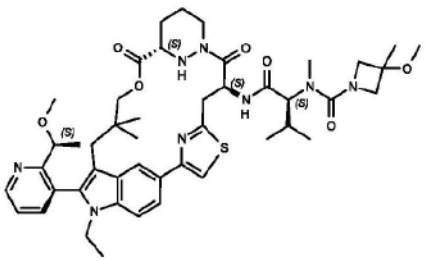
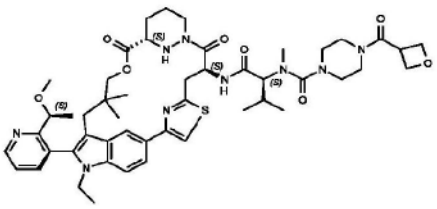
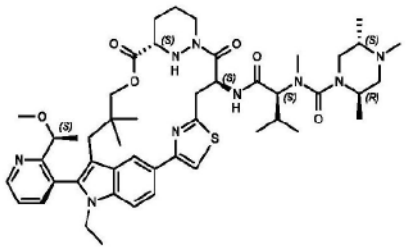
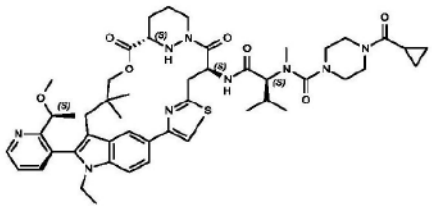
[0716]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 289		AA 596	
AA 290		AA 597	
AA 291		AA 598	
AA 292		AA 599	

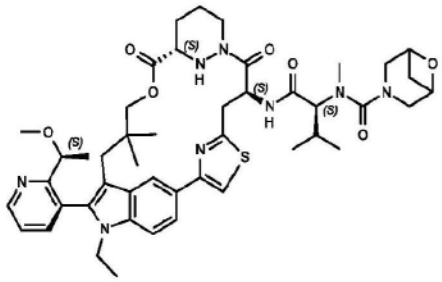
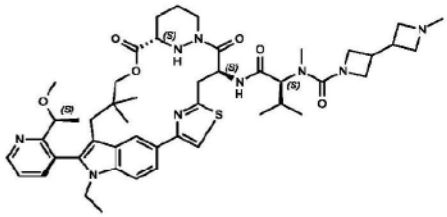
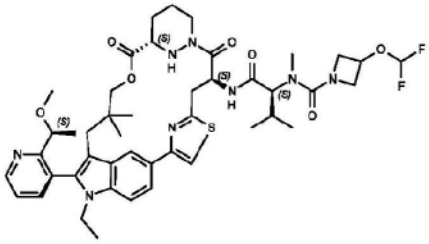
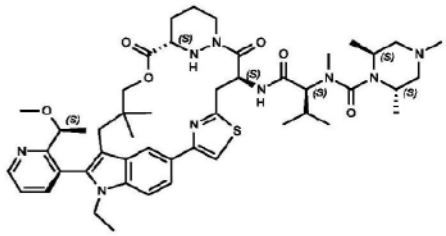
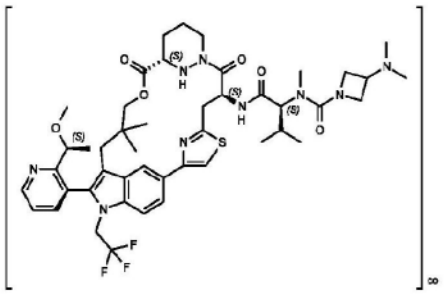
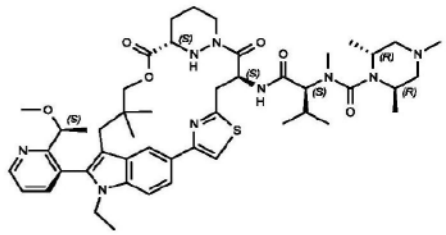
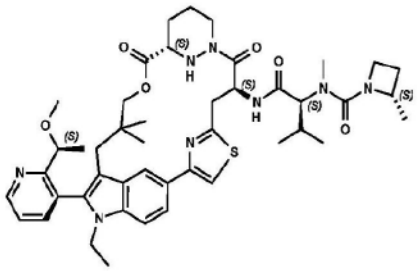
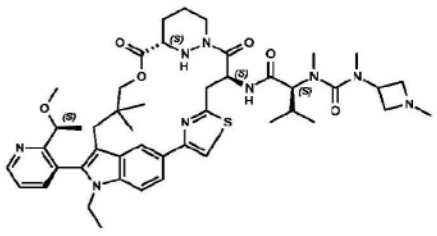
[0717]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 293		AA 600	
AA 294		AA 601	
AA 295		AA 602	
AA 296		AA 603	

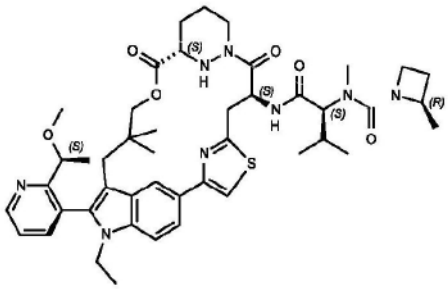
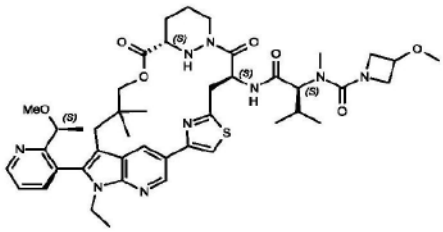
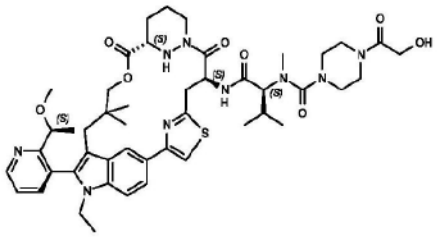
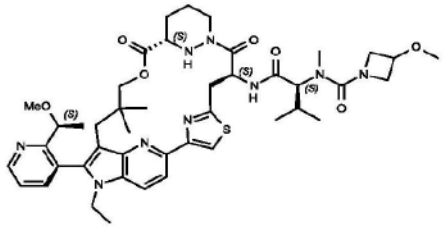
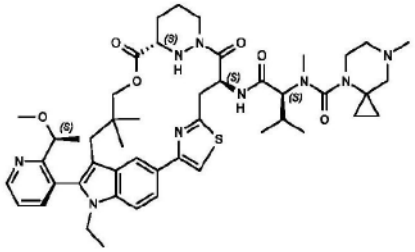
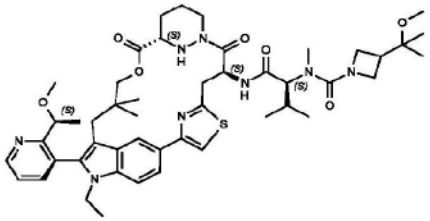
[0718]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 297		AA 604	
AA 298		AA 605	
AA 299		AA 606	
AA 300		AA 607	

[0719]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 301		AA 608	
AA 302		AA 609	
AA 303		AA 610	
AA 304		AA 611	

[0720]

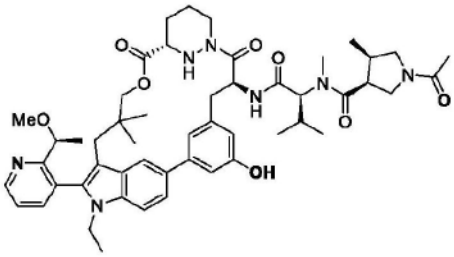
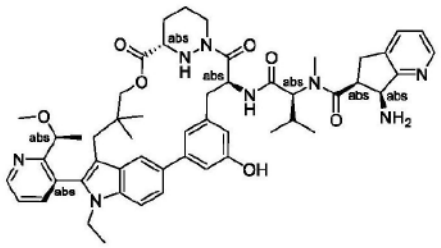
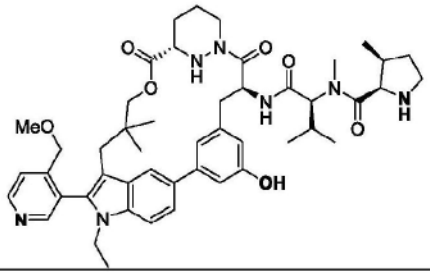
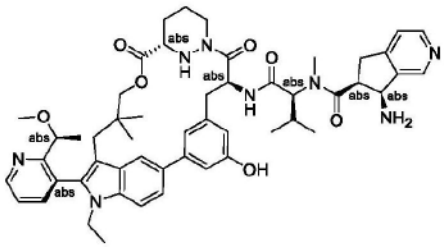
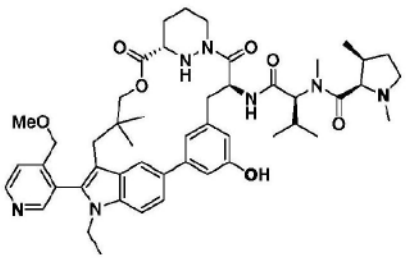
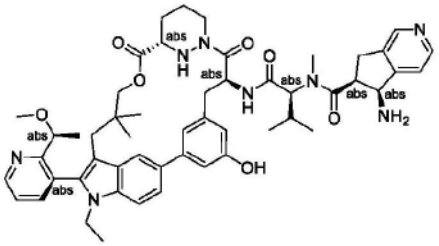
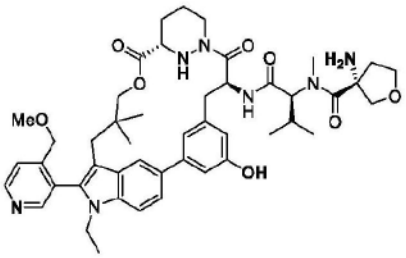
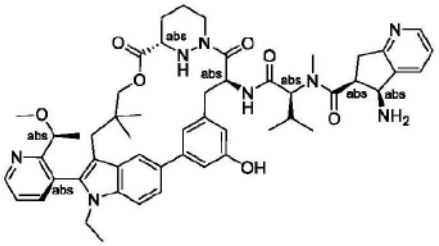
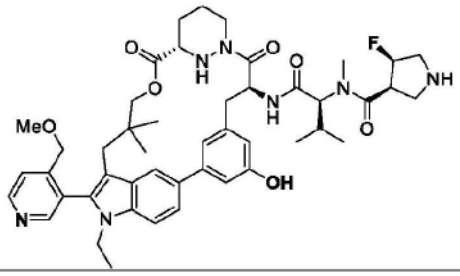
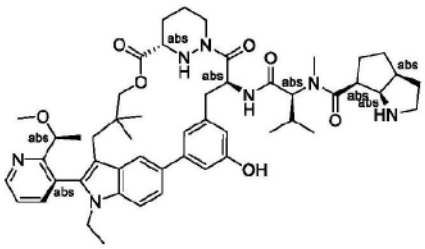
实施例编号	结构	实施例编号	结构
AA 305		AA 612	
AA 306		AA 613	
AA 307		AA 614	

[0721] 应注意,一些化合物中的键以平直线或楔形线显示。在一些情况下,立体异构体的相对立体化学已确定;在一些情况下,绝对立体化学已确定。在一些情况下,单个实施例编号对应于立体异构体的混合物。本发明考虑上表化合物的所有立体异构体。在特定实施方案中,考虑上表化合物的阻转异构体。括号中所示的任何化合物指示所述化合物为非对映异构体,并且此非对映异构体的绝对立体化学可能未知。

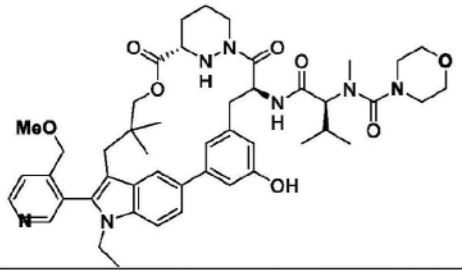
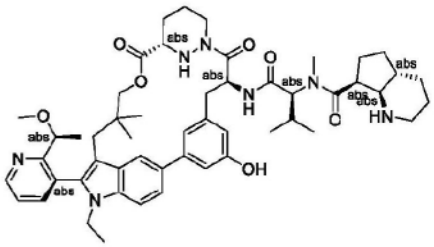
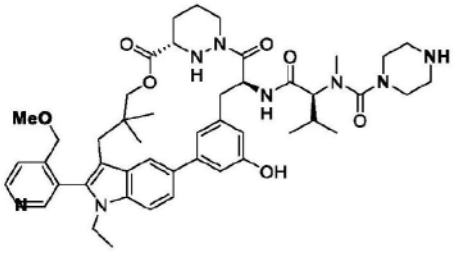
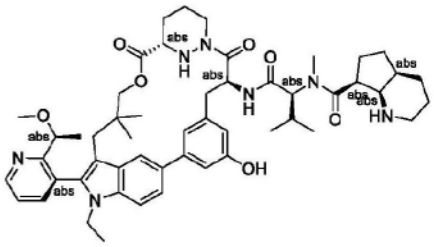
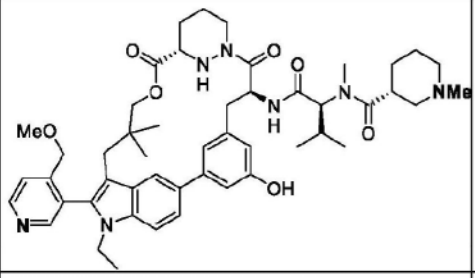
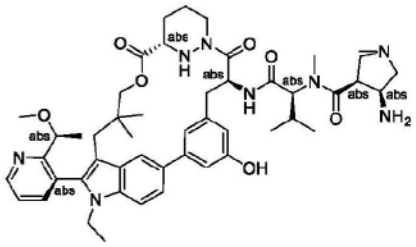
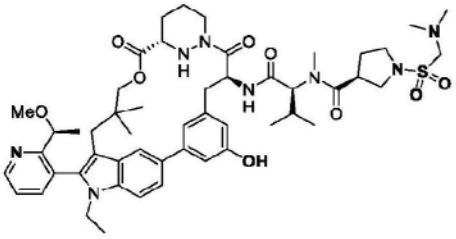
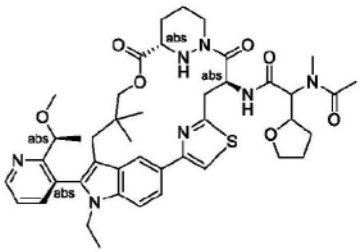
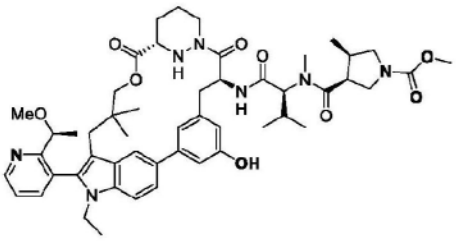
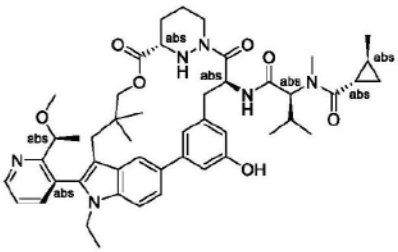
[0722] 在一些实施方案中,提供表A2化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自表A2,或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

[0723] 表A2:某些本发明化合物

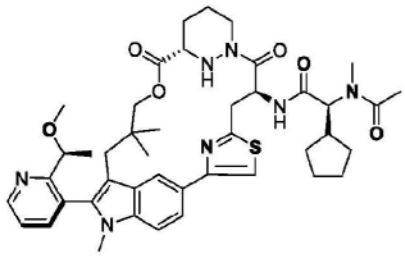
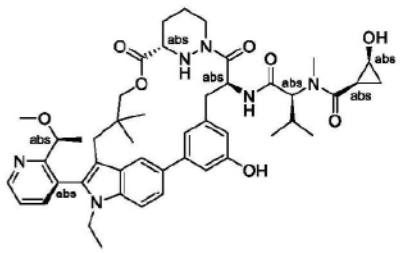
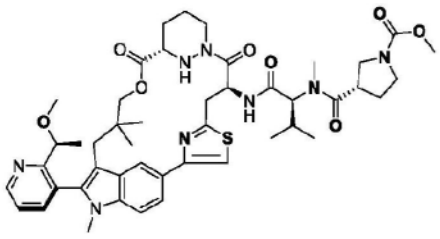
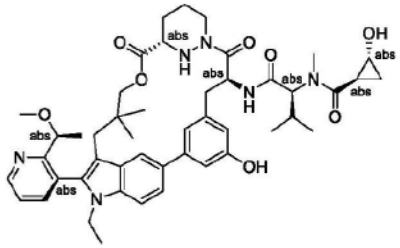
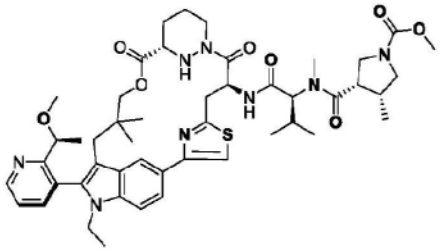
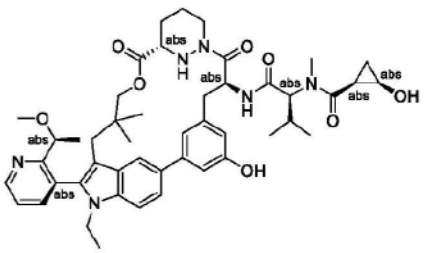
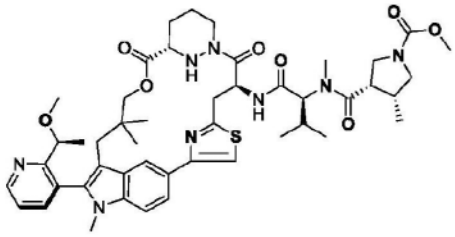
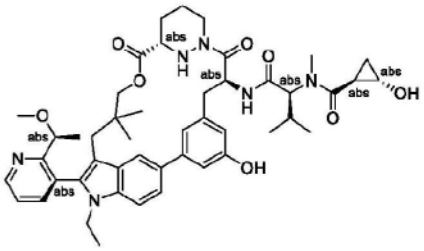
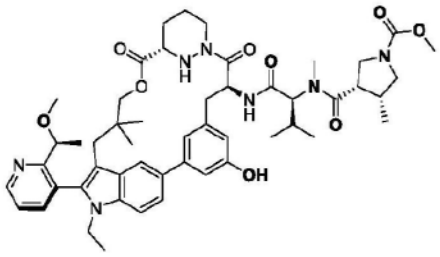
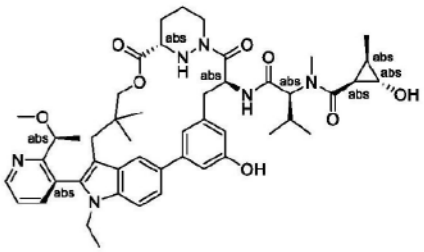
[0724]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AB 4		AB 177	
AB 5		AB 178	
AB 6		AB 179	
AB 8		AB 180	
AB 9		AB 181	

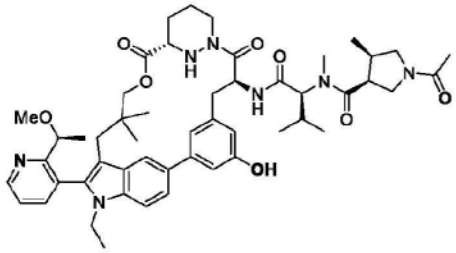
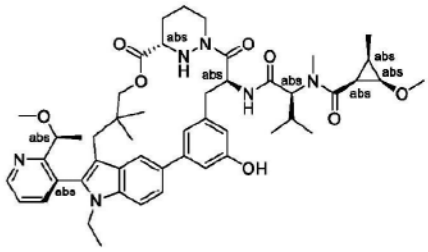
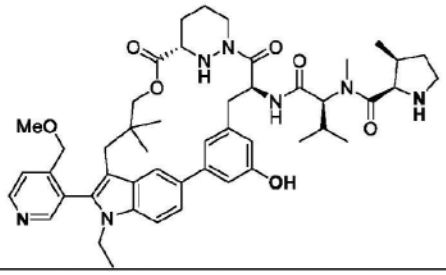
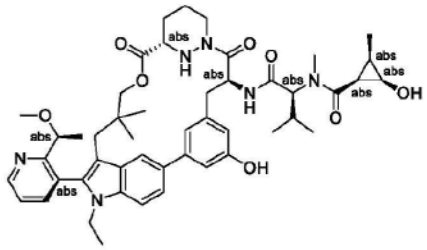
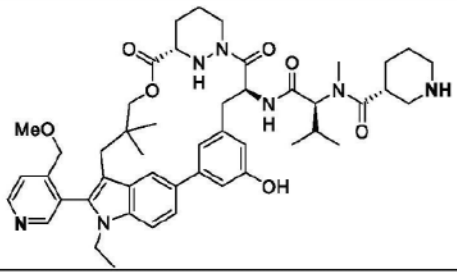
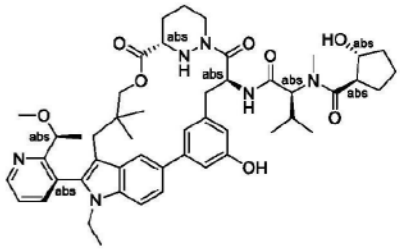
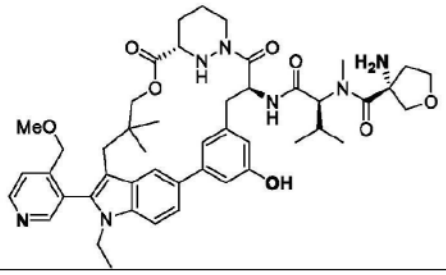
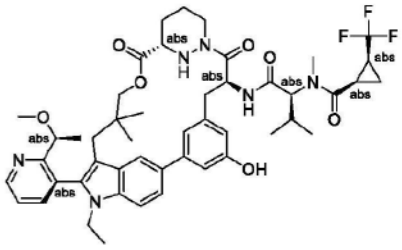
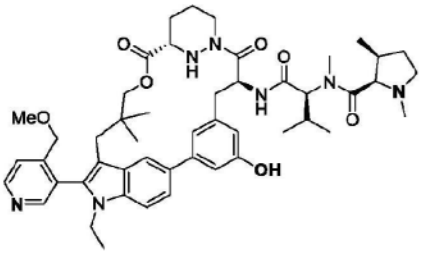
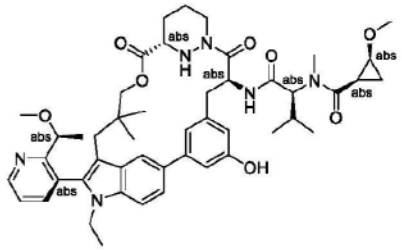
[0725]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AB 12		AB 182	
AB 13		AB 183	
AB 19		AB 184	
AB 44		AB 185	
AB 47		AB 186	

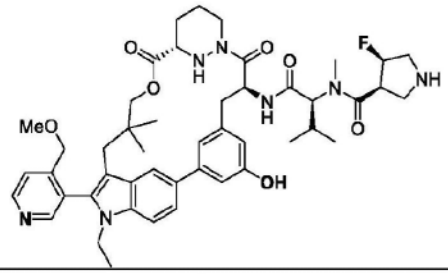
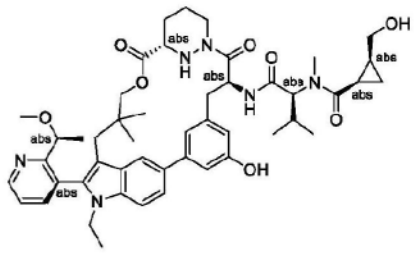
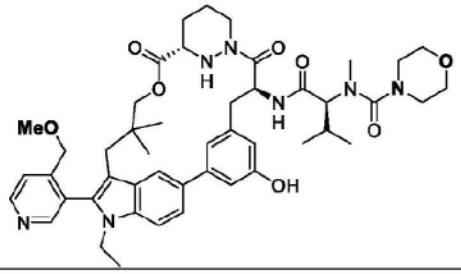
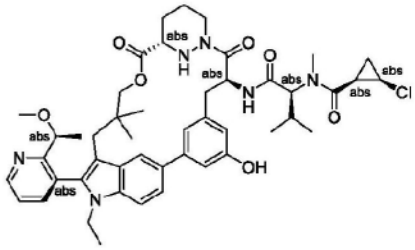
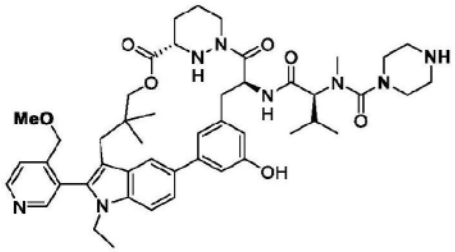
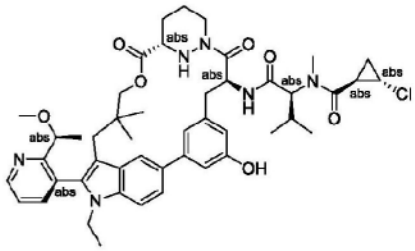
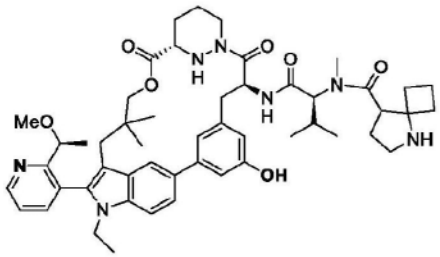
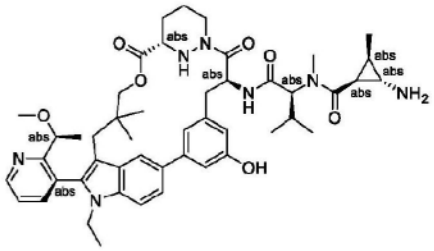
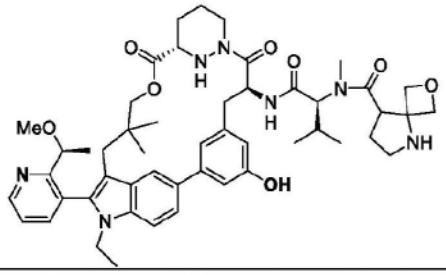
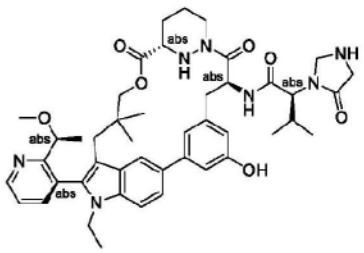
[0726]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AB 57		AB 187	
AB 58		AB 188	
AB 59		AB 189	
AB 60		AB 190	
AB 61		AB 191	

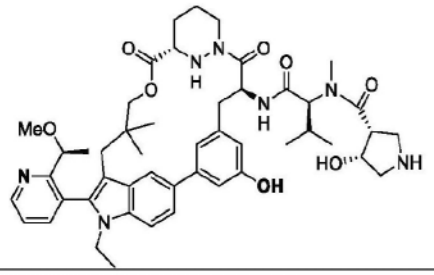
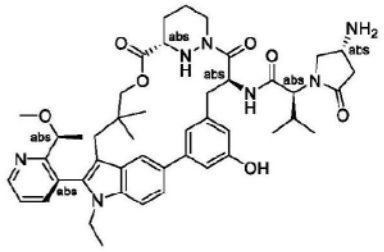
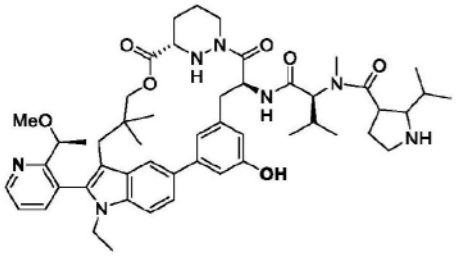
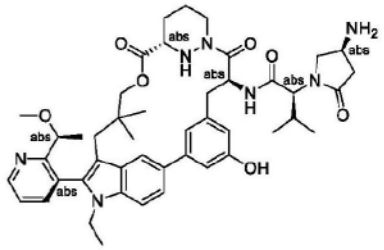
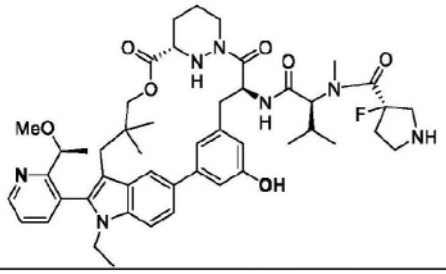
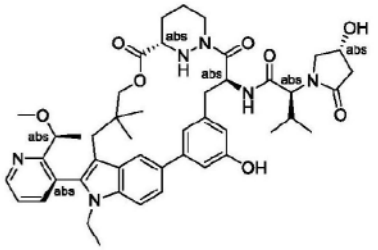
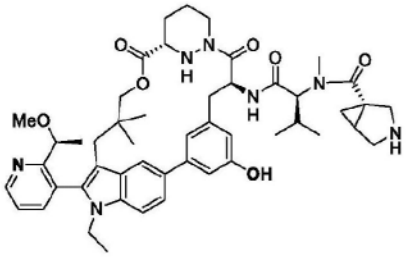
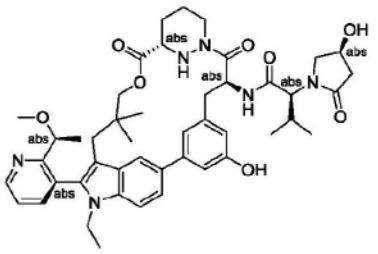
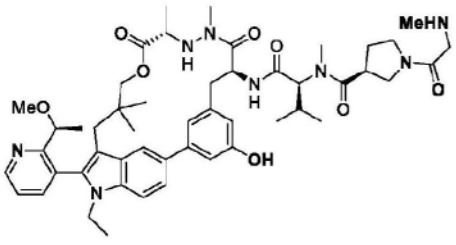
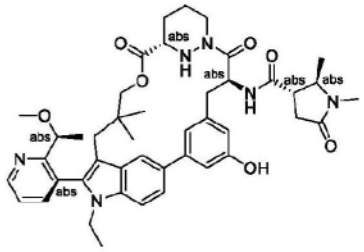
[0727]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AB 66		AB 192	
AB 67		AB 193	
AB 69		AB 194	
AB 71		AB 195	
AB 73		AB 196	

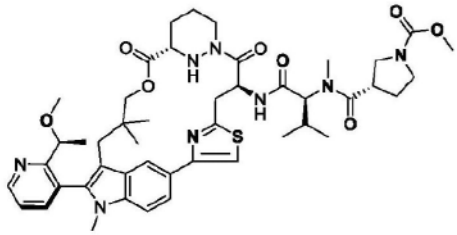
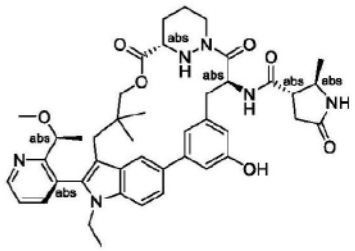
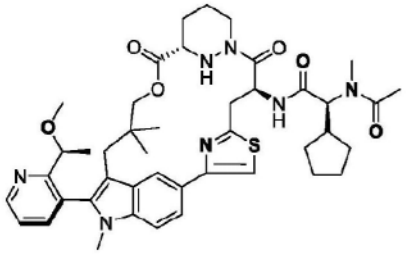
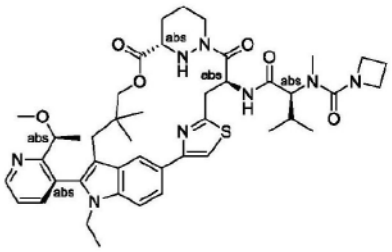
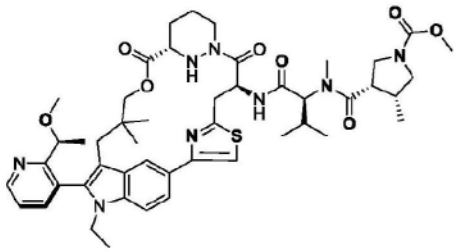
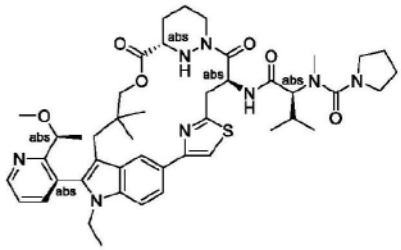
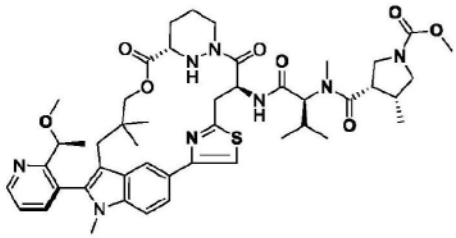
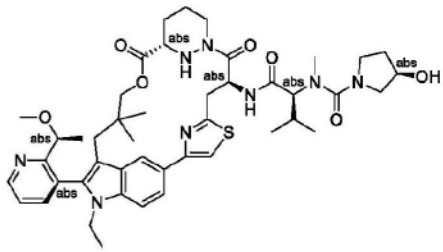
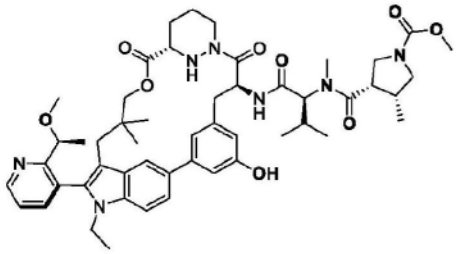
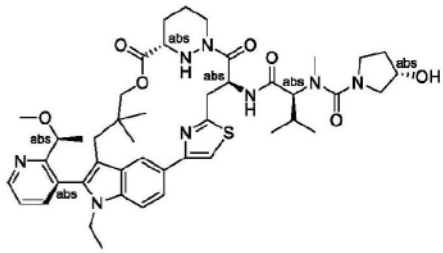
[0728]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AB 74		AB 197	
AB 80		AB 198	
AB 81		AB 199	
AB 94		AB 200	
AB 95		AB 201	

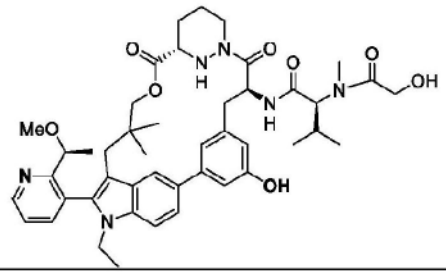
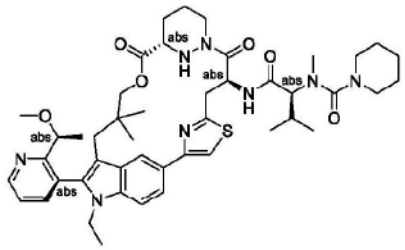
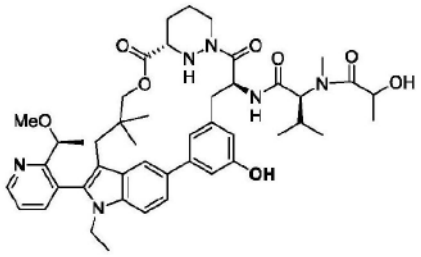
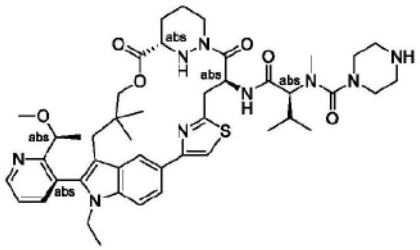
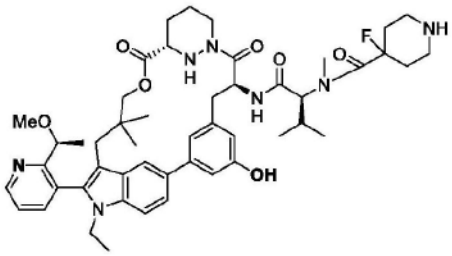
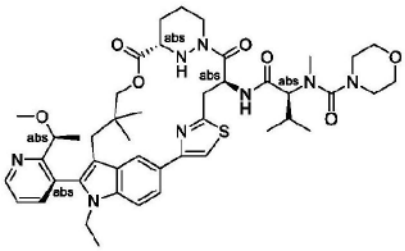
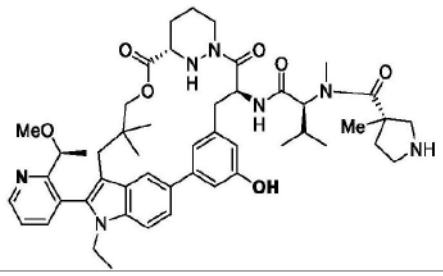
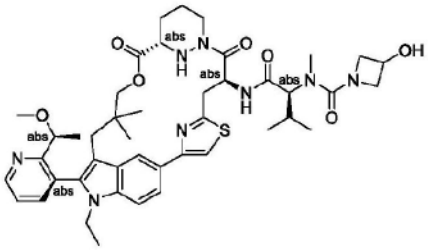
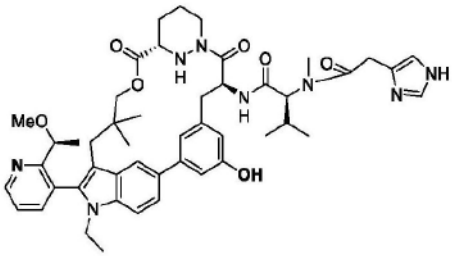
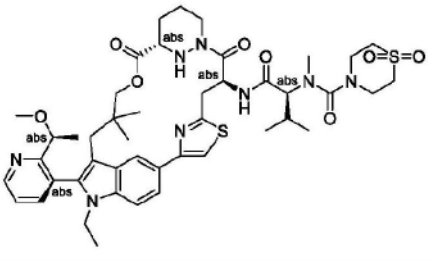
[0729]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AB 96		AB 202	
AB 97		AB 203	
AB 99		AB 204	
AB 100		AB 205	
AB 104		AB 206	

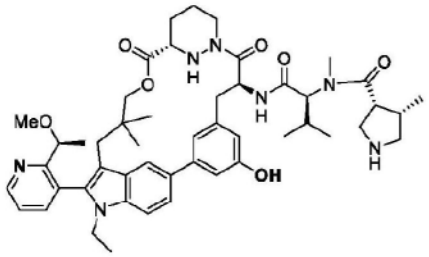
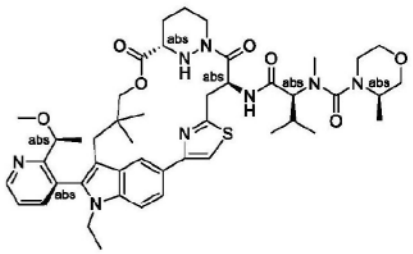
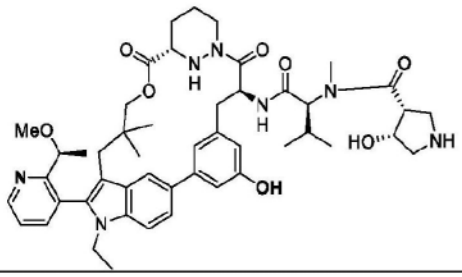
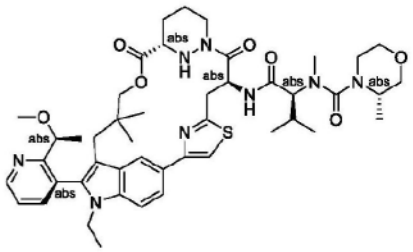
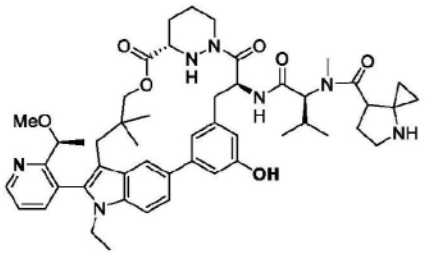
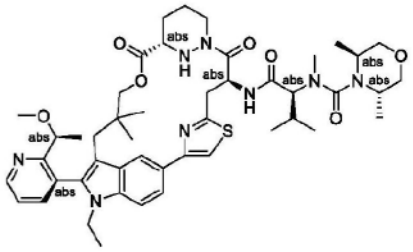
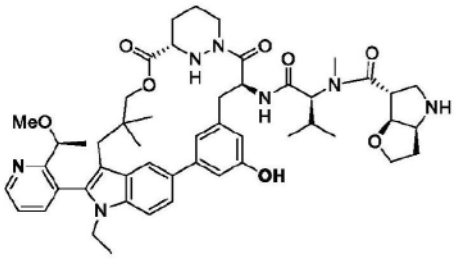
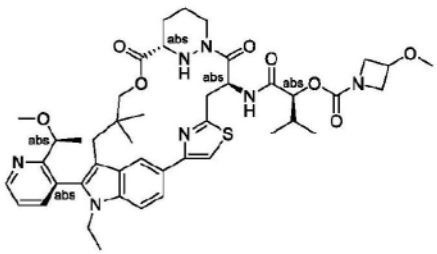
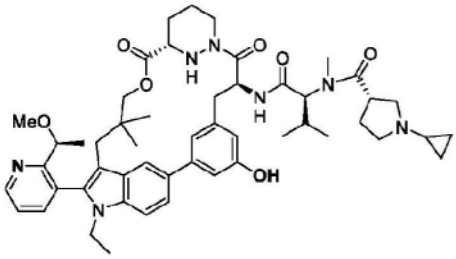
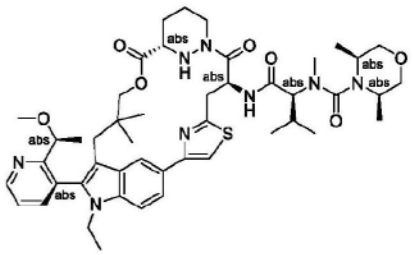
[0730]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AB 106		AB 207	
AB 107		AB 208	
AB 109		AB 209	
AB 110		AB 210	
AB 111		AB 211	

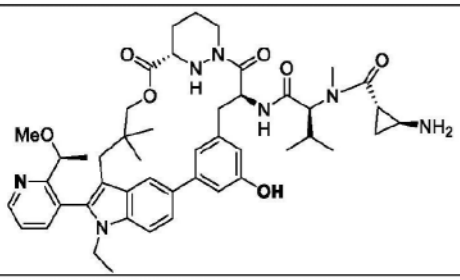
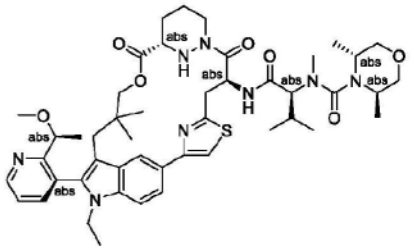
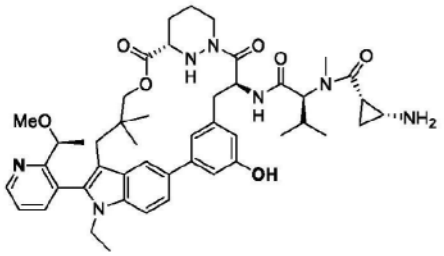
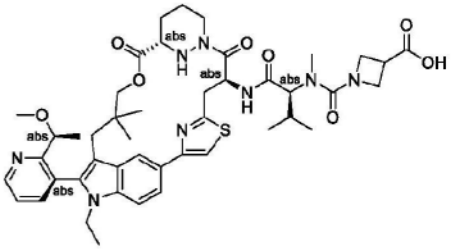
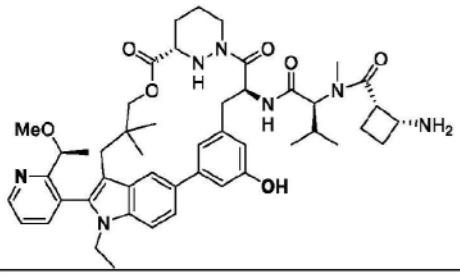
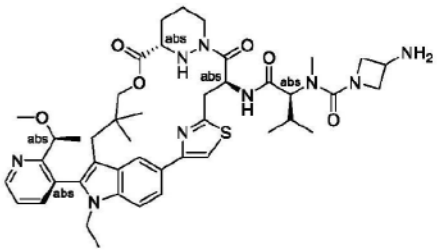
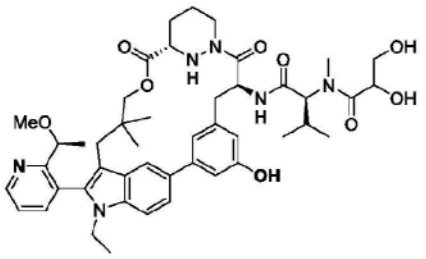
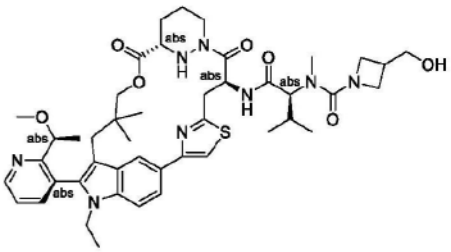
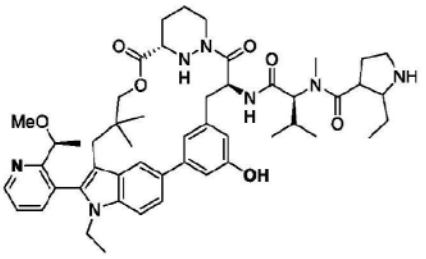
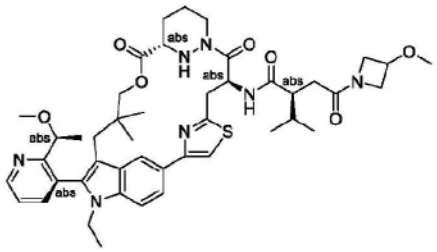
[0731]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AB 112		AB 212	
AB 113		AB 213	
AB 114		AB 214	
AB 117		AB 215	
AB 119		AB 216	

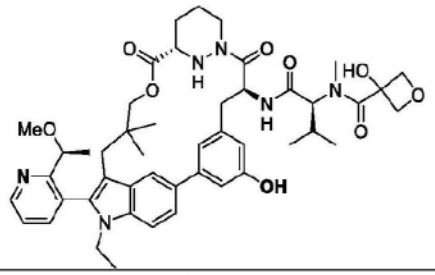
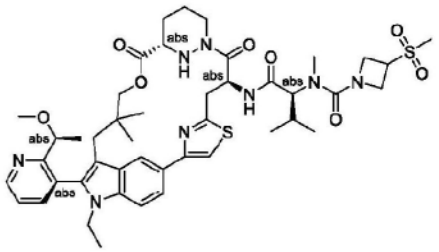
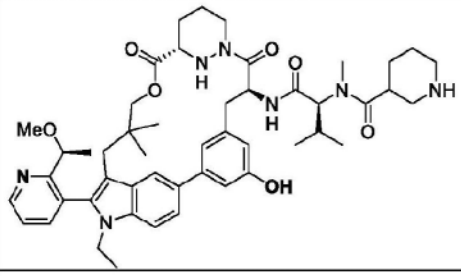
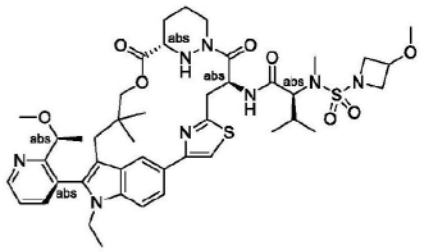
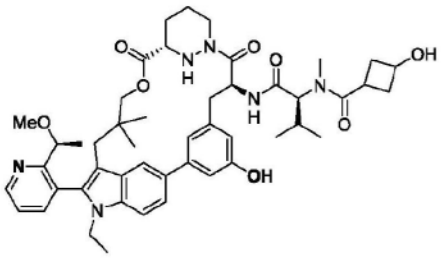
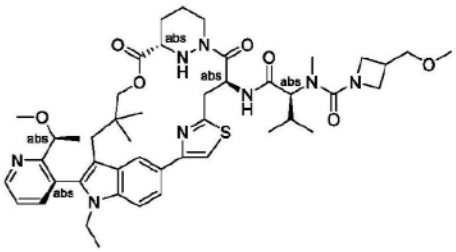
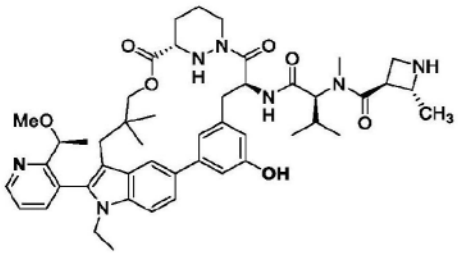
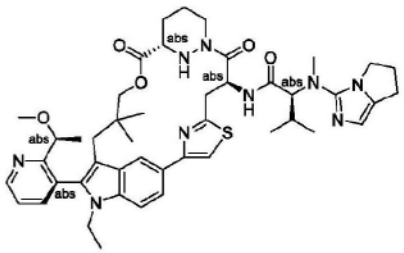
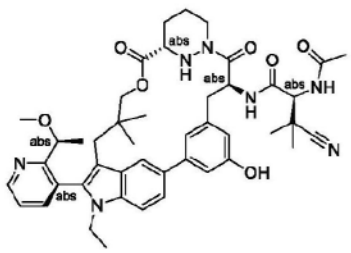
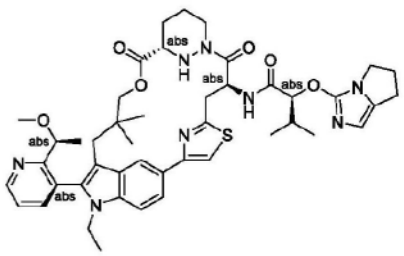
[0732]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AB 122		AB 217	
AB 123		AB 218	
AB 124		AB 219	
AB 126		AB 220	
AB 128		AB 221	

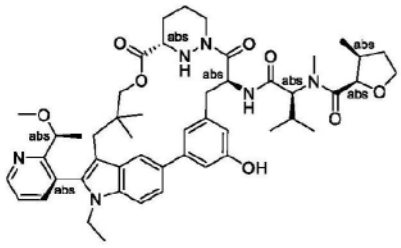
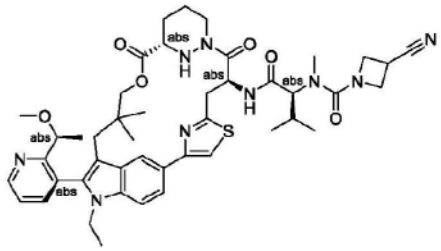
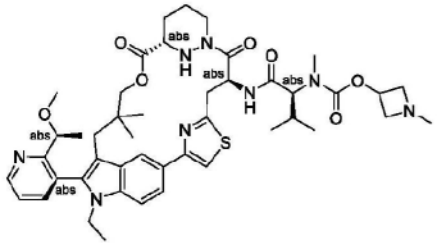
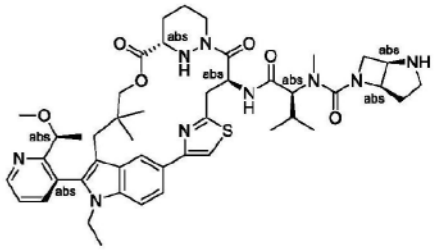
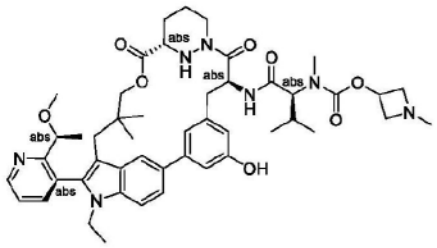
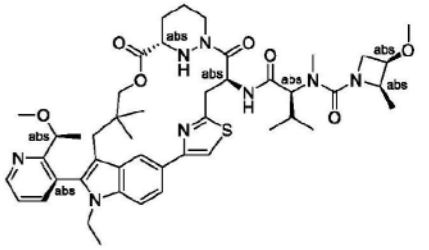
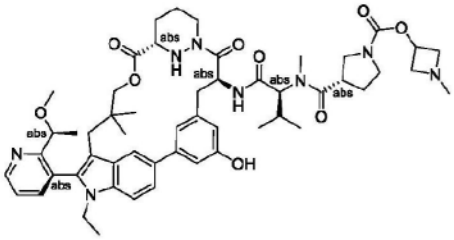
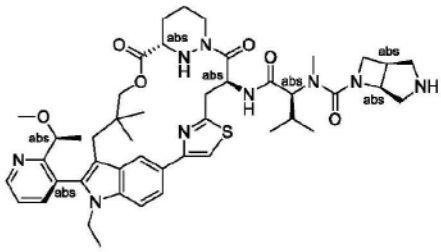
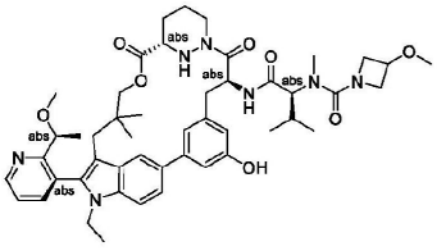
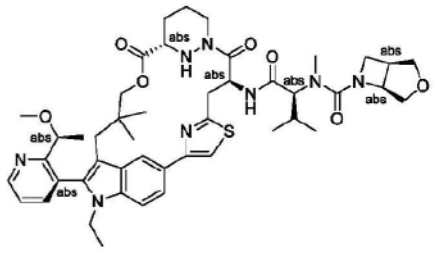
[0733]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AB 129		AB 222	
AB 130		AB 223	
AB 133		AB 224	
AB 134		AB 225	
AB 135		AB 226	

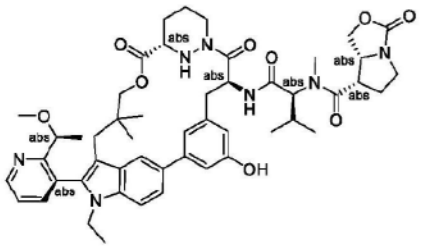
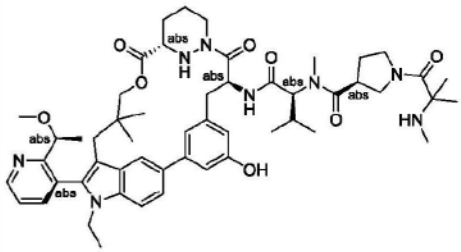
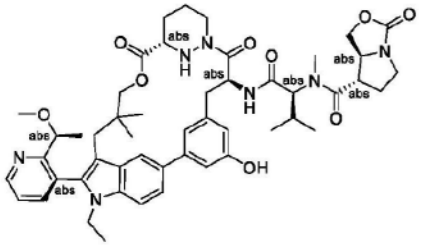
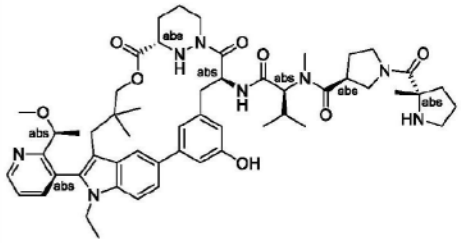
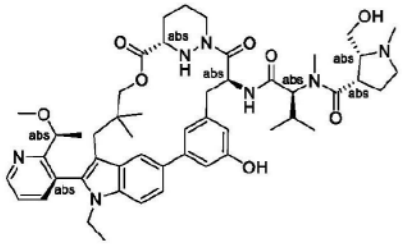
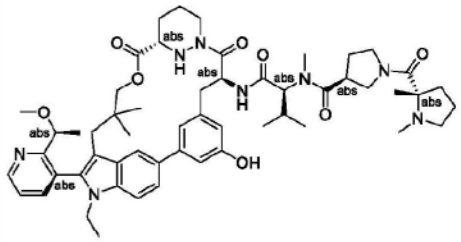
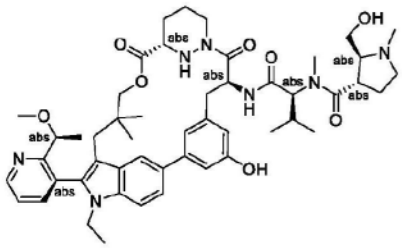
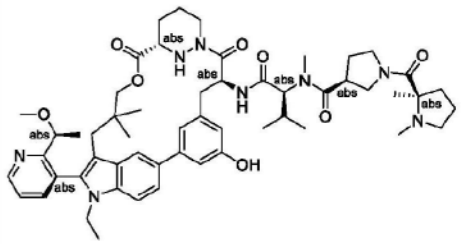
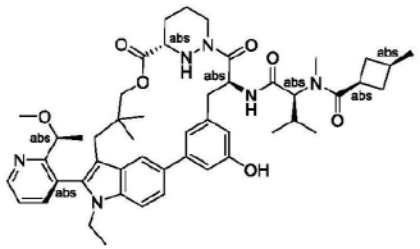
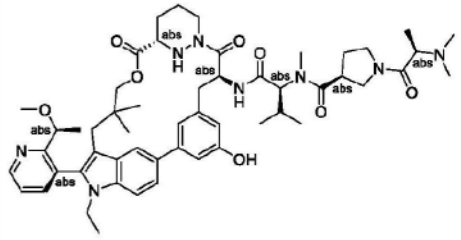
[0734]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AB 137		AB 227	
AB 138		AB 228	
AB 139		AB 229	
AB 141		AB 230	
AB 143		AB 231	

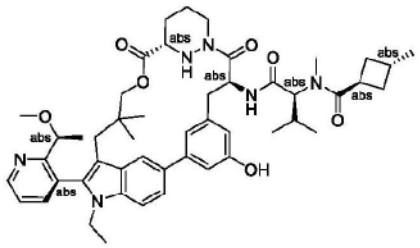
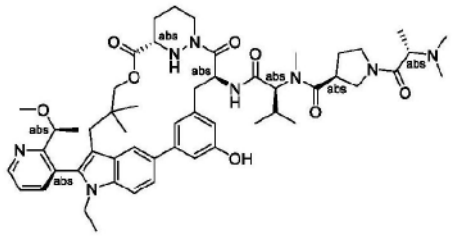
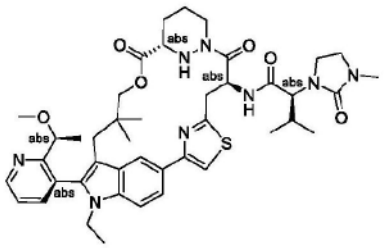
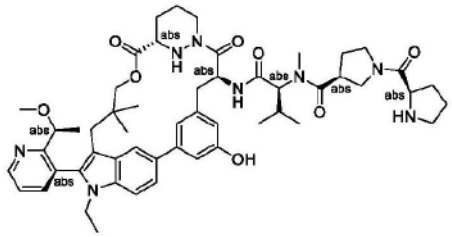
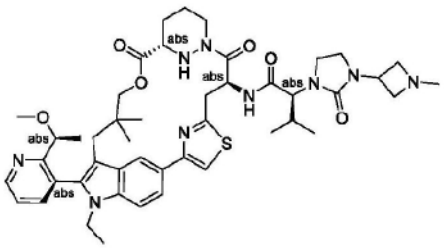
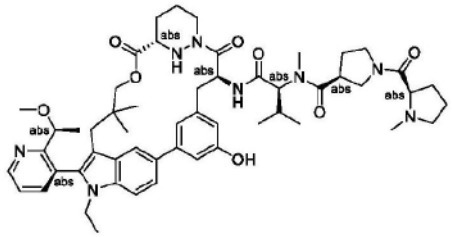
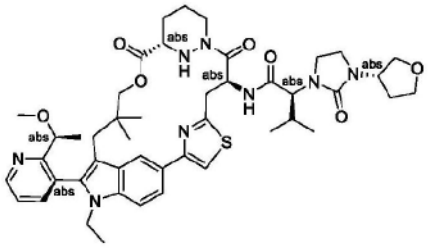
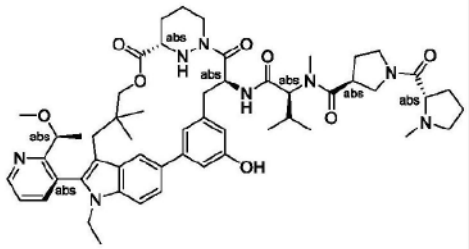
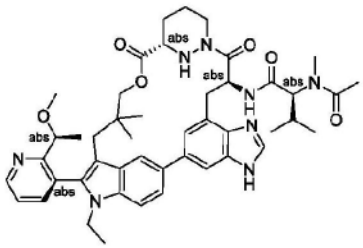
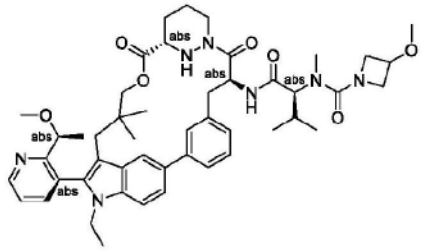
[0735]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AB 144		AB 232	
AB 145		AB 233	
AB 146		AB 234	
AB 147		AB 235	
AB 148		AB 236	

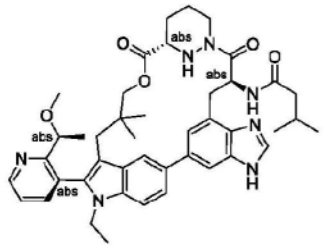
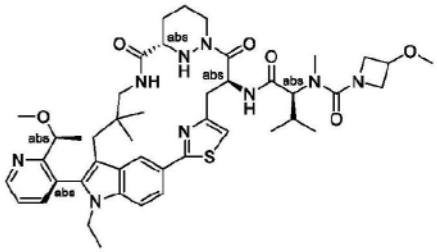
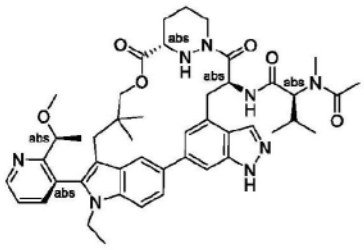
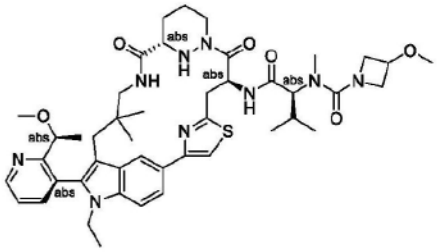
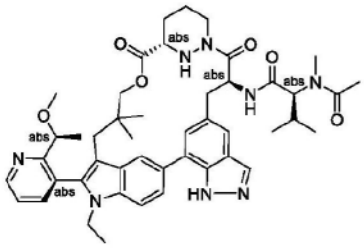
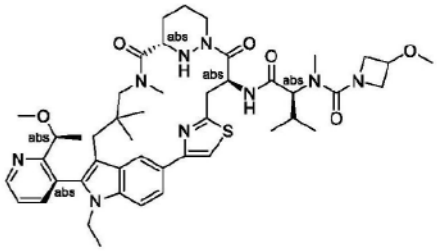
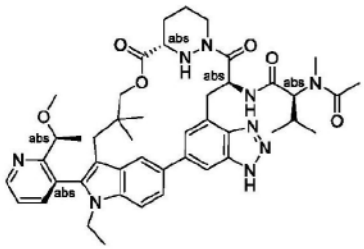
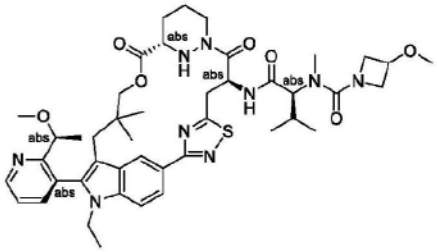
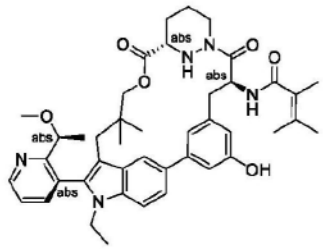
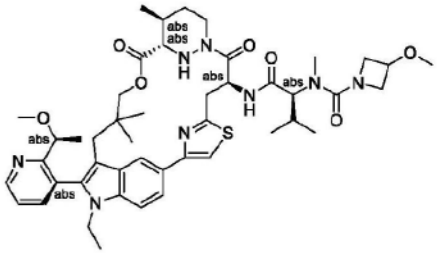
[0736]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AB 149		AB 237	
AB 150		AB 238	
AB 151		AB 239	
AB 152		AB 240	
AB 153		AB 241	

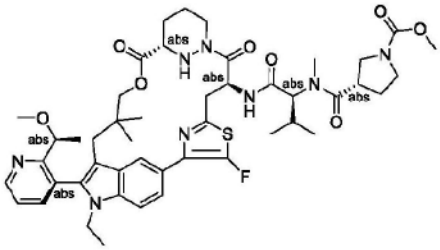
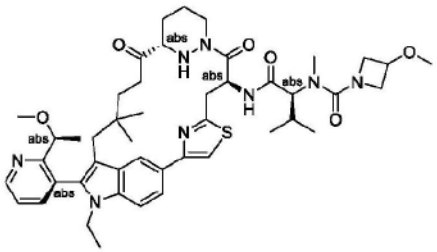
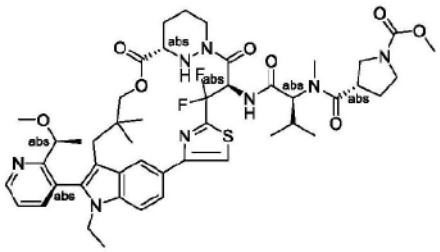
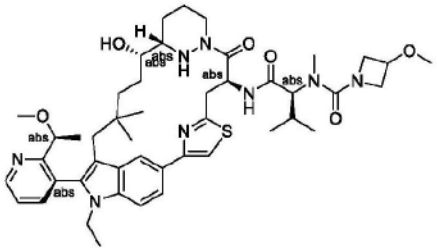
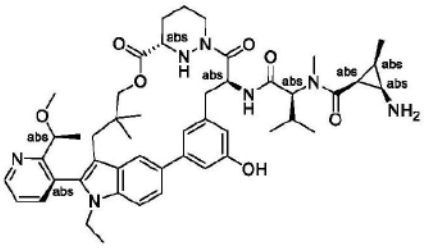
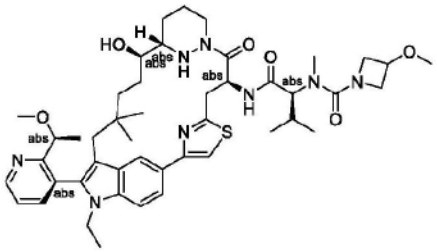
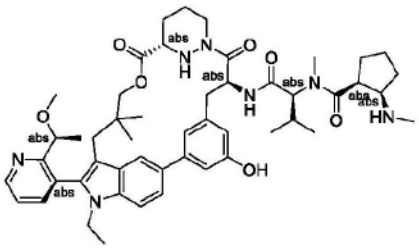
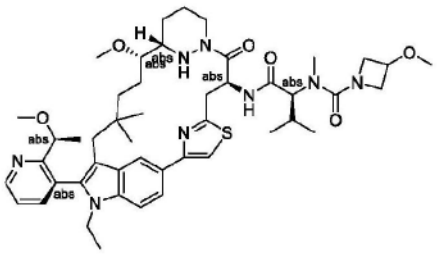
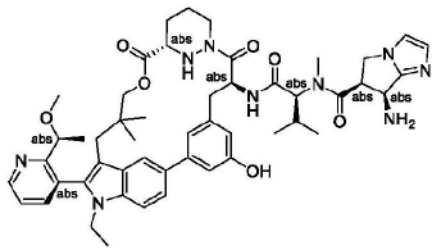
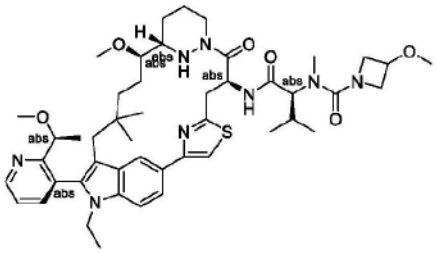
[0737]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AB 154		AB 242	
AB 155		AB 243	
AB 156		AB 244	
AB 157		AB 245	
AB 158		AB 246	

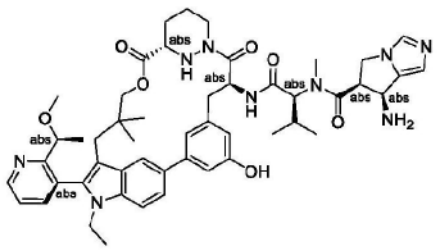
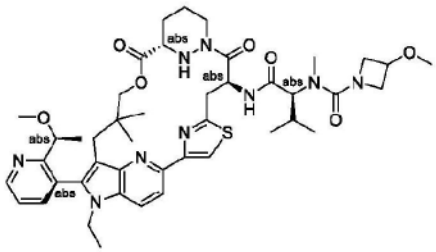
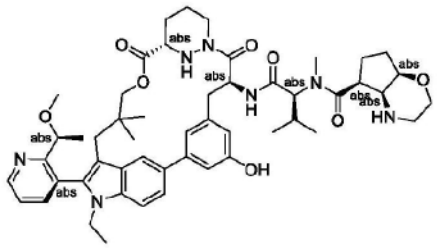
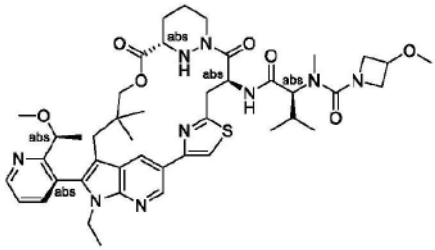
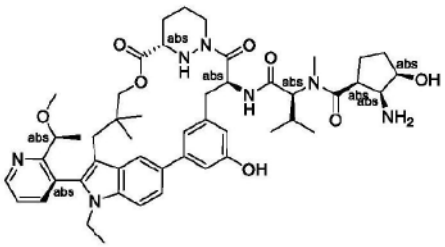
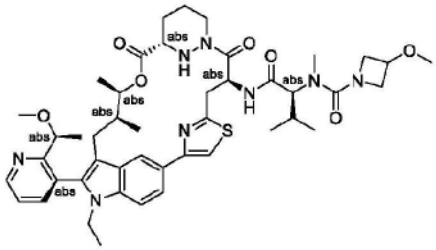
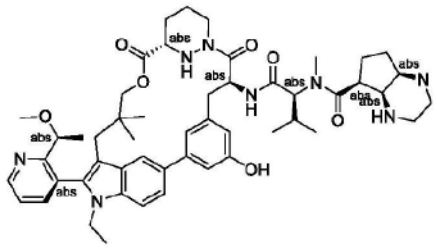
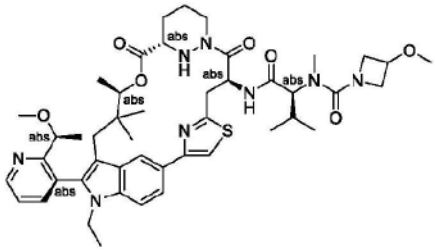
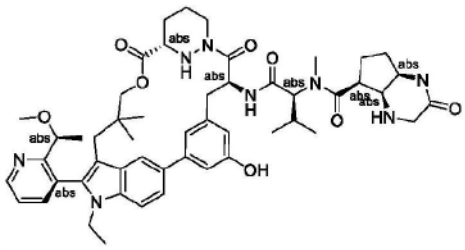
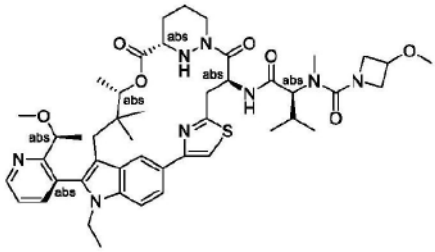
[0738]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AB 159		AB 247	
AB 160		AB 248	
AB 161		AB 249	
AB 162		AB 250	
AB 163		AB 251	

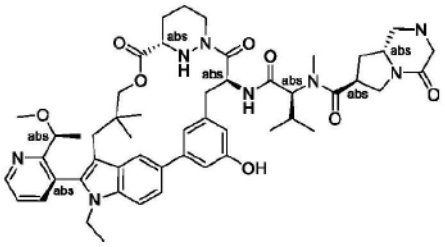
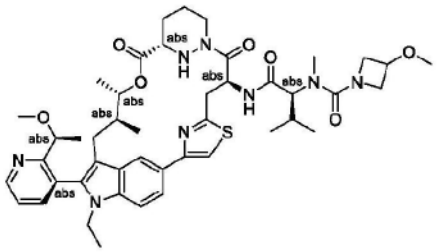
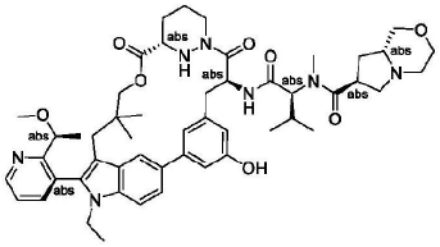
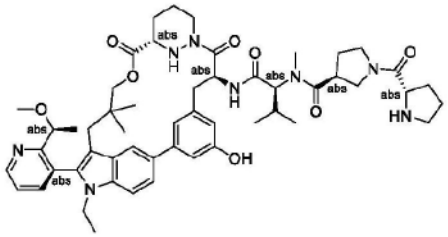
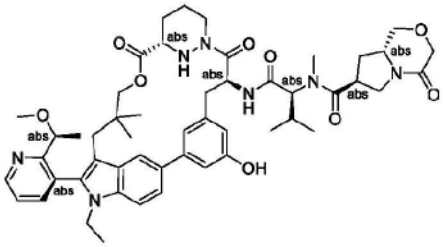
[0739]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AB 164		AB 252	
AB 165		AB 253	
AB 166		AB 254	
AB 167		AB 255	
AB 168		AB 256	

[0740]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AB 169		AB 257	
AB 170		AB 258	
AB 171		AB 259	
AB 172		AB 260	
AB 173		AB 261	

[0741]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
AB 174		AB 262	
AB 175		AB 263	
AB 176			

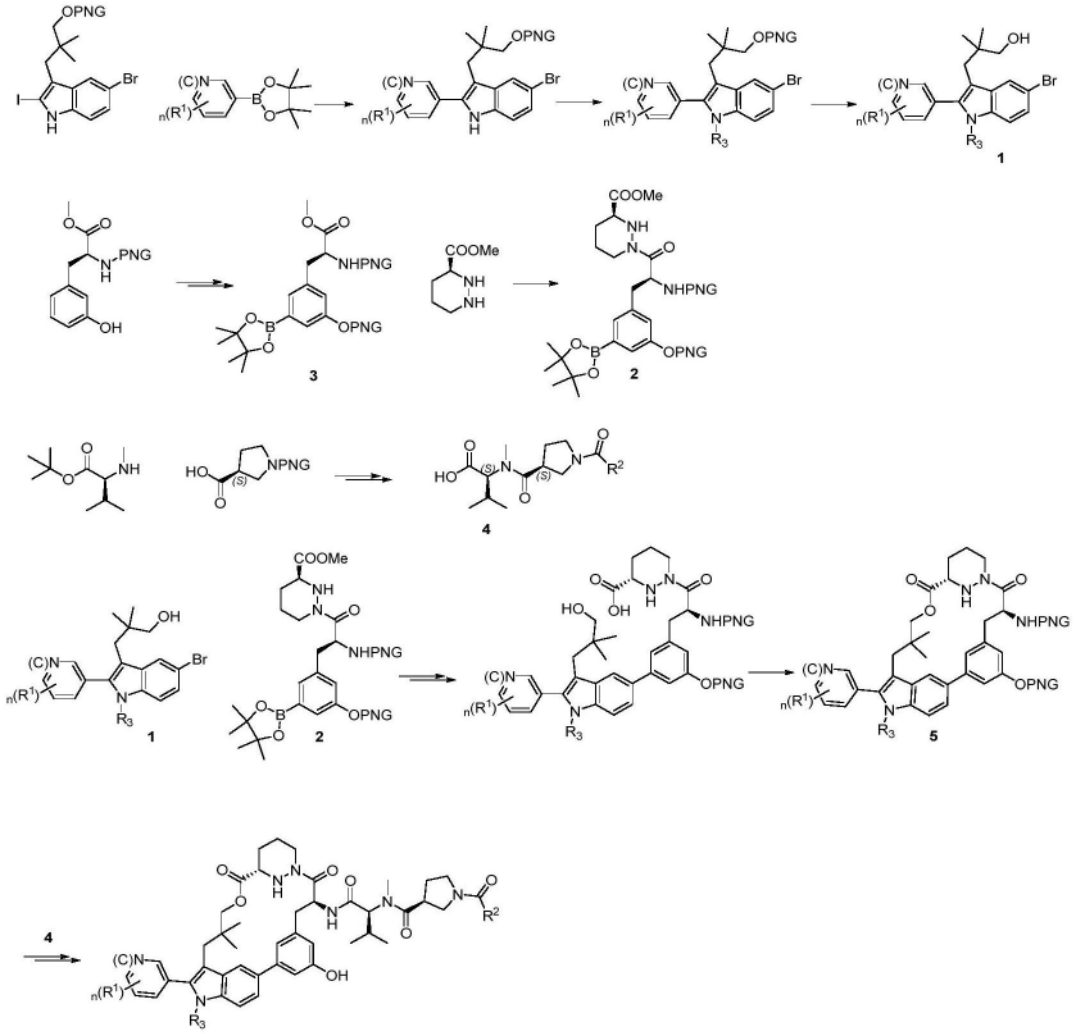
[0742] 应注意,一些化合物中的键以平直线或楔形线显示。在一些情况下,立体异构体的相对立体化学已确定;在一些情况下,绝对立体化学已确定。本发明考虑上表化合物的所有立体异构体。在特定实施方案中,考虑上表化合物的阻转异构体。

[0743] 本文所阐述的化合物可由市售起始材料制得或使用已知的有机、无机或酶促方法合成。

[0744] 本发明的化合物可以有机合成领域的技术人员熟知的多种方式制备。举例来说,本发明的化合物可使用以下方案和WO 2021/091956中所阐述的方法,以及合成有机化学技术中已知的合成方法或本领域技术人员所了解的关于所述方法的变化形式来合成。这些方法包括(但不限于)以下方案中所阐述或如WO 2021/091956中所阐述的那些方法。

[0745] 本文中表A1的化合物是使用本文所公开的方法制备,或使用本文所公开的方法结合本领域技术人员的知识制备。表A2的化合物可使用本文所公开的方法制备,或可使用本文所公开的方法结合本领域技术人员的知识制备。

[0746] 方案A1.大环酯的一般合成

[0747] 

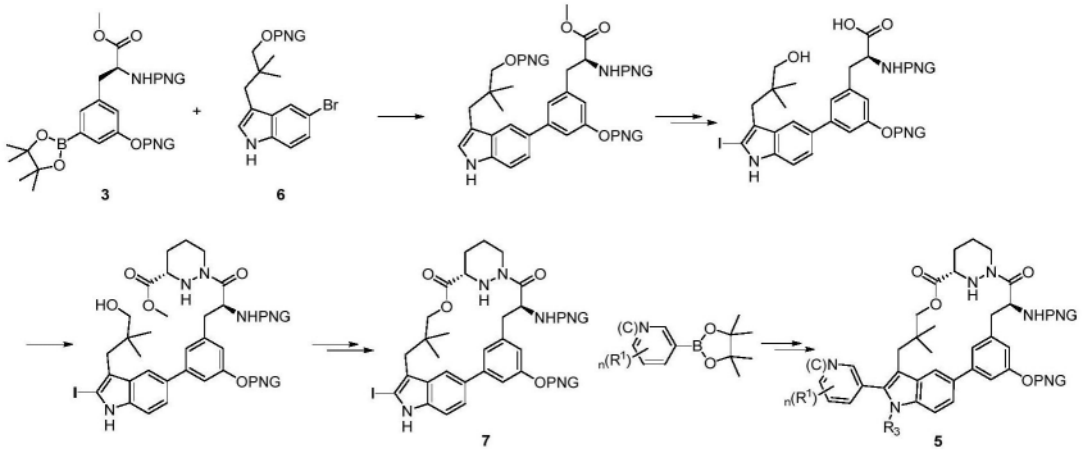
[0748] 方案A1中概述大环酯的一般合成。经适当取代的芳基吲哚中间体(1)可从经保护的3-(5-溴-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇和经适当取代的硼酸开始以三步制备,包括钯介导的偶联、烷基化和脱保护反应。

[0749] 氨基-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯-硼酸酯(2)可以三步制备,包括保护、铱催化剂介导的硼基化和与(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯偶联。

[0750] 经适当取代的乙酰基吡咯烷-3-羰基-N-甲基-L-缬氨酸(4)可通过使L-缬氨酸甲基酯与经保护的(S)-吡咯烷-3-甲酸偶联、接着脱保护、与经适当取代的羧酸偶联和水解步骤来制得。

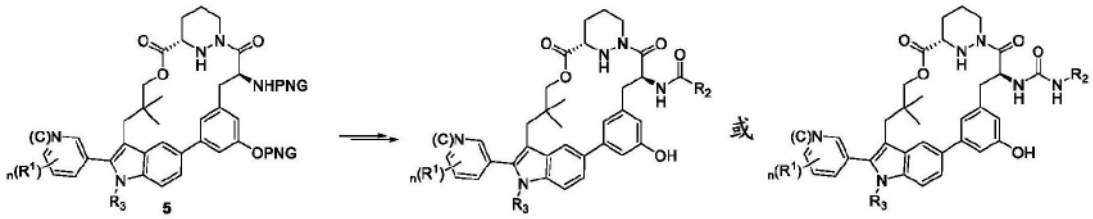
[0751] 最终的大环酯可通过以下制得:使氨基-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯-硼酸酯(2)与中间体(1)在Pd催化剂存在下偶联,接着进行水解和大环内酯化步骤,产生经适当保护的大环中间体(5)。脱保护并且与经适当取代的乙酰基吡咯烷-3-羰基-N-甲基-L-缬氨酸(4)偶联产生大环产物。需要额外脱保护或官能化步骤以产生最终化合物。例如,本领域技术人员将能够将式(AI)化合物的期望-B-L-W基团(其中B、L和W定义于本文中)装载至大环酯中,包括通过使用本文实施例部分中所示例的方法。

[0752] 方案A2.大环酯的替代性一般合成

[0753] 

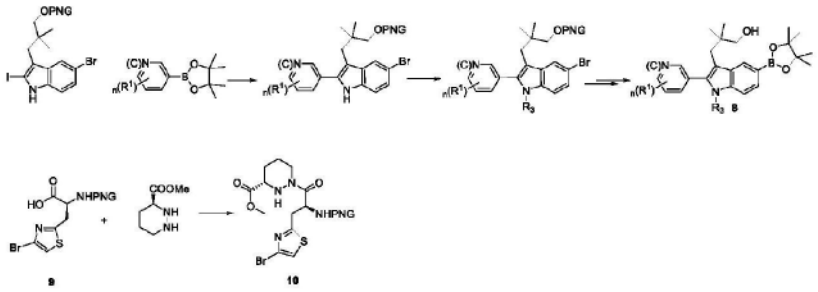
[0754] 或者,大环酯可如方案2中所阐述来制备。经适当保护的溴-吲哚基(6)可在Pd催化剂存在下与硼酸酯(3)偶联,接着进行碘化、脱保护和酯水解。随后与(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯偶联,接着进行水解和大环内酯化可产生碘中间体(7)。在Pd催化剂存在下与经适当取代的硼酸酯偶联并且进行烷基化可产生完全保护的大环(5)。需要额外脱保护或官能化步骤以产生最终化合物。例如,本领域技术人员将能够将式(AI)化合物的期望-B-L-W基团(其中B、L和W定义于本文中)装载至大环酯中,包括通过使用本文实施例部分中所示例的方法。

[0755] 方案A3.大环酯的一般合成

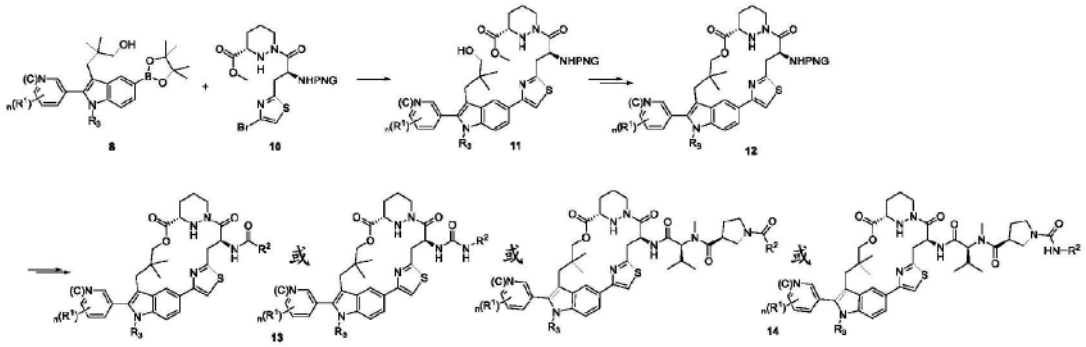
[0756] 

[0757] 或者,可使完全保护的大环(5)脱保护并且与经适当取代的偶联配偶体偶联并脱保护,产生大环产物。需要额外脱保护或官能化步骤以产生最终化合物。例如,本领域技术人员将能够将式(AI)化合物的期望-B-L-W基团(其中B、L和W定义于本文中)装载至大环酯中,包括通过使用本文实施例部分中所示例的方法。

[0758] 方案A4.大环酯的一般合成



[0759]



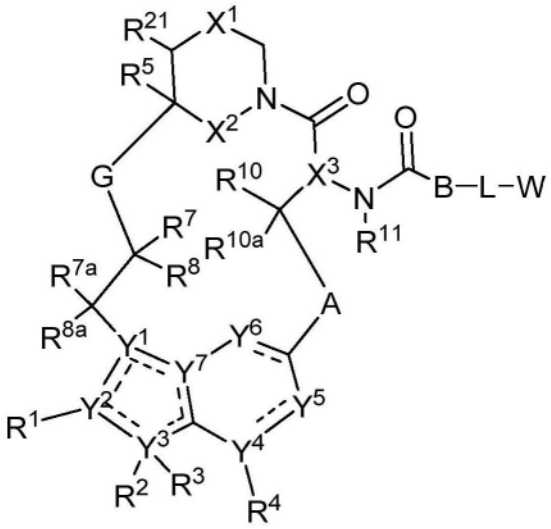
[0760] 方案A4中概述大环酯的替代性一般合成。经适当取代的吲哚基硼酸酯(8)可从经保护的3-(5-溴-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇和经适当取代的硼酸开始以四步制备,包括钯介导的偶联、烷基化、脱保护和钯介导的硼基化反应。

[0761] 氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(10)可经由使(S)-2-氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸(9)与(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯偶联来制备。

[0762] 最终的大环酯可通过以下制得:使氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(10)与经适当取代的吲哚基硼酸酯(8)在Pd催化剂存在下偶联,接着进行水解和大环内酯化步骤,产生经适当保护的大环中间体(11)。脱保护并且与经适当取代的羧酸(或其他偶联配偶体)或中间体4偶联可产生大环产物。可能需要额外脱保护或官能化步骤以产生最终化合物13或14。

[0763] 另外,本公开的化合物可使用下文实施例中所阐述的方法,以及合成有机化学技术中已知的合成方法或本领域技术人员所了解的关于所述方法的变化形式来合成。这些方法包括(但不限于)WO 2021/091956中所阐述的那些方法。例如,本领域技术人员将能够将式(AI)化合物的期望-B-L-W基团(其中B、L和W定义于本文中)装载至大环酯中,包括通过使用本文实施例部分中所示例的方法。

[0764] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是具有式BI结构的化合物或其药学上可接受的盐:

[0765] 

式 BI

[0766] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键;

[0767] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基;

[0768] B不存在;为-CH(R^9)-;>C=$CR^9R^{9'}$;或>$CR^9R^{9'}$,其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[0769] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基;任选地被取代的C_1-C_4亚烯基;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;-C(O)O-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;-C(O)NH-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;或3元至8元亚杂芳基;

[0770] L不存在或为接头;

[0771] W为交联基团,其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮、卤乙酰基或炔基砜;

[0772] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或$S(O)_n$;

[0773] X^2为O或NH;

[0774] X^3为N或CH;

[0775] n为0、1或2;

[0776] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)$N(R')_2$、S(O)R'、$S(O)_2$R'或$S(O)_2N(R')_2$;

[0777] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[0778] Y^1为C、CH或N;

[0779] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N;

[0780] Y^5为CH、CH_2或N;

[0781] Y^6为C(O)、CH、CH_2或N;

[0782] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基,或

[0783] R^1和R^2与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0784] R^2不存在,为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[0785] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0786] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[0787] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[0788] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[0789] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0790] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0791] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0792] R^{7a}和R^{8a}独立地为氢、卤基、任选地被取代的C_1-C_3烷基,或与它们所连接的碳组合形成羰基;

[0793] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0794] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0795] R^9为H、F、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基,或

[0796] R^9和L与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0797] $R^{9'}$为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;或

[0798] R^9和$R^{9'}$与它们所连接的原子组合形成3元至6元环烷基或3元至6元杂环烷基;

[0799] R^{10}为氢、卤基、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;

[0800] R^{10a}为氢或卤基;

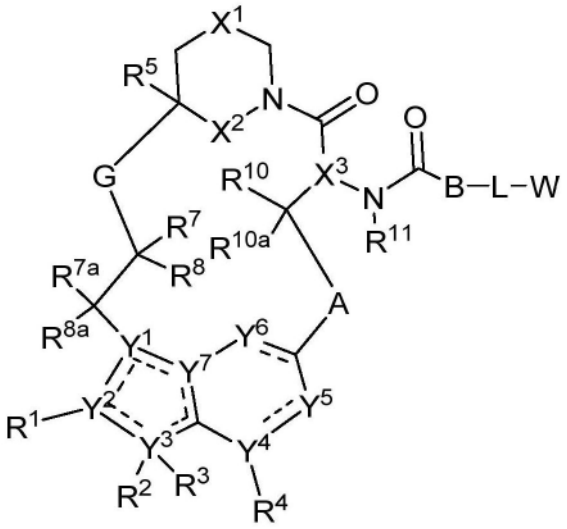
[0801] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基;并且

[0802] R^{21}为氢或C_1-C_3烷基(例如甲基)。

[0803] 在式BI的一些实施方案中,R^9为H、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基。

[0804] 在式BI的一些实施方案中,R^{21}为氢。

[0805] 在一些实施方案中,本文提供了具有式BIa结构的化合物或其药学上可接受的盐:

[0806] 

式 BIa

[0807] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键;

[0808] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基;

[0809] B为-CH(R^9)-或>C=C$R^9R^{9'}$,其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[0810] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基;任选地被取代的C_1-C_4亚烯基;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;-C(O)O-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;-C(O)NH-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;或3元至8元亚杂芳基;

[0811] L不存在或为接头;

[0812] W为交联基团,其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮、卤乙酰基或炔基砜;

[0813] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或S(O)$_n$;

[0814] X^2为O或NH;

[0815] X^3为N或CH;

[0816] n为0、1或2;

[0817] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、S(O)$_2$R'或S(O)$_2$N(R')$_2$;

[0818] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[0819] Y^1为C、CH或N;

[0820] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N;

[0821] Y^5为CH、CH_2或N;

[0822] Y^6为C(O)、CH、CH_2或N;

[0823] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基,或

[0824] R^1和R^2与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0825] R^2不存在,为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[0826] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0827] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[0828] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[0829] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[0830] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0831] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0832] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0833] R^{7a}和R^{8a}独立地为氢、卤基、任选地被取代的C_1-C_3烷基,或与它们所连接的碳组合形成羰基;

[0834] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0835] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0836] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基,或

[0837] R^9和L与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

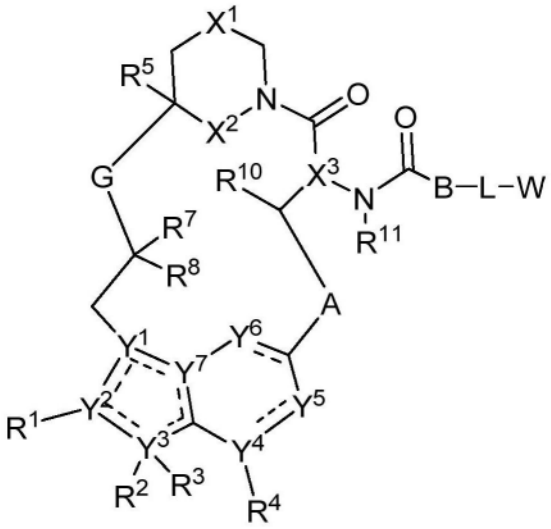
[0838] $R^{9'}$为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[0839] R^{10}为氢、卤基、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;

[0840] R^{10a}为氢或卤基;并且

[0841] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基。

[0842] 在一些实施方案中,本公开提供了结构式BIb的化合物或其药学上可接受的盐:

[0843] 

式 BIb

[0844] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键;

[0845] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[0846] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[0847] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基;任选地被取代的C_1-C_4亚烯基;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;-C(O)O-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;-C(O)NH-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;或3元至8元亚杂芳基;

[0848] L不存在或为接头;

[0849] W为交联基团,其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮、卤乙酰基或炔基砜;

[0850] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或$S(O)_n$;

[0851] X^2为O或NH;

[0852] X^3为N或CH;

[0853] n为0、1或2;

[0854] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、$S(O)_2$R'或$S(O)_2$N(R')$_2$;

[0855] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[0856] Y^1为C、CH或N;

[0857] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N;

[0858] Y^5和Y^6独立地为CH或N;

[0859] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[0860] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的3

元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[0861] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0862] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[0863] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[0864] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[0865] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0866] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0867] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0868] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0869] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

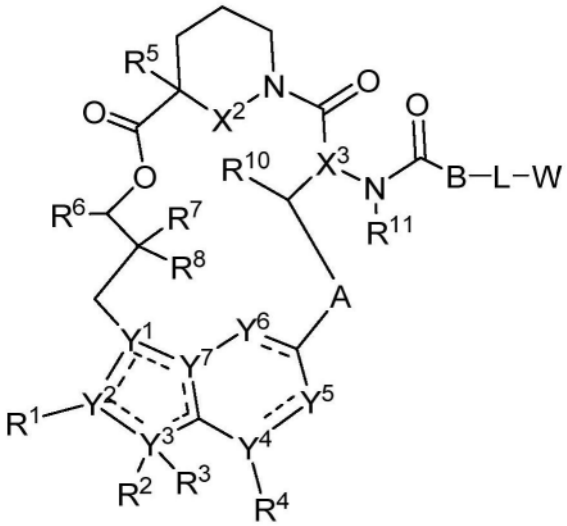
[0870] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0871] R^{10}为氢、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;并且

[0872] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基。

[0873] 在式BI和其子式的一些实施方案中,G为任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基。

[0874] 在一些实施方案中,提供了具有式BIc结构的化合物或其药学上可接受的盐:

[0875] 

式 BIc

[0876] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键;

[0877] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[0878] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[0879] L不存在或为接头;

[0880] W为交联基团,其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜;

[0881] X^2为O或NH;

[0882] X^3为N或CH;

[0883] n为0、1或2;

[0884] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、S(O)$_2$R'或S(O)$_2$N(R')$_2$;

[0885] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[0886] Y^1为C、CH或N;

[0887] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N;

[0888] Y^5和Y^6独立地为CH或N;

[0889] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[0890] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[0891] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0892] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[0893] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[0894] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[0895] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0896] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0897] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0898] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0899] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0900] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

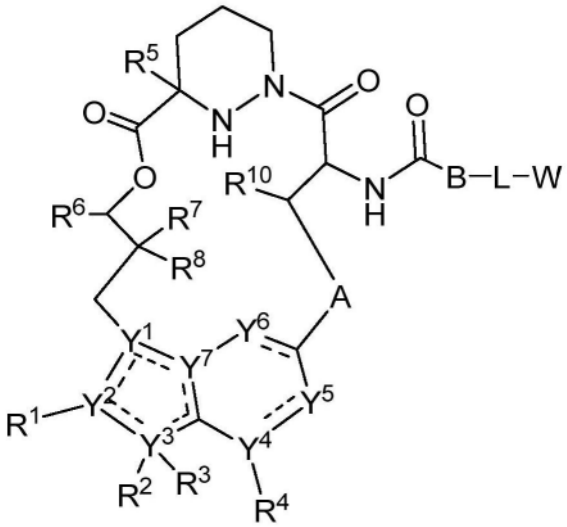
[0901] R^{10}为氢、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;并且

[0902] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基。

[0903] 在式BI和其子式的一些实施方案中,X^2为NH。在式BI和其子式的一些实施方案中,X^3为CH。在式BI和其子式的一些实施方案中,R^{11}为氢。在式BI和其子式的一些实施方案中,R^{11}为C_1-C_3烷基。在式BI和其子式的一些实施方案中,R^{11}为甲基。

[0904] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式BId的结构,或其药学上可接受的盐:

[0905]



式 BId

[0906] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键;

[0907] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[0908] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[0909] L不存在或为接头;

[0910] W为交联基团,其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜;

[0911] n为0、1或2;

[0912] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、S(O)$_2$R'或S(O)$_2$N(R')$_2$;

[0913] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[0914] Y^1为C、CH或N;

[0915] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N;

[0916] Y^5和Y^6独立地为CH或N;

[0917] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[0918] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[0919] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0920] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[0921] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[0922] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[0923] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0924] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0925] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0926] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地

被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0927] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

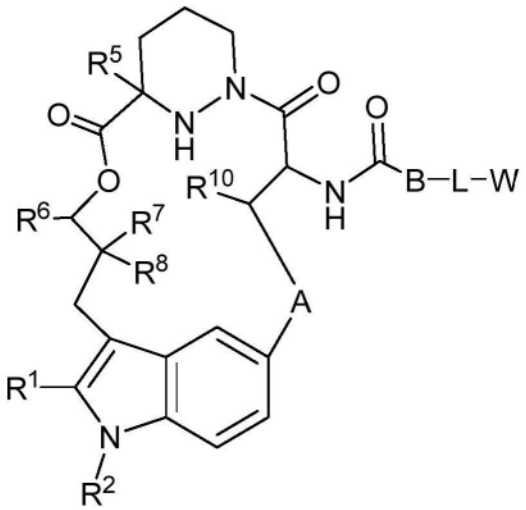
[0928] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;并且

[0929] R^{10}为氢、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基。

[0930] 在式BI和其子式的一些实施方案中,X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基。在一些实施方案中,X^1为亚甲基。在式BI和其子式的一些实施方案中,X^1为被C_1-C_6烷基或卤素取代的亚甲基。在一些实施方案中,X^1为-CH(Br)-。在一些实施方案中,X^1为-CH(CH_3)-。在式BI和其子式的一些实施方案中,R^5为氢。在式BI和其子式的一些实施方案中,R^5为任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,R^5为甲基。在式BI和其子式的一些实施方案中,Y^4为C。在式BI和其子式的一些实施方案中,R^4为氢。在式BI和其子式的一些实施方案中,Y^5为CH。在式BI和其子式的一些实施方案中,Y^6为CH。在式BI和其子式的一些实施方案中,Y^1为C。在式BI和其子式的一些实施方案中,Y^2为C。在式BI和其子式的一些实施方案中,Y^3为N。在式BI和其子式的一些实施方案中,R^3不存在。在式BI和其子式的一些实施方案中,Y^7为C。

[0931] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式BIe的结构,或其药学上可接受的盐:

[0932]



式 BIe

[0933] 其中A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[0934] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[0935] L不存在或为接头;

[0936] W为交联基团,其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜;

[0937] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、

任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[0938] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[0939] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[0940] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[0941] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[0942] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0943] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[0944] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0945] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

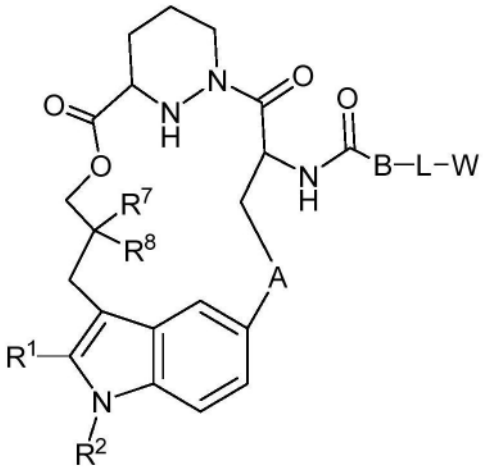
[0946] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[0947] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;并且

[0948] R^{10}为氢、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基。

[0949] 在式BI和其子式的一些实施方案中,R^6为氢。在一些实施方案中,R^2为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至6元杂环烷基。在一些实施方案中,R^2为任选地被取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R_2为氟烷基。在一些实施方案中,R^2为乙基。在一些实施方案中,R_2为-CH_2CF_3。在一些实施方案中,R_2为C_2-C_6炔基。在一些实施方案中,R_2为-CHC≡CH。在一些实施方案中,R_2为-CH_2C≡CCH_3。在一些实施方案中,R^7为任选地被取代的C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^7为C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^8为任选地被取代的C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^8为C_1-C_3烷基。

[0950] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式BIf的结构,或其药学上可接受的盐:

[0951] 

式 BIf

[0952] 其中A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[0953] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[0954] L不存在或为接头;

[0955] W为交联基团,其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜;

[0956] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

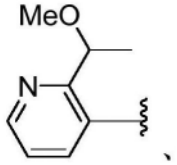
[0957] R^2为C_1-C_6烷基或3元至6元环烷基;

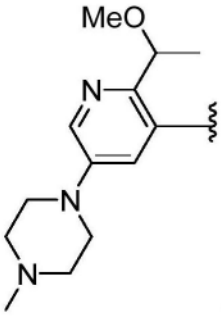
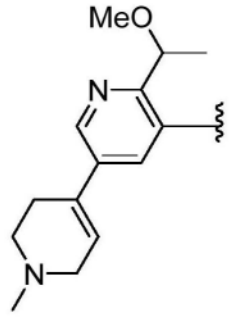
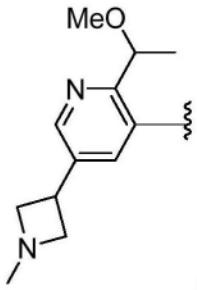
[0958] R^7为C_1-C_3烷基;

[0959] R^8为C_1-C_3烷基;并且

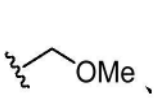
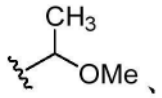
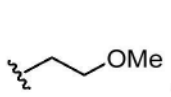
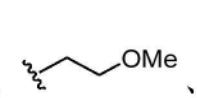
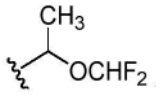
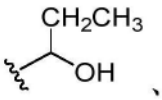
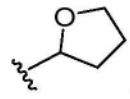
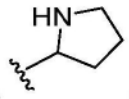
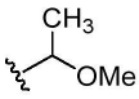
[0960] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基。

[0961] 在式BI和其子式的一些实施方案中,R^1为任选地被取代的6元至10元芳基、任选地被取代的3元至6元环烯基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。在一些实施方案中,R^1为任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的6元环烯基或任选地被取代的6元杂芳基。

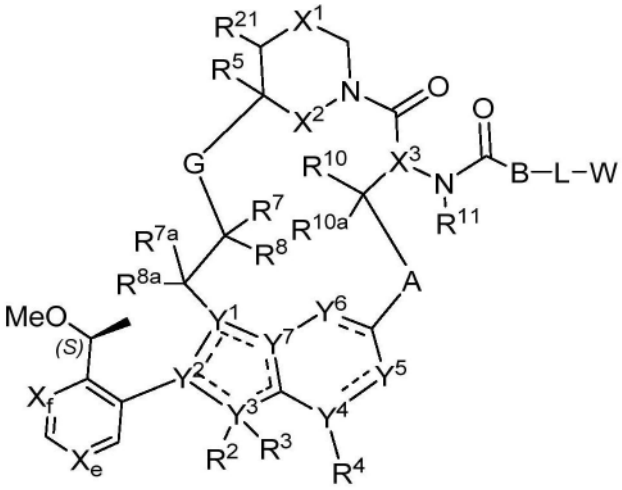
[0962] 在式BI和其子式的一些实施方案中,R_1为  、




在式BI和其子式的一些实施方案中，

R^{12}为任选地被取代的C_1-C_6杂烷基。在一些实施方案中，R^{12}为









在一些实施方案中，R^{12}为

。

[0963] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂具有式BVI的结构，或其药学上可接受的盐：

[0964]


式BVI

[0965] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键；

[0966] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-，其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基(例如苯基或苯酚)；或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基；

[0967] B不存在；为-CH(R^9)-；>C=$CR^9R^{9'}$；或>$CR^9R^{9'}$，其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基；或5元至6元亚杂芳基；

[0968] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基；任选地被取代的C_1-C_4亚烯基；任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基；-C(O)O-CH(R^6)-，其中C结合至-C(R^7R^8)-；-C(O)NH-CH(R^6)-，其中C结合至-C(R^7R^8)-；任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基；或3元至8元亚杂芳基；

[0969] L不存在或为接头；

[0970] W为交联基团，其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮、卤乙酰基或炔基砜；

[0971] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或$S(O)_n$；

[0972] X^2为O或NH；

[0973] X^3为N或CH；

[0974] n为0、1或2；

[0975] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、$C(O)N(R')_2$、S(O)R'、$S(O)_2R'$或$S(O)_2N(R')_2$；

[0976] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基；

[0977] Y^1为C、CH或N；

[0978] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N；

[0979] Y^5为CH、CH_2或N；

[0980] Y^6为C(O)、CH、CH_2或N；

[0981] R^2不存在，为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基；R^3不存在，或

[0982] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基；

[0983] R^4不存在，为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基；

[0984] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基；

[0985] R^6为氢或甲基；R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基，或

[0986] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基；

[0987] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基，或

[0988] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成$C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基；

[0989] R^{7a}和R^{8a}独立地为氢、卤基、任选地被取代的C_1-C_3烷基，或与它们所连接的碳组合形成羰基；

[0990] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基；$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基，或

[0991] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基；

[0992] R^9为H、F、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基；或

[0993] R^9和L与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基；

[0994] $R^{9'}$为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;或

[0995] R^9和$R^{9'}$与它们所连接的原子组合形成3元至6元环烷基或3元至6元杂环烷基;

[0996] R^{10}为氢、卤基、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;

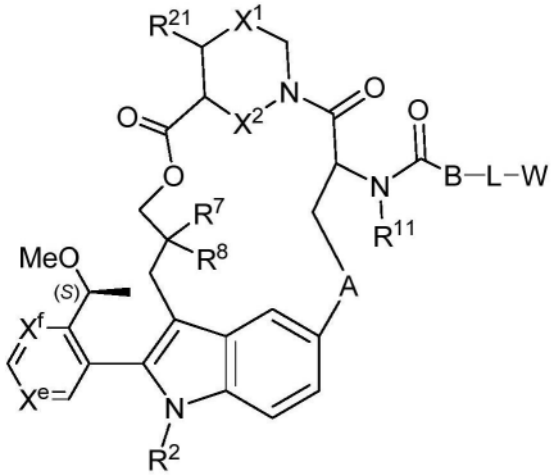
[0997] R^{10a}为氢或卤基;

[0998] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基;

[0999] R^{21}为氢或C_1-C_3烷基(例如甲基);并且

[1000] X^e和X^f独立地为N或CH。

[1001] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式BVIa的结构,或其药学上可接受的盐:

[1002] 

式 BVIa

[1003] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的6元亚芳基(例如苯基或苯酚)或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[1004] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[1005] L不存在或为接头;

[1006] W为交联基团,其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜;

[1007] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或$S(O)_n$;

[1008] X^2为O或NH;

[1009] n为0、1或2;

[1010] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、$S(O)_2$R'或$S(O)_2$N(R')$_2$;

[1011] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[1012] R^2为C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基或3元至6元环烷基;

[1013] R^7为C_1-C_3烷基;

[1014] R^8为C_1-C_3烷基;并且

[1015] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

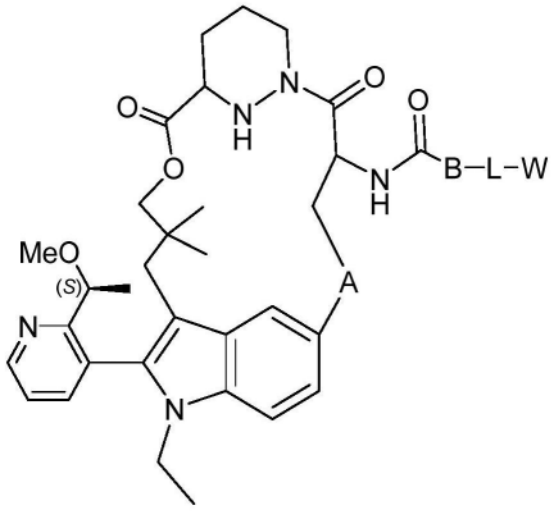
[1016] X^e和X^f独立地为N或CH;

[1017] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基;并且

[1018] R^{21}为氢或C_1-C_3烷基。

[1019] 在式BI和其子式的一些实施方案中,X^e为N并且X^f为CH。在一些实施方案中,X^e为CH并且X^f为N。

[1020] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式BVIb的结构,或其药学上可接受的盐:

[1021] 

式 BVIb

[1022] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的6元亚芳基(例如苯基或苯酚)或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[1023] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

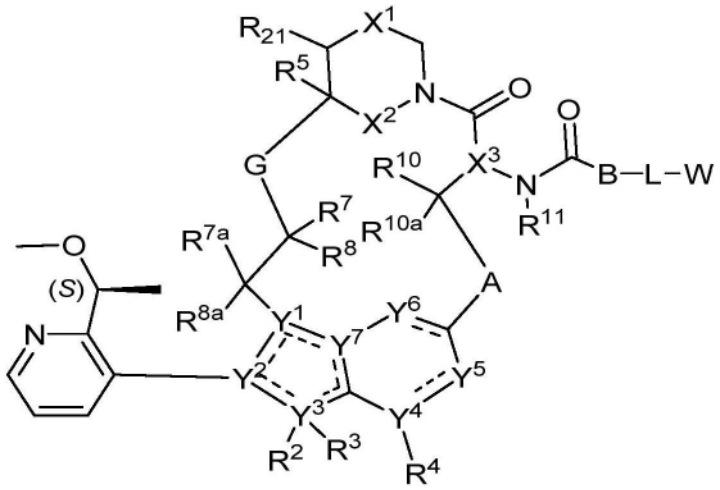
[1024] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1025] L不存在或为接头;并且

[1026] W为交联基团,其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜。

[1027] 在式BI或其子式的一些实施方案中,A为任选地被取代的6元亚芳基。

[1028] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式BVIc的结构,或其药学上可接受的盐:

[1029] 

式 BVIc

[1030] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键；

[1031] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-，其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基(例如苯基或苯酚)；或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基；

[1032] B不存在；为-CH(R^9)-；>C=$CR^9R^{9'}$；或>$CR^9R^{9'}$，其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基；或5元至6元亚杂芳基；

[1033] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基；任选地被取代的C_1-C_4亚烯基；任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基；-C(O)O-CH(R^6)-，其中C结合至-C(R^7R^8)-；-C(O)NH-CH(R^6)-，其中C结合至-C(R^7R^8)-；任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基；或3元至8元亚杂芳基；

[1034] L不存在或为接头；

[1035] W为交联基团，其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮、卤乙酰基或炔基砜；

[1036] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或$S(O)_n$；

[1037] X^2为O或NH；

[1038] X^3为N或CH；

[1039] n为0、1或2；

[1040] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、$S(O)_2$R'或$S(O)_2$N(R')$_2$；

[1041] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基；

[1042] Y^1为C、CH或N；

[1043] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N；

[1044] Y^5为CH、CH_2或N；

[1045] Y^6为C(O)、CH、CH_2或N；

[1046] R^2不存在，为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基；R^3不存在，或

[1047] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1048] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[1049] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[1050] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[1051] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1052] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1053] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1054] R^{7a}和R^{8a}独立地为氢、卤基、任选地被取代的C_1-C_3烷基,或与它们所连接的碳组合形成羰基;

[1055] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1056] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1057] R^9为H、F、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;或

[1058] R^9和L与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1059] $R^{9'}$为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;或

[1060] R^9和$R^{9'}$与它们所连接的原子组合形成3元至6元环烷基或3元至6元杂环烷基;

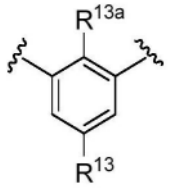
[1061] R^{10}为氢、卤基、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;

[1062] R^{10a}为氢或卤基;

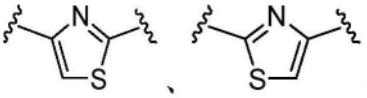
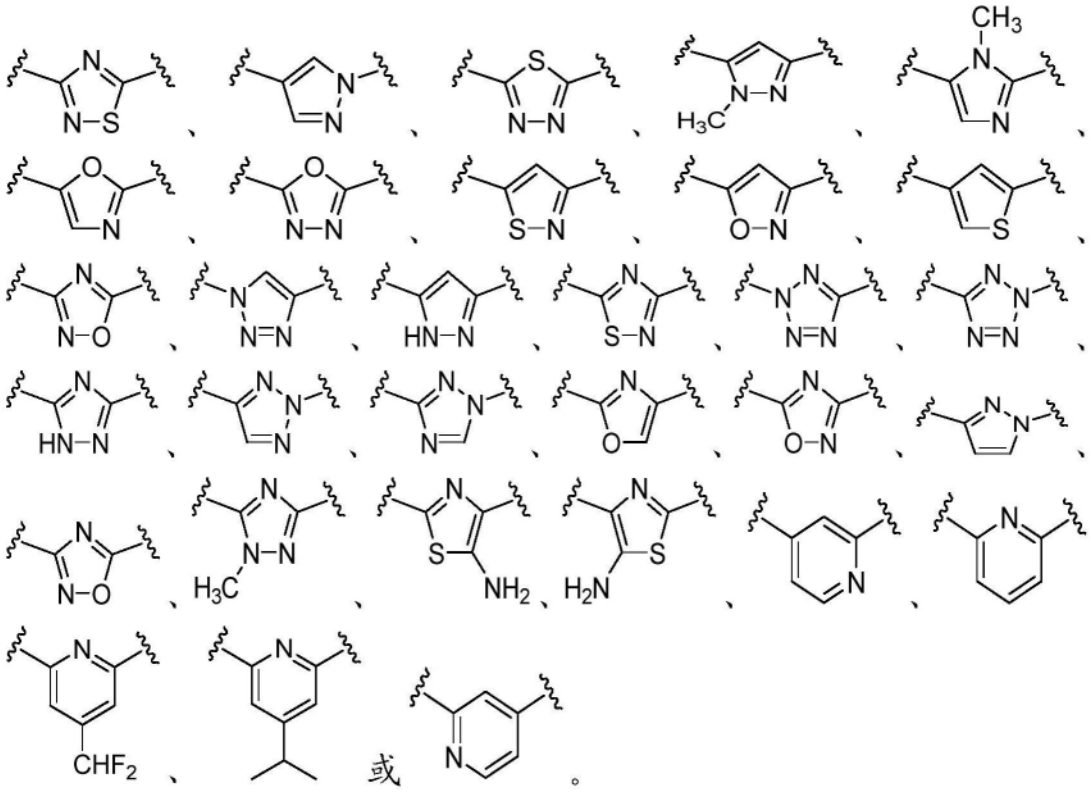
[1063] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基;并且

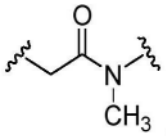
[1064] R^{21}为氢或C_1-C_3烷基(例如甲基)。

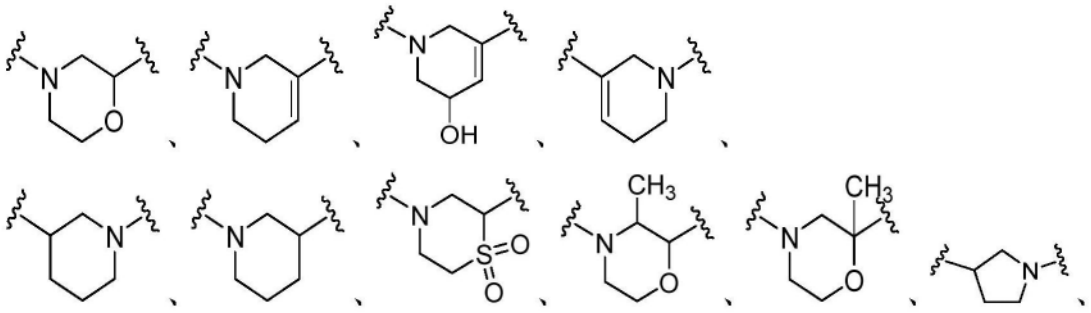
[1065] 在式BI和其子式的一些实施方案中,A具有如下结构:

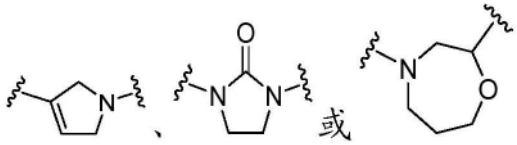
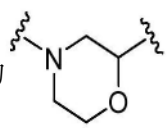
[1066] 

[1067] 其中R^{13}为氢、卤基、羟基、氨基、任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_6杂烷基;并且R^{13a}为氢或卤基。在一些实施方案中,R^{13}为氢。在一些实施方案中,R^{13}和R^{13a}各自为氢。在一些实施方案中,R^{13}为羟基、甲基、氟或二氟甲基。

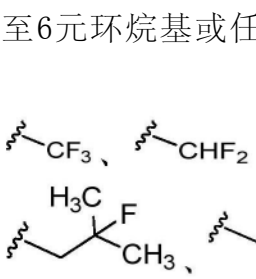
[1068] 在式BI和其子式的一些实施方案中,A为任选地被取代的5元至6元亚杂芳基。在一些实施方案中,A为:  、、  或。

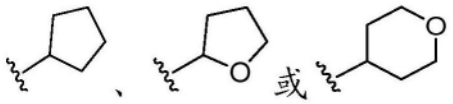
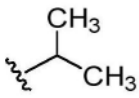
[1069] 在式BI和其子式的一些实施方案中,A为任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基。在一些实施方案中,A为:  。在式BI和其子式的一些实施方案中,A为任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基。在一些实施方案中,A为:

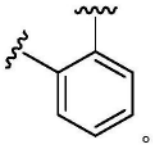


[1070]  。在一些实施方案中,A为  。

[1071] 在式BI和其子式的一些实施方案中,B为-CHR^9-。在式BI和其子式的一些实施方案中,R^9为H、F、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元

至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基。在一些实施方案中，R^9为： 

[1072]  。在一些实施方案中，R^9为：  。在一些实施方案中，R^9为H、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基。

[1073] 在式BI和其子式的一些实施方案中，B为任选地被取代的6元亚芳基。在一些实施方案中，B为6元亚芳基。在一些实施方案中，B为：  。

[1074] 在式BI和其子式的一些实施方案中，R^7为甲基。

[1075] 在式BI和其子式的一些实施方案中，R^8为甲基。

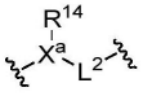
[1076] 在式BI和其子式的一些实施方案中，R^{21}为氢。

[1077] 在式BI和其子式的一些实施方案中，接头为式BII的结构：

[1078] A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-(D^1)-$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-A^2

[1079] 式BII

[1080] 其中A^1为接头与B之间的键；A^2为W与接头之间的键；B^1、B^2、B^3和B^4各自独立地选自任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、任选地被取代的C_1-C_3亚杂烷基、O、S和NR^N；R^N为氢、任选地被取代的C_{1-4}烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的C_1-C_7杂烷基；C^1和C^2各自独立地选自羰基、硫羰基、磺酰基或磷酰基；f、g、h、i、j和k各自独立地为0或1；并且D^1为任选地被取代的C_1-C_{10}亚烷基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚烯基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚炔基、任选地被取代的3元至14元亚杂环烷基、任选地被取代的5元至10元亚杂芳基、任选地被取代的3元至8元亚环烷基、任选地被取代的6元至10元亚芳基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚聚乙二醇或任选地被取代的C_1-C_{10}亚杂烷基，或将A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-连接至-$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-A^2的化学键。在一些实施方案中，接头是非环状接头。在一些实施方案中，接头具有式BIIa的结构：

[1081] 

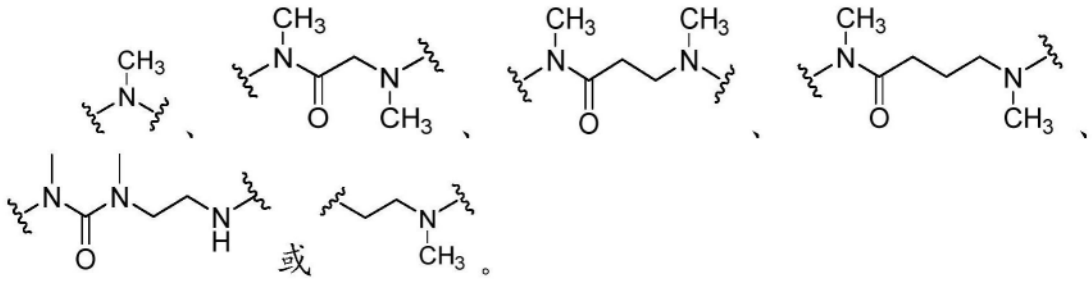
式 BIIa

[1082] 其中X^a不存在或为N；

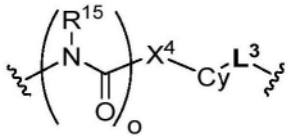
[1083] R^{14}不存在，为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基；并且

[1084] L^2不存在，为-SO_2-、任选地被取代的C_1-C_4亚烷基或任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷

基,其中存在X^a、R^{14}或L^2中的至少一者。在一些实施方案中,接头具有以下结构:

[1085] 

[1086] 在式BI和其子式的一些实施方案中,接头是环状部分或包含环状部分。在一些实施方案中,接头具有式BIIb的结构:

[1087] 

式 BIIb

[1088] 其中o为0或1;

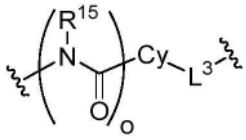
[1089] R^{15}为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的3元至8元亚环烷基或任选地被取代的3元至8元亚杂环烷基;

[1090] X^4不存在,为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基、O、NCH_3或任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;

[1091] Cy为任选地被取代的3元至8元亚环烷基、任选地被取代的3元至8元亚杂环烷基、任选地被取代的6元至10元亚芳基或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基;并且

[1092] L^3不存在,为-SO_2-、任选地被取代的C_1-C_4亚烷基或任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基。

[1093] 在式BI和其子式的一些实施方案中,接头具有式BIIb-1的结构:

[1094] 

式 BIIb-1

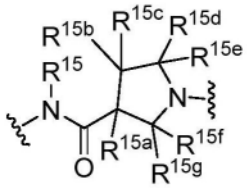
[1095] 其中o为0或1;

[1096] R^{15}为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的3元至8元亚环烷基或任选地被取代的3元至8元亚杂环烷基;

[1097] Cy为任选地被取代的3元至8元亚环烷基、任选地被取代的3元至8元亚杂环烷基、任选地被取代的6元至10元亚芳基或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基;并且

[1098] L^3不存在,为-SO_2-、任选地被取代的C_1-C_4亚烷基或任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基。

[1099] 在式BI和其子式的一些实施方案中,接头具有式BIIc的结构:

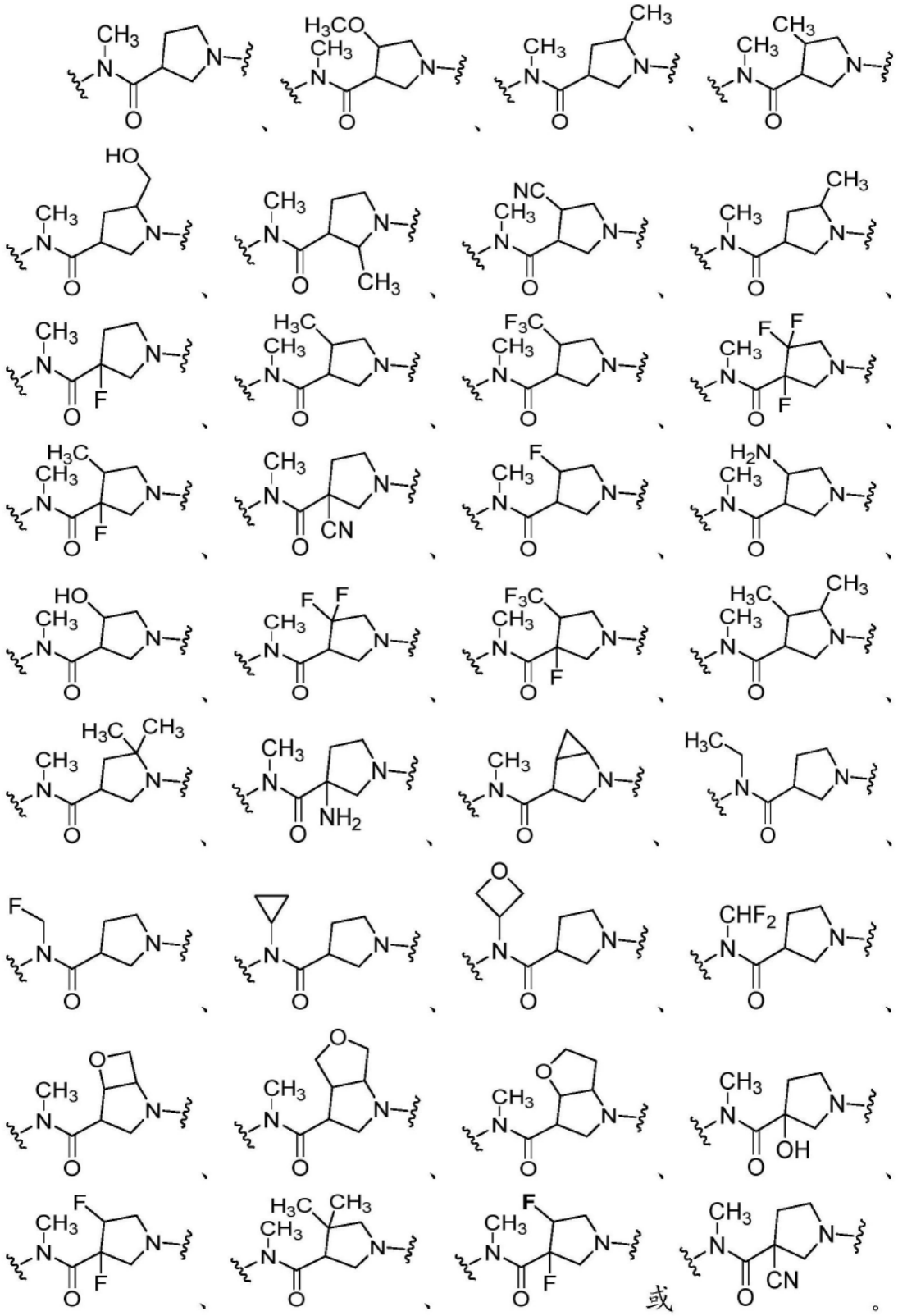
[1100] 

式 BIIc

[1101] 其中R^{15}为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的3元至8元亚环烷基或任选地被取代的3元至8元亚杂环烷基;并且

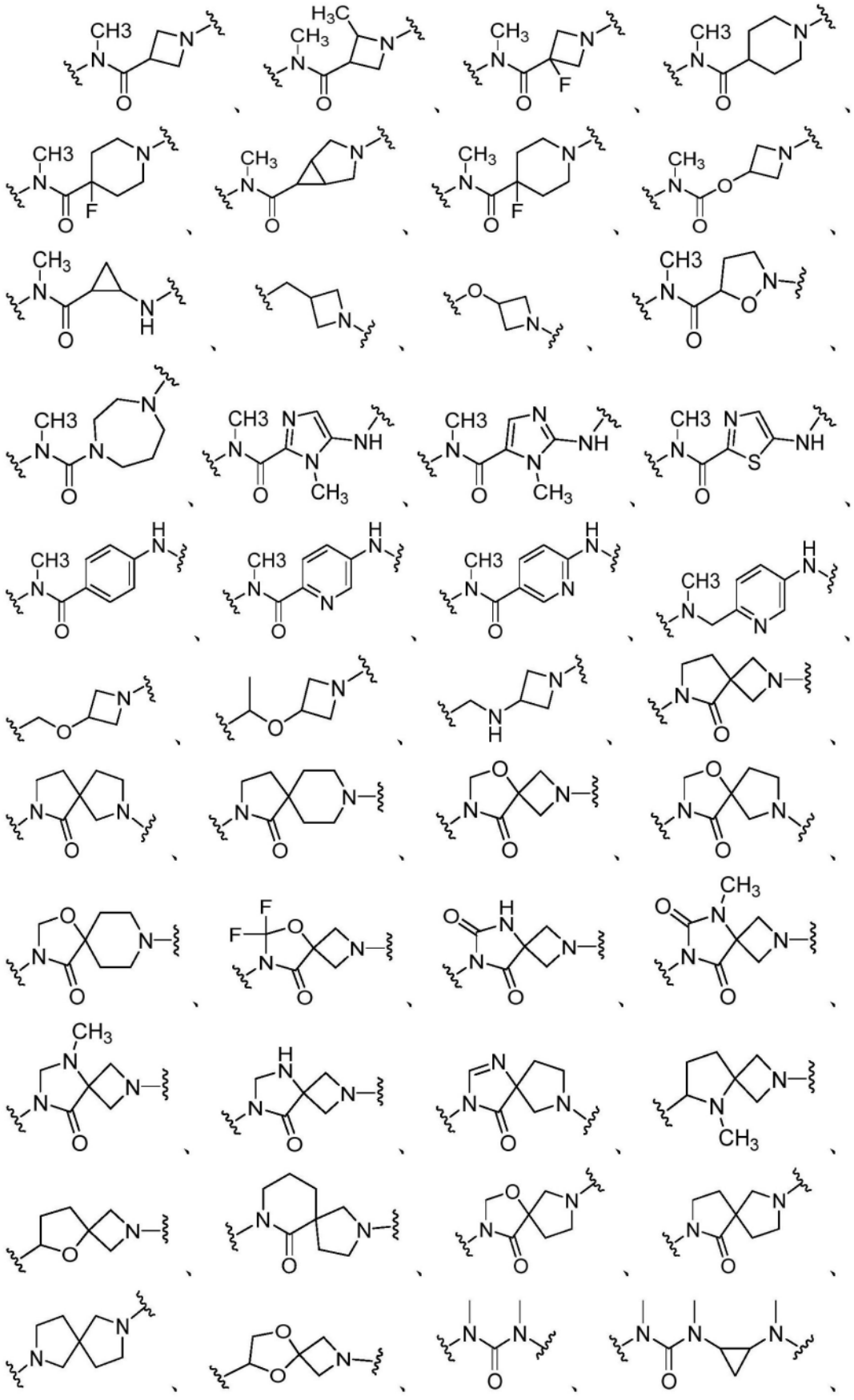
[1102] R^{15a}、R^{15b}、R^{15c}、R^{15d}、R^{15e}、R^{15f}和R^{15g}独立地为氢、卤基、羟基、氰基、氨基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6烷氧基,或R^{15b}和R^{15d}与它们所连接的碳组合形成任选地被取代的3元至8元亚环烷基或任选地被取代的3元至8元亚杂环烷基。

[1103] 在式BI和其子式的一些实施方案中,接头具有以下结构:

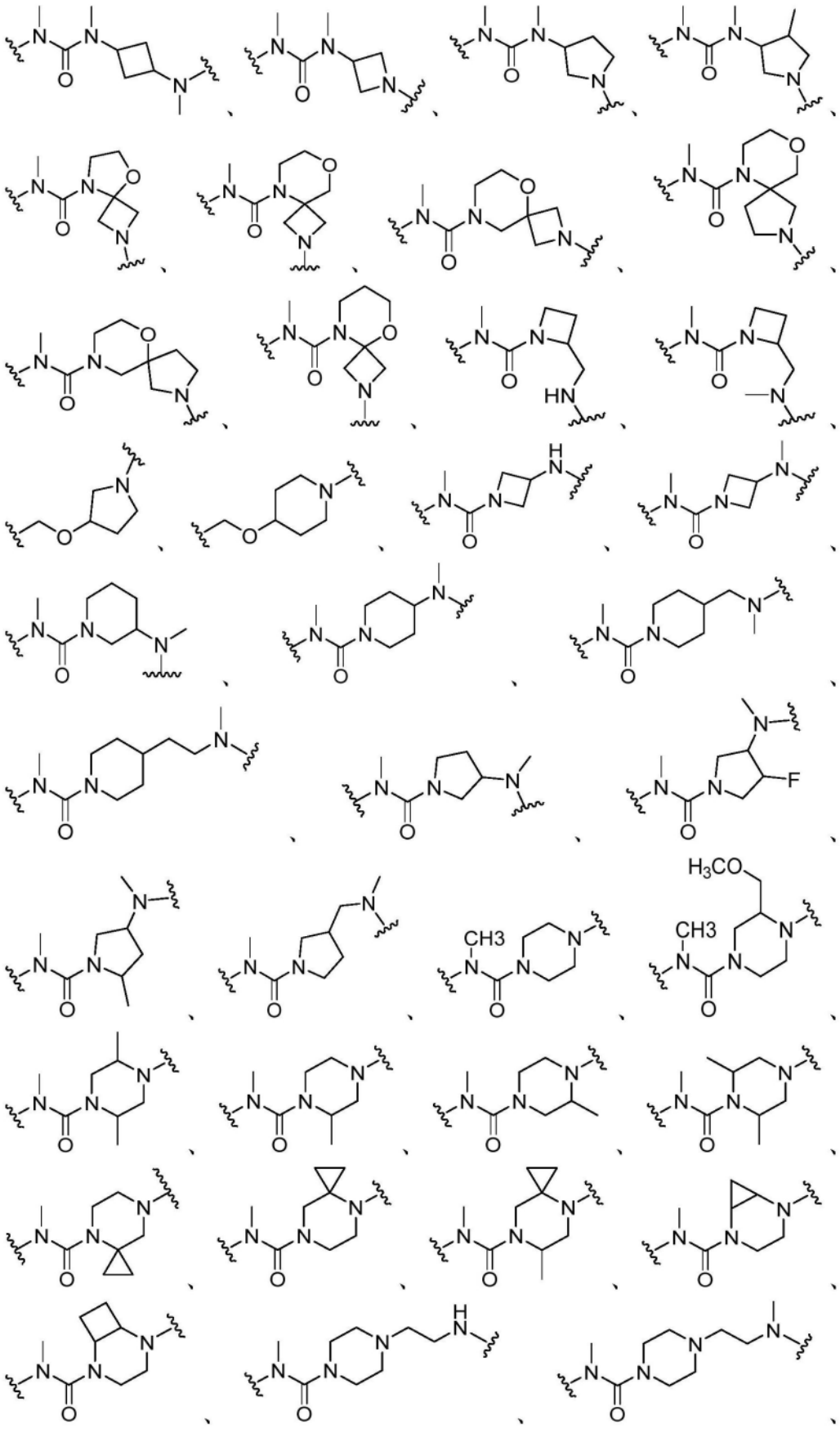
[1104] 

[1105] 在式BI和其子式的一些实施方案中,接头具有以下结构:

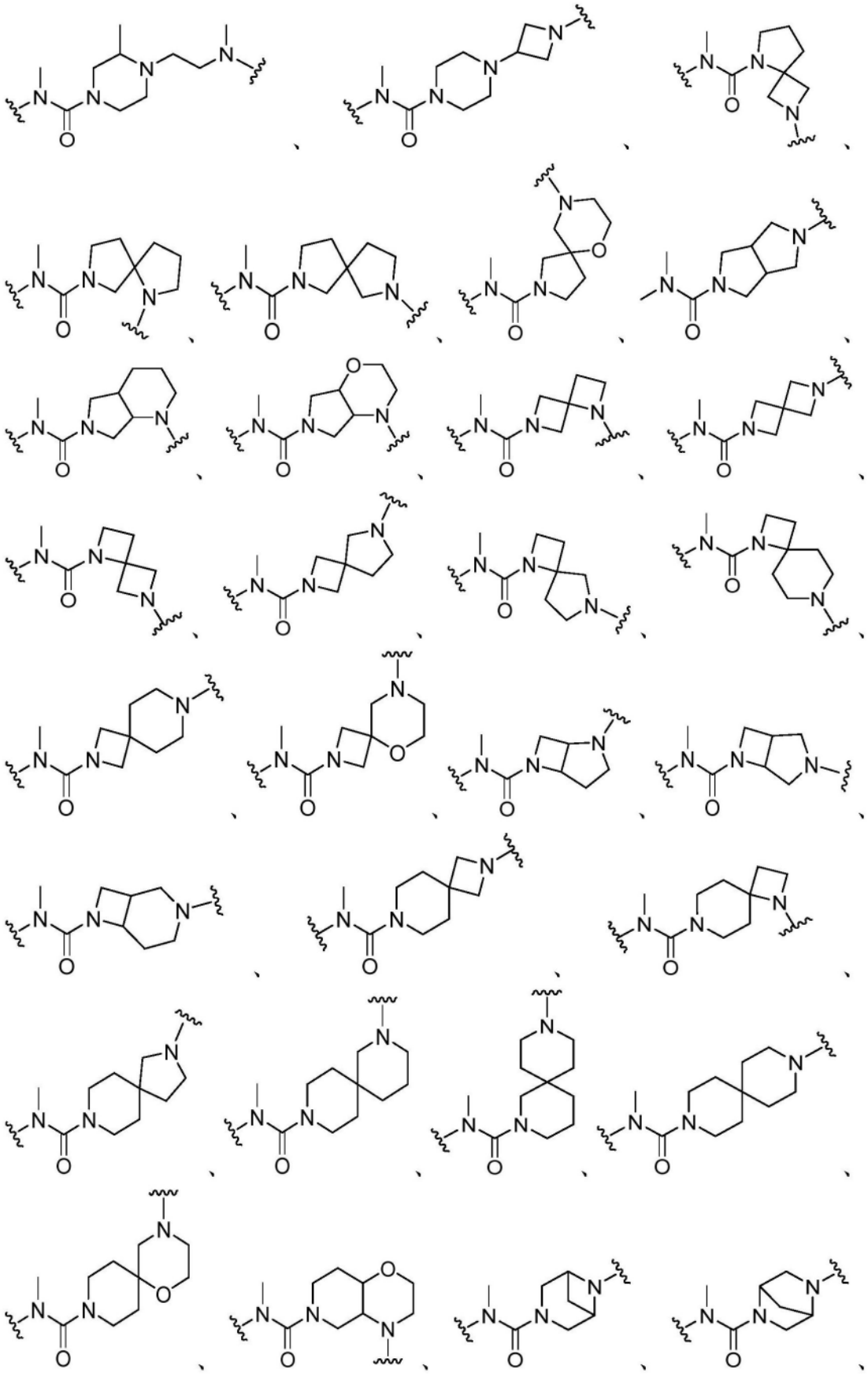
[1106]

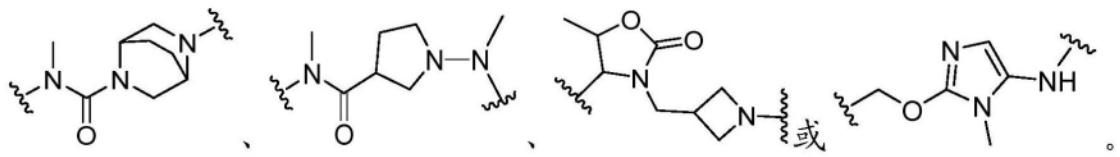


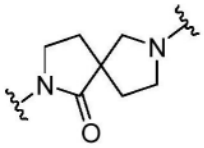
[1107]

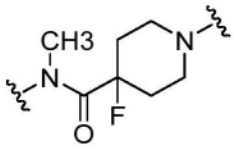


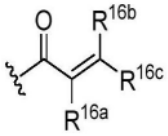
[1108]





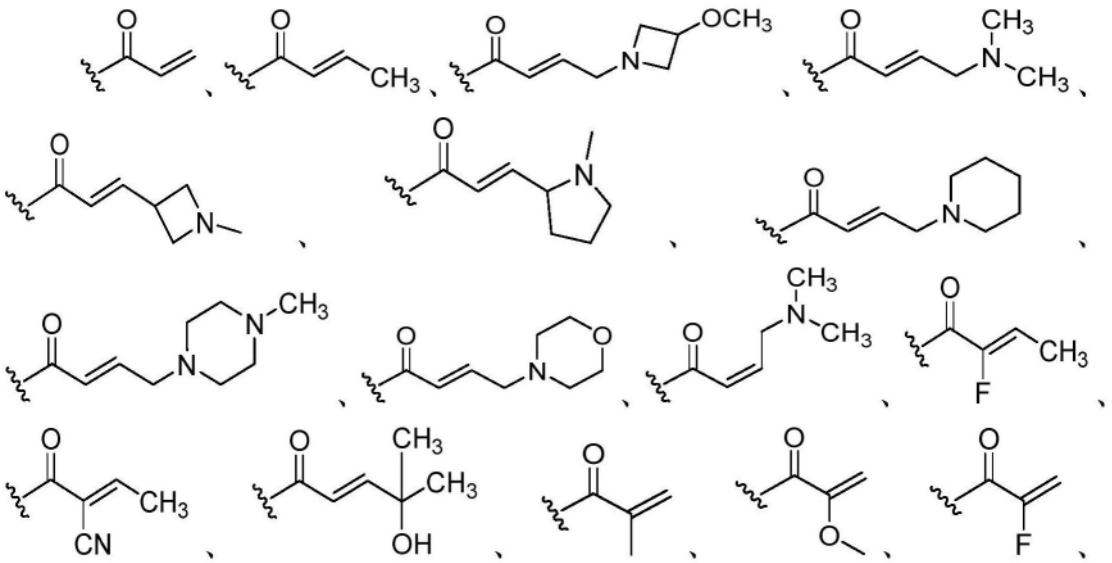
[1109] 在式BI和其子式的一些实施方案中,接头具有结构  。

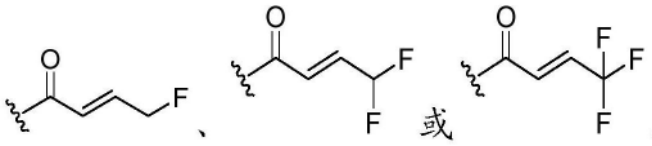
[1110] 在式BI和其子式的一些实施方案中,接头具有结构  。在式BI和其子式的一些实施方案中,W为包含乙烯基酮的交联基团。在一些实施方案中,W具有式BIIIa的结构:

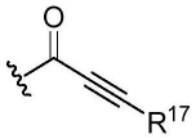
[1111] 

式 BIIIa

[1112] 其中R^{16a}、R^{16b}和R^{16c}独立地为氢、-CN、卤素或任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的-C_1-C_3烷基:-OH、-O-C_1-C_3烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_3烷基)、-N(C_1-C_3烷基)$_2$或4元至7元饱和杂环烷基。在一些实施方案中,W为:

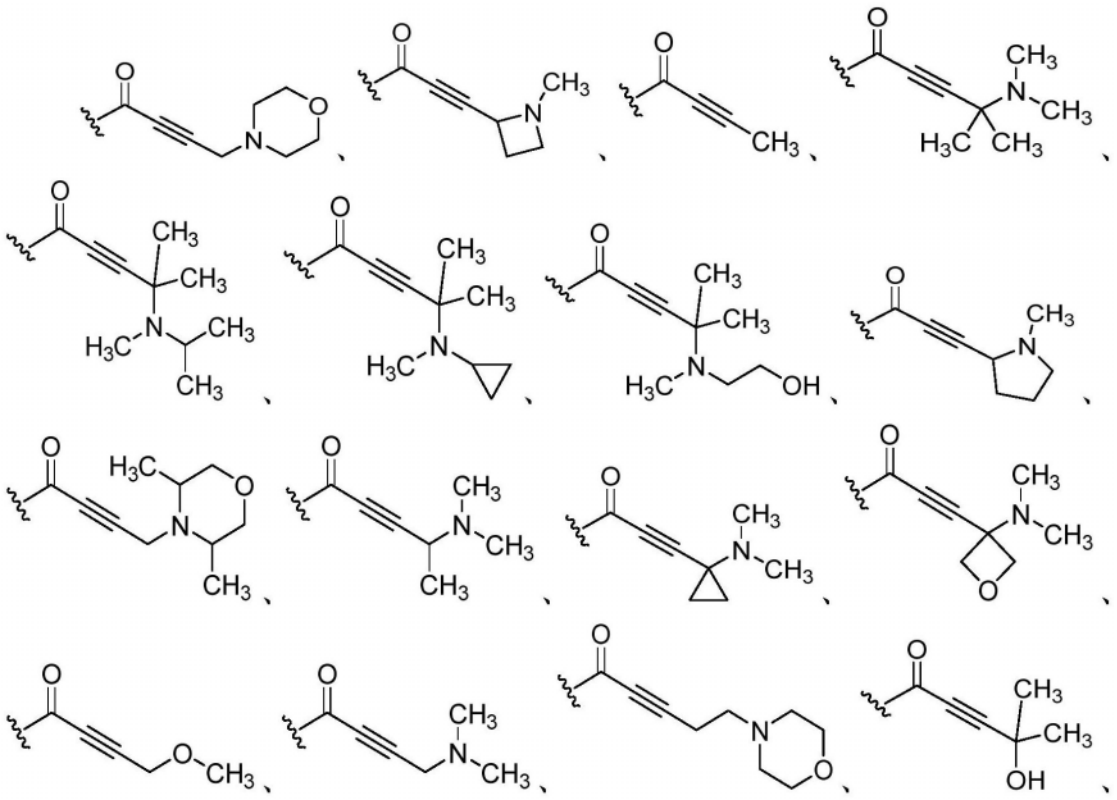
[1113] 

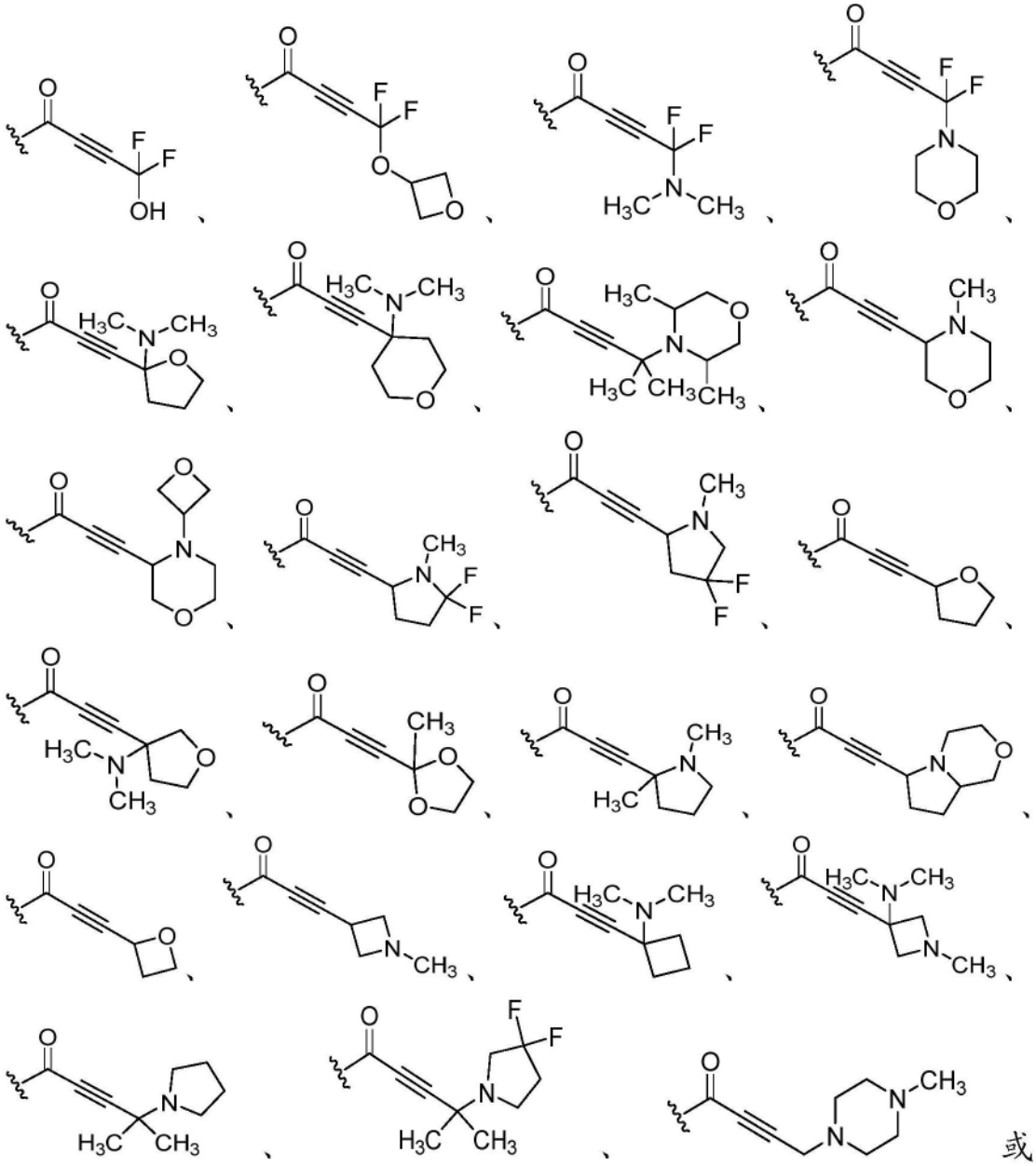
[1114]  。在式BI和其子式的一些实施方案中,W为包含炔酮的交联基团。在一些实施方案中,W具有式BIIIb的结构:

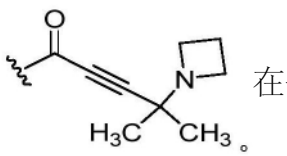
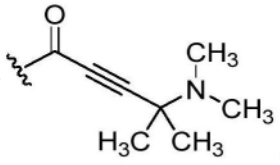
[1115] 

式 BIIIb

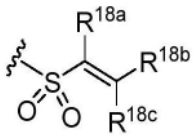
[1116] 其中R^{17}为氢;任选地被一个或多个独立地选自-OH、-O-C_1-C_3烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_3烷基)、-N(C_1-C_3烷基)$_2$或4元至7元饱和杂环烷基的取代基取代的-C_1-C_3烷基;或4元至7元饱和杂环烷基。在一些实施方案中,W为:

[1117] 

[1118] 

[1119]  在一些实施方案中,W为  。

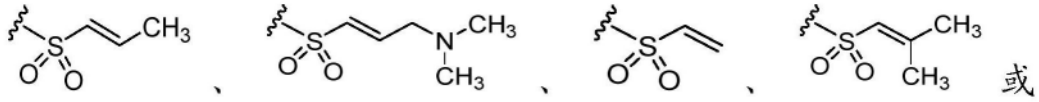
[1120] 在式BI和其子式的一些实施方案中,W为包含乙烯基砜的交联基团。在一些实施方案中,W具有式BIIIc的结构:

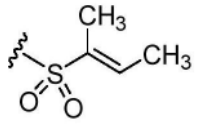
[1121] 

[1122] 式 BIIIc

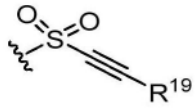
[1123] 其中R^{18a}、R^{18b}和R^{18c}独立地为氢、-CN或任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的-C_1-C_3烷基:-OH、-O-C_1-C_3烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_3烷基)、-N(C_1-C_3烷基)$_2$或4元至7

元饱和杂环烷基。在一些实施方案中,W为:

[1124]  或

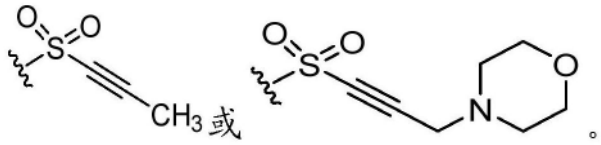
[1125]  在式BI和其子式的一些实施方案中,W为包含炔基砜的交联基团。

在一些实施方案中,W具有式BIIId的结构:

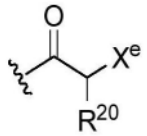
[1126] 

式 BIIId

[1127] 其中R^{19}为氢;任选地被一个或多个独立地选自-OH、-O-C_1-C_3烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_3烷基)、-N(C_1-C_3烷基)$_2$或4元至7元饱和杂环烷基的取代基取代的-C_1-C_3烷基;或4元至7元饱和杂环烷基。在一些实施方案中,W为:

[1128] 

[1129] 在式BI和其子式的一些实施方案中,W具有式BIIIe的结构:

[1130] 

式 BIIIe

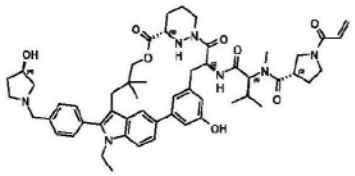
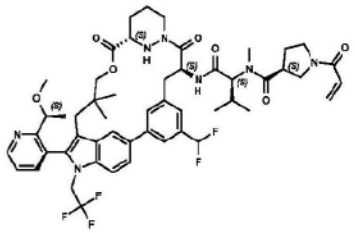
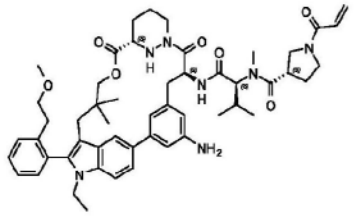
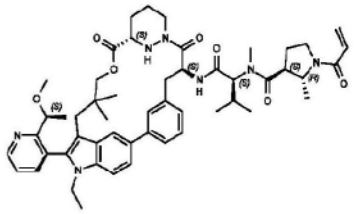
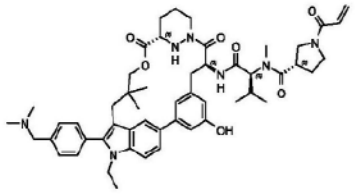
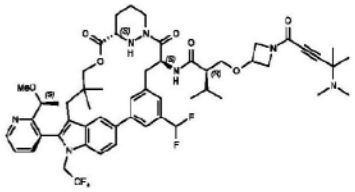
[1131] 其中X^e为卤素;并且

[1132] R^{20}为氢;-C_1-C_3烷基,其任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:-OH、-O-C_1-C_3烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_3烷基)、-N(C_1-C_3烷基)$_2$或4元至7元饱和杂环烷基。在式BI和其子式的一些实施方案中,W为卤乙酰基。在式BI和其子式的一些实施方案中,W不为卤乙酰基。

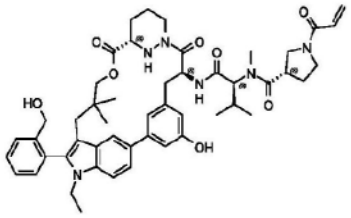
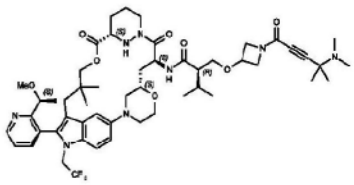
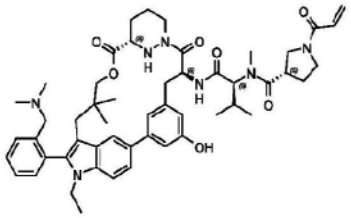
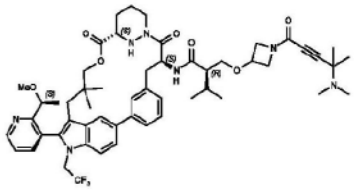
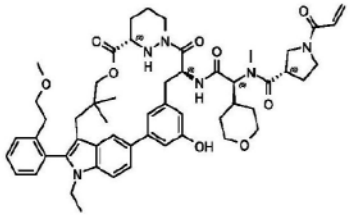
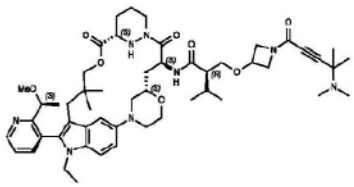
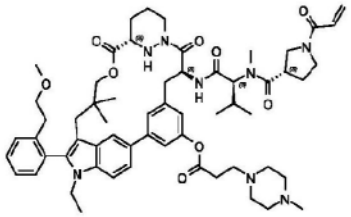
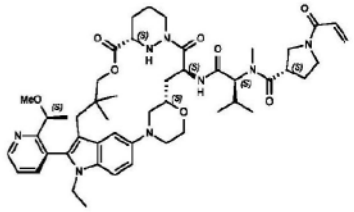
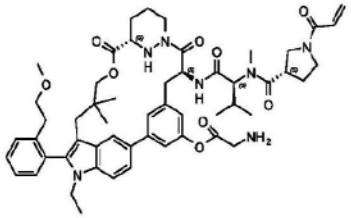
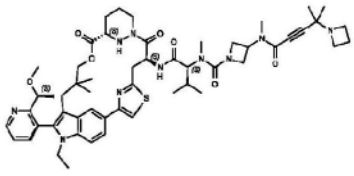
[1133] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自表B1,或其药学上可接受的盐或立体异构体。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自表B1,或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

[1134] 表B1:某些本发明化合物

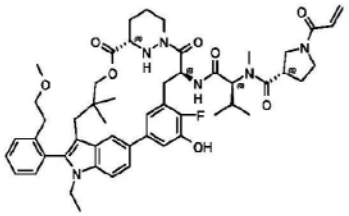
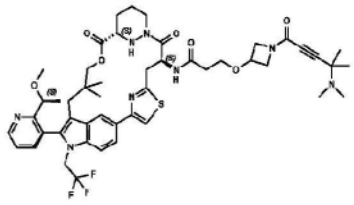
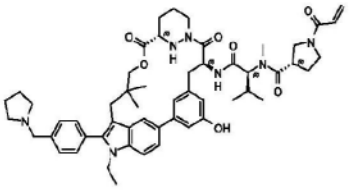
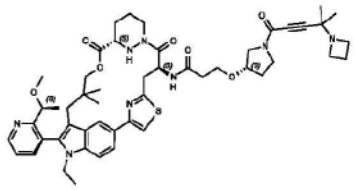
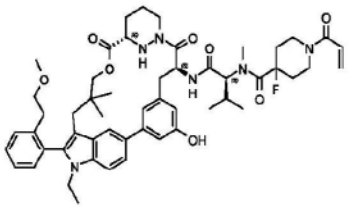
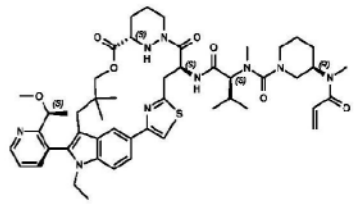
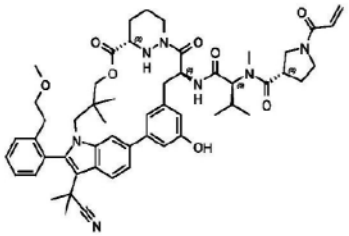
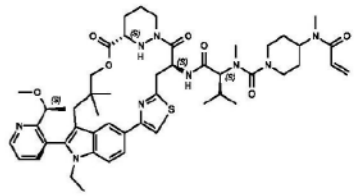
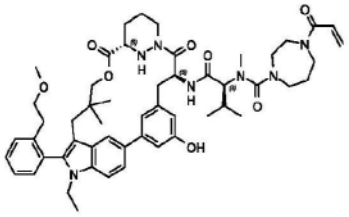
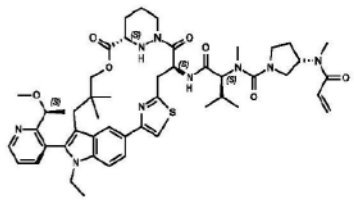
[1135]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 1		BA 372	
BA 2		BA 373	
BA 3		BA 374	

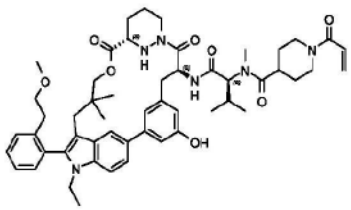
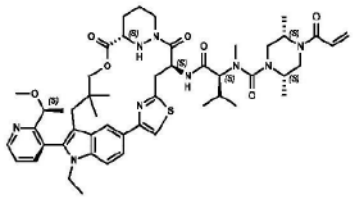
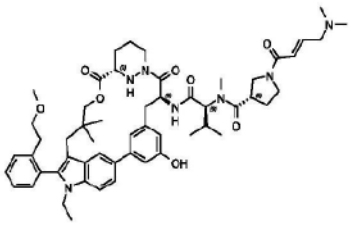
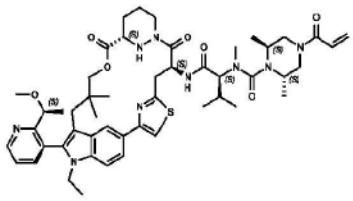
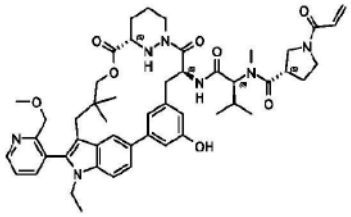
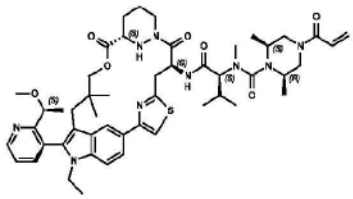
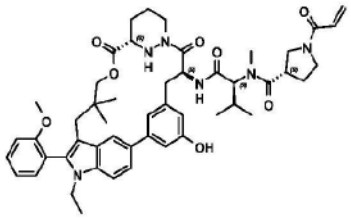
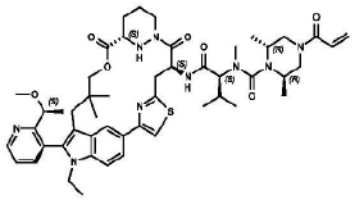
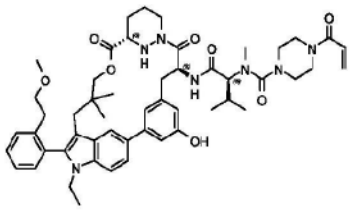
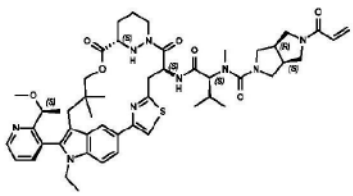
[1136]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 4		BA 375	
BA 5		BA 376	
BA 6		BA 377	
BA 7		BA 378	
BA 8		BA 379	

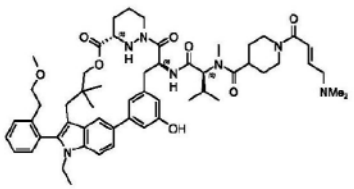
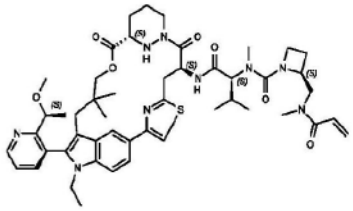
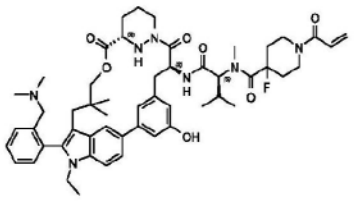
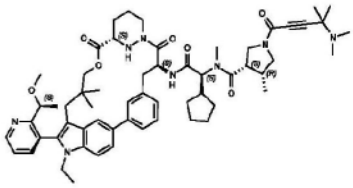
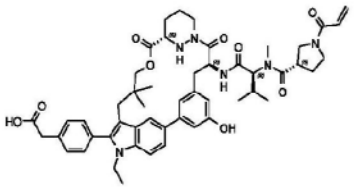
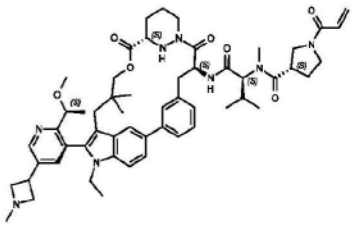
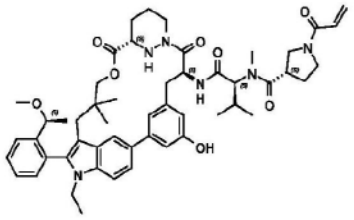
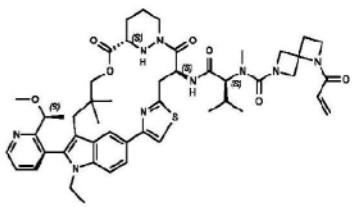
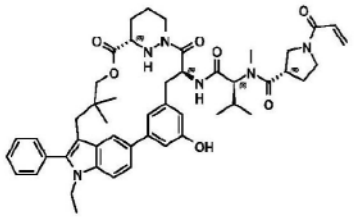
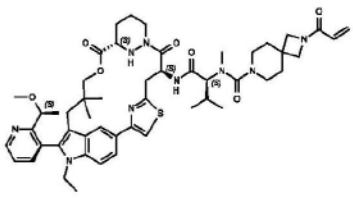
[1137]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 9		BA 380	
BA 10		BA 381	
BA 11		BA 382	
BA 12		BA 383	
BA 13		BA 384	

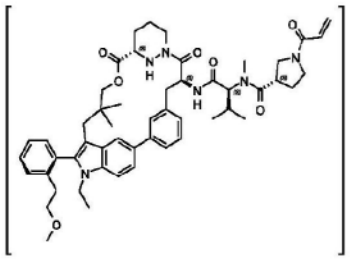
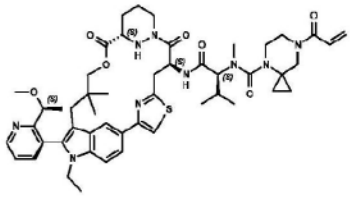
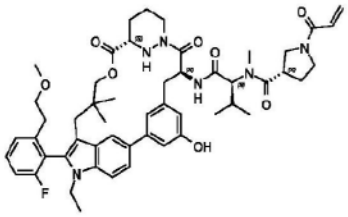
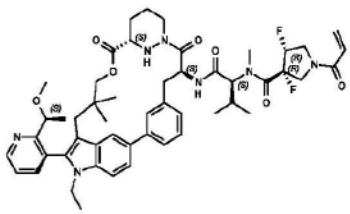
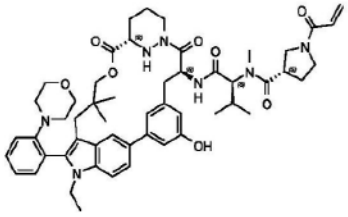
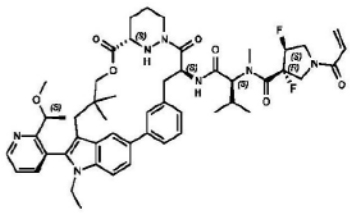
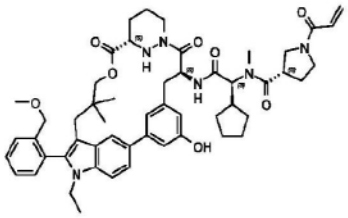
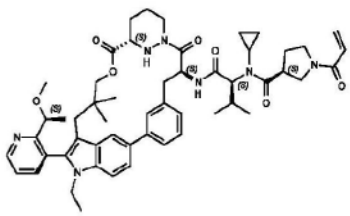
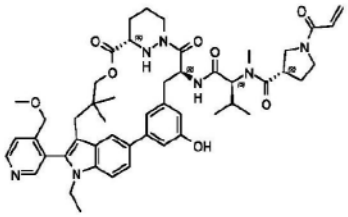
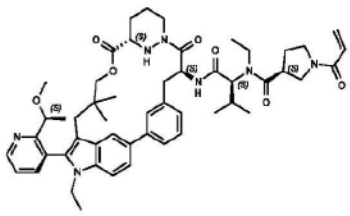
[1138]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 14		BA 385	
BA 15		BA 386	
BA 16		BA 387	
BA 17		BA 388	
BA 18		BA 389	

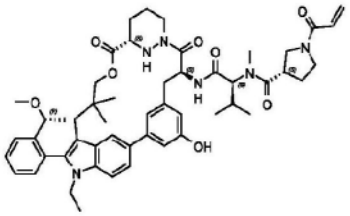
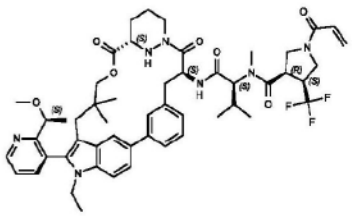
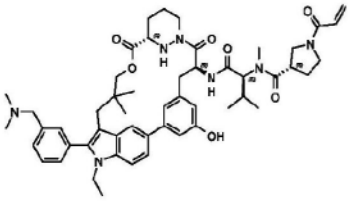
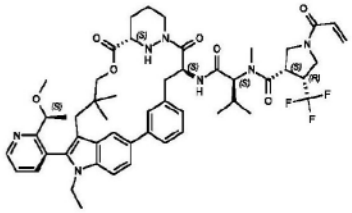
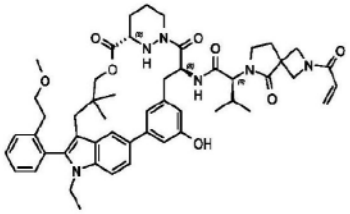
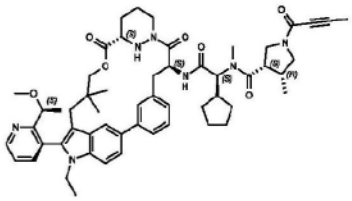
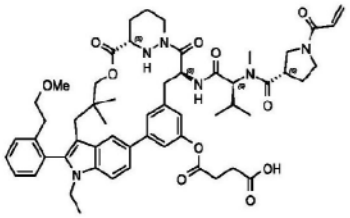
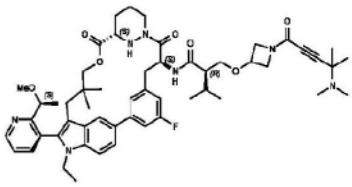
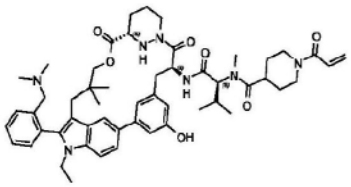
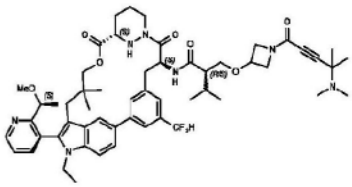
[1139]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 19		BA 390	
BA 20		BA 391	
BA 21		BA 392	
BA 22		BA 393	
BA 23		BA 394	

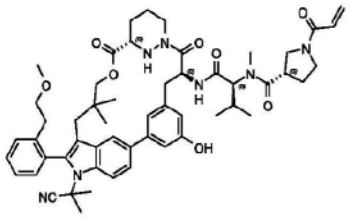
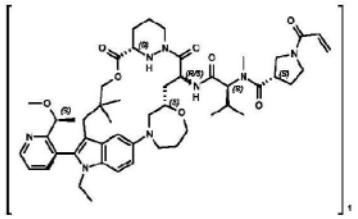
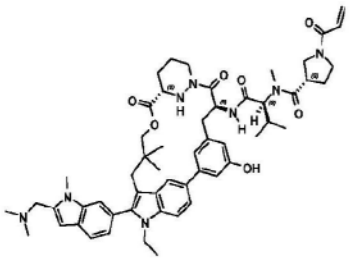
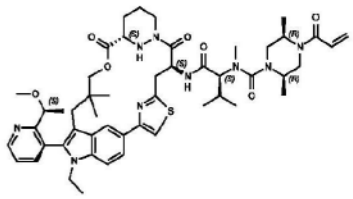
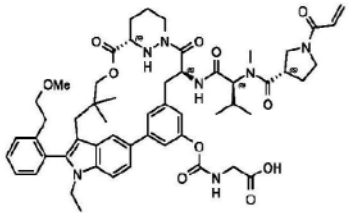
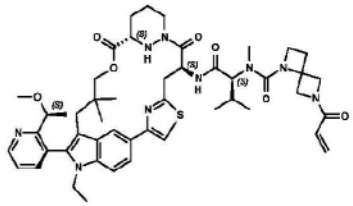
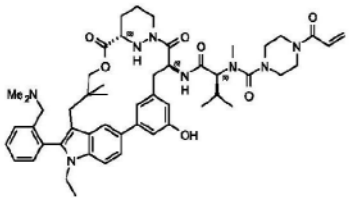
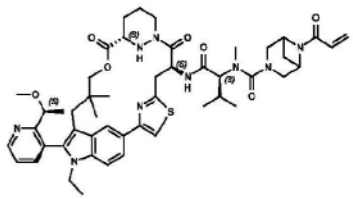
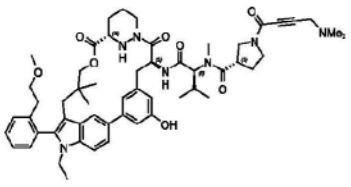
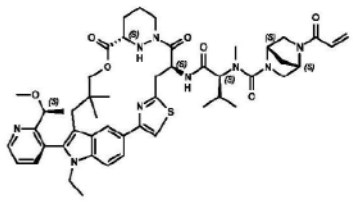
[1140]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 24		BA 395	
BA 25		BA 396	
BA 26		BA 397	
BA 27		BA 398	
BA 28		BA 399	

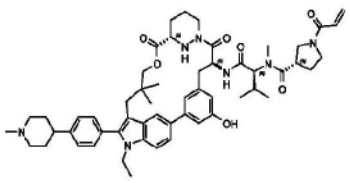
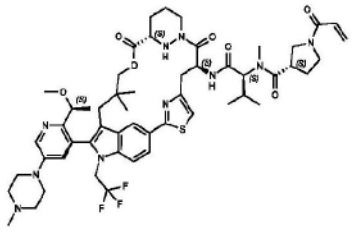
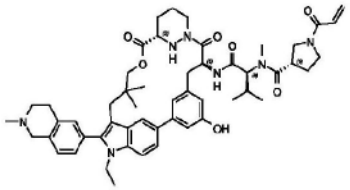
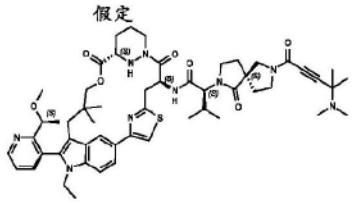
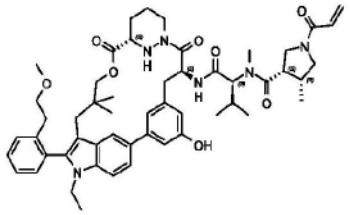
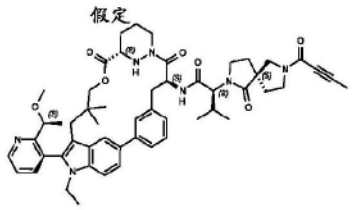
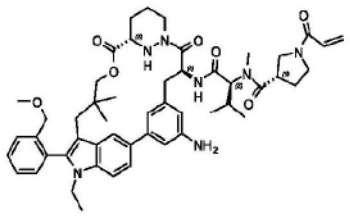
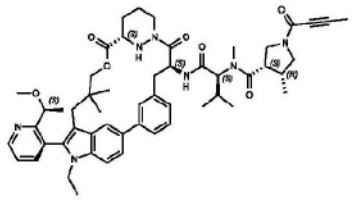
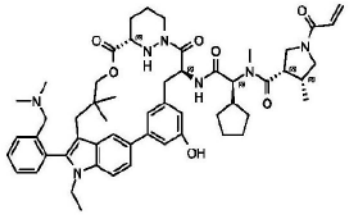
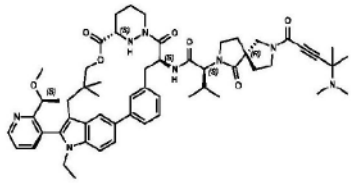
[1141]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 29		BA 400	
BA 30		BA 401	
BA 31		BA 402	
BA 32		BA 403	
BA 33		BA 404	

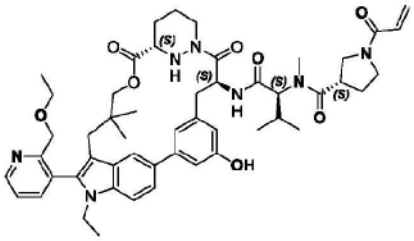
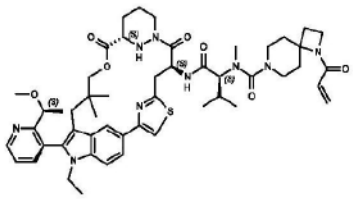
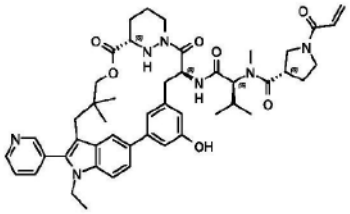
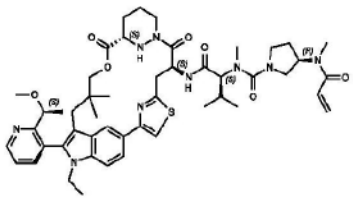
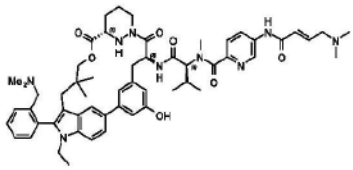
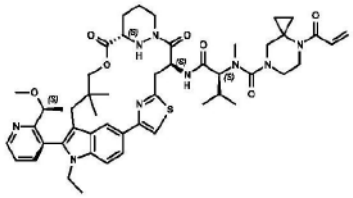
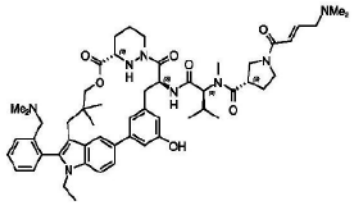
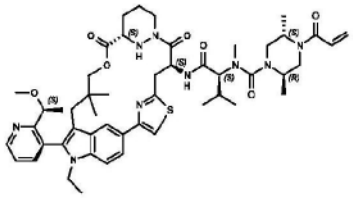
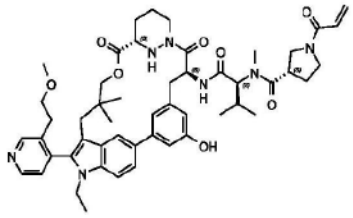
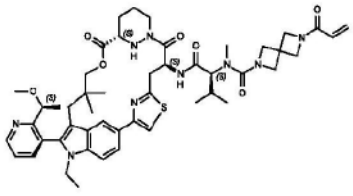
[1142]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 34		BA 405	
BA 35		BA 406	
BA 36		BA 407	
BA 37		BA 408	
BA 38		BA 409	

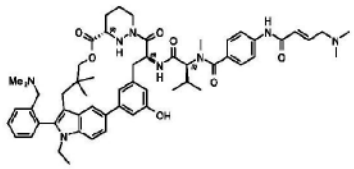
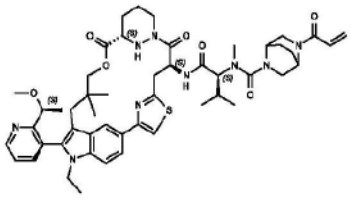
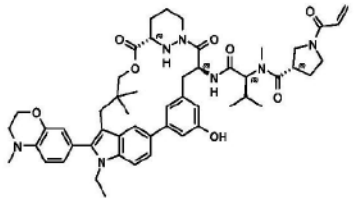
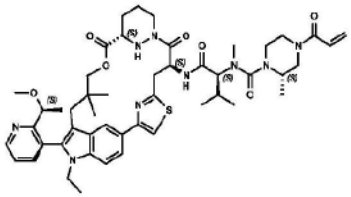
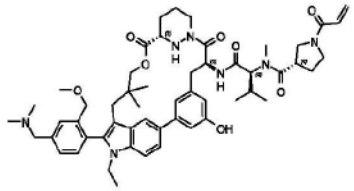
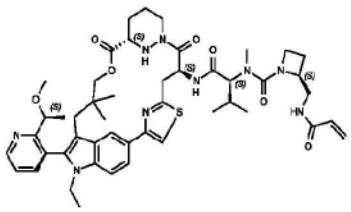
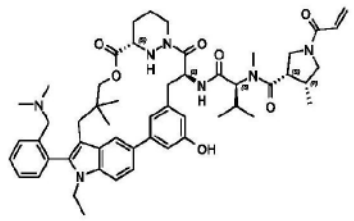
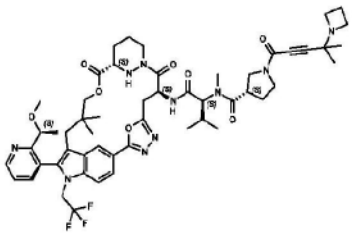
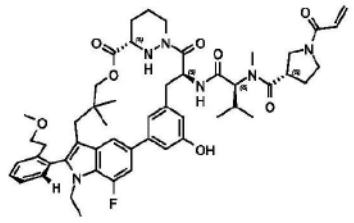
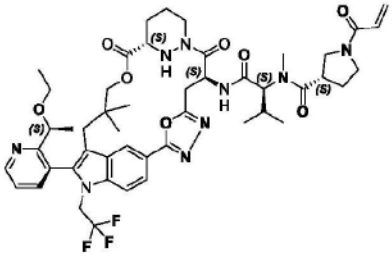
[1143]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 39		BA 410	
BA 40		BA 411	
BA 41		BA 412	
BA 42		BA 413	
BA 43		BA 414	

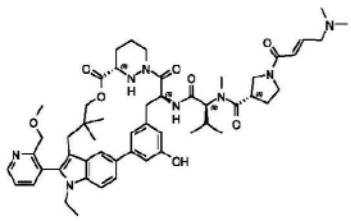
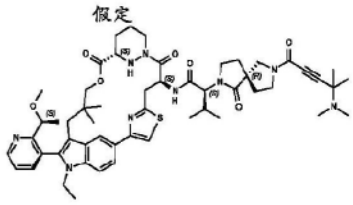
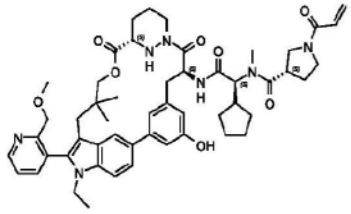
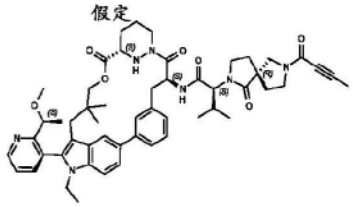
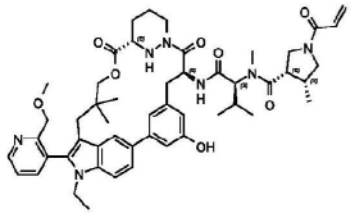
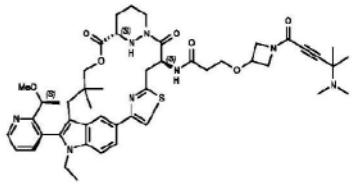
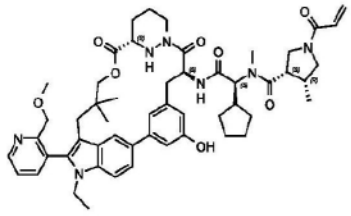
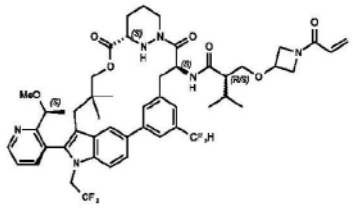
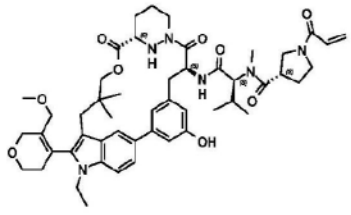
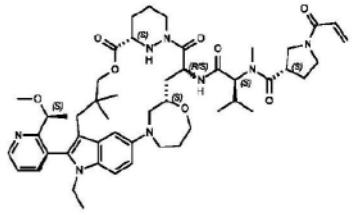
[1144]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 44		BA 415	
BA 45		BA 416	
BA 46		BA 417	
BA 47		BA 418	
BA 48		BA 419	

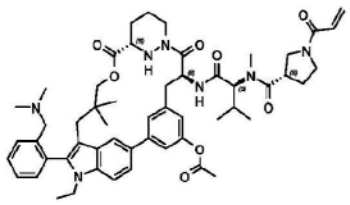
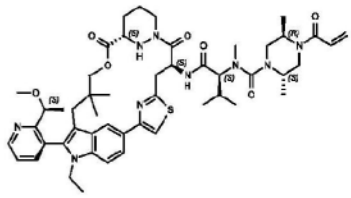
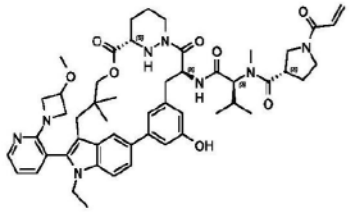
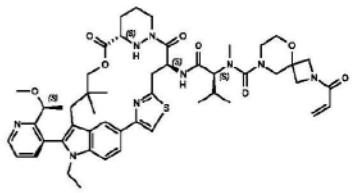
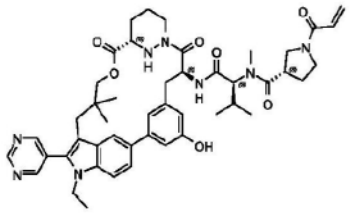
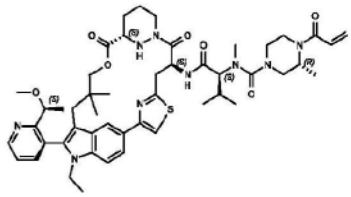
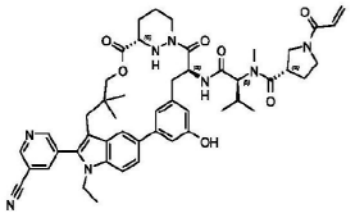
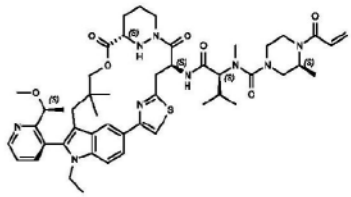
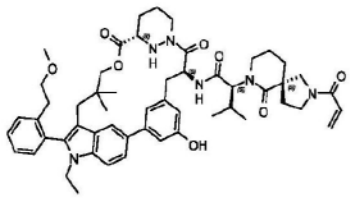
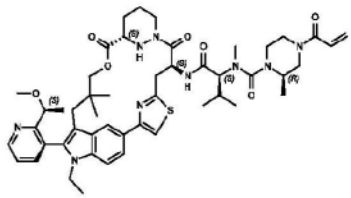
[1145]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 49		BA 420	
BA 50		BA 421	
BA 51		BA 422	
BA 52		BA 423	
BA 53		BA 424	

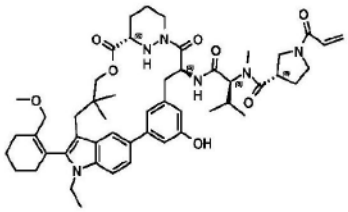
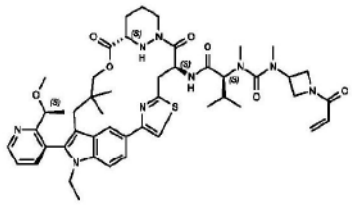
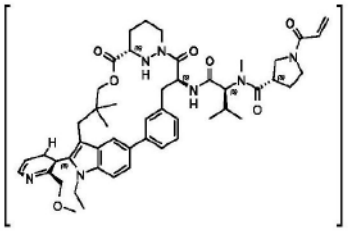
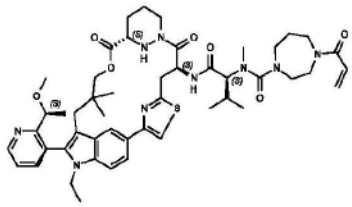
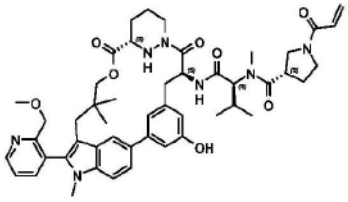
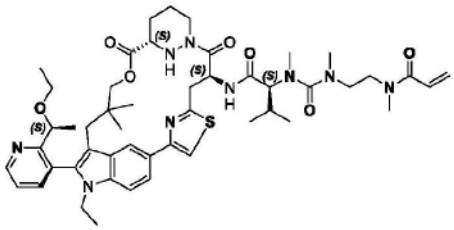
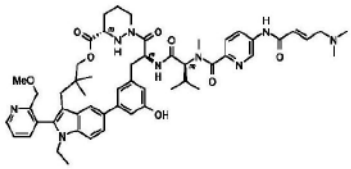
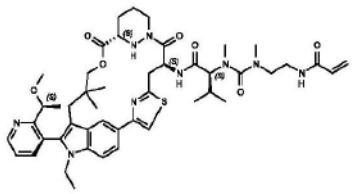
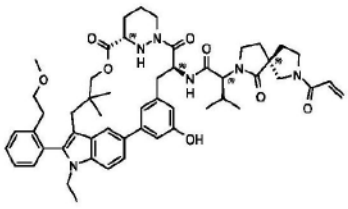
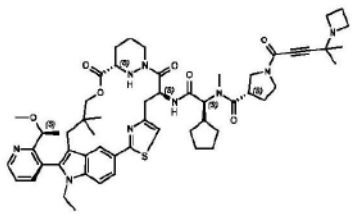
[1146]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 54		BA 425	
BA 55		BA 426	
BA 56		BA 427	
BA 57		BA 428	
BA 58		BA 429	

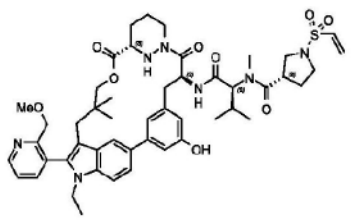
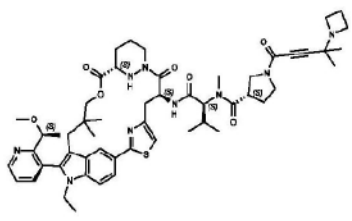
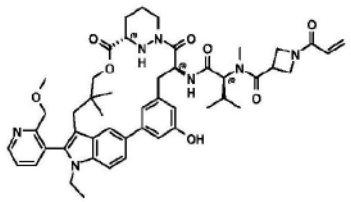
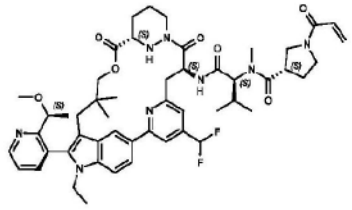
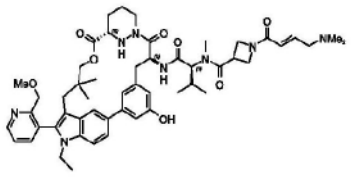
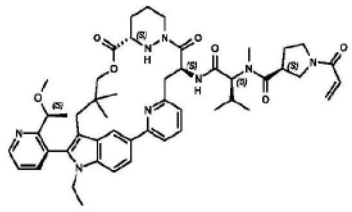
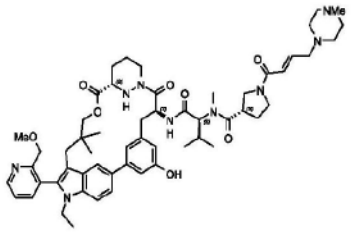
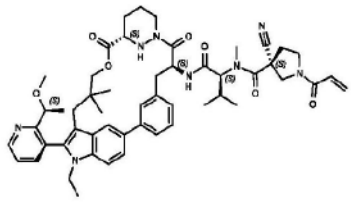
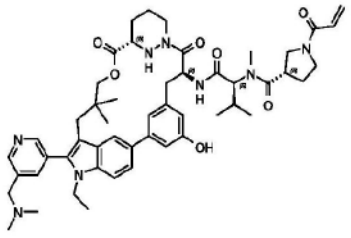
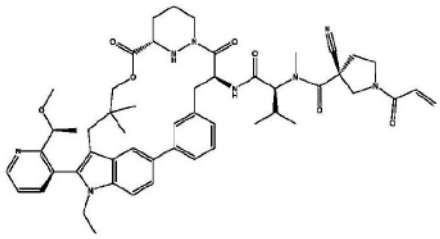
[1147]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 59		BA 430	
BA 60		BA 431	
BA 61		BA 432	
BA 62		BA 433	
BA 63		BA 334	

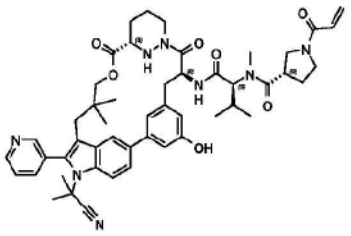
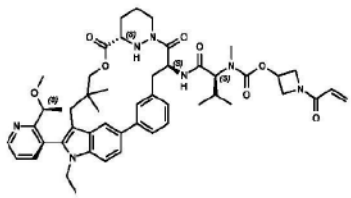
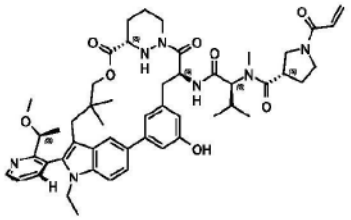
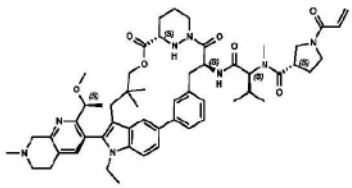
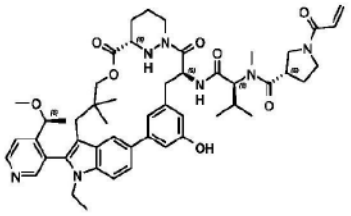
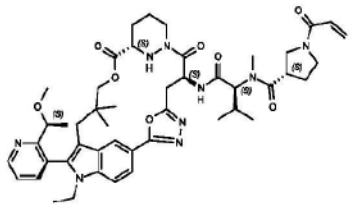
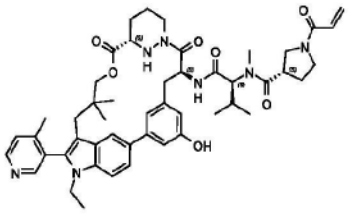
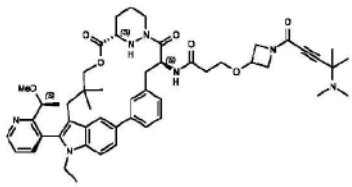
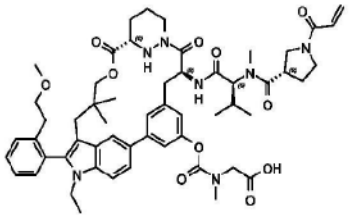
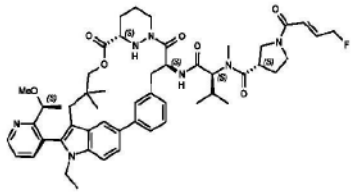
[1148]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 64		BA 435	
BA 65		BA 436	
BA 66		BA 437	
BA 67		BA 438	
BA 68		BA 439	

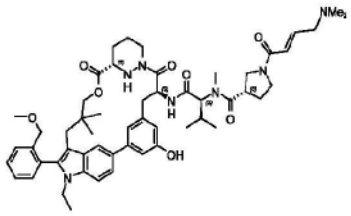
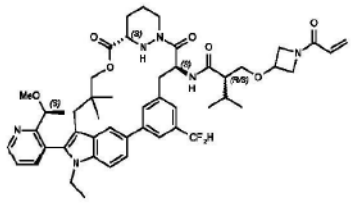
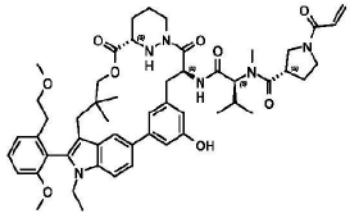
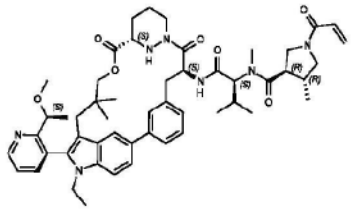
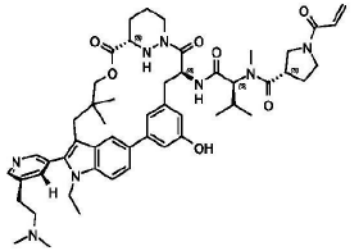
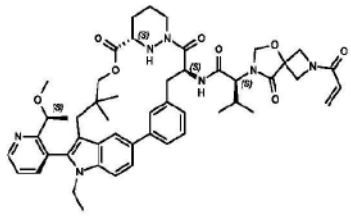
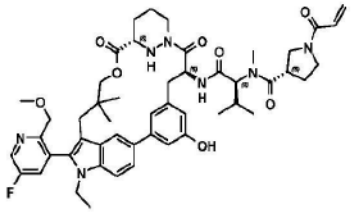
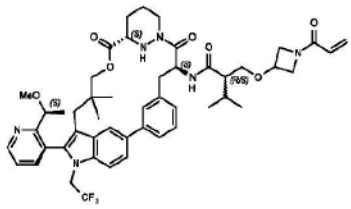
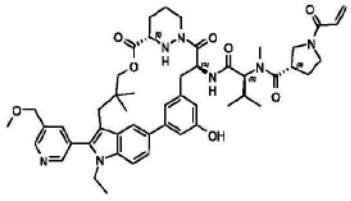
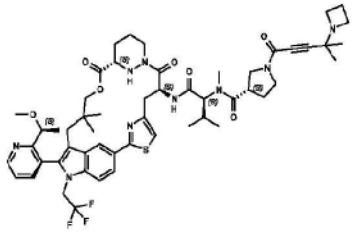
[1149]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 69		BA 440	
BA 70		BA 441	
BA 71		BA 442	
BA 72		BA 443	
BA 73		BA 444	

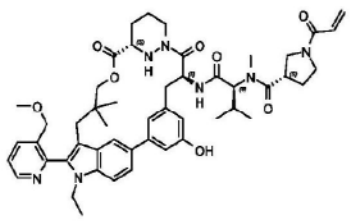
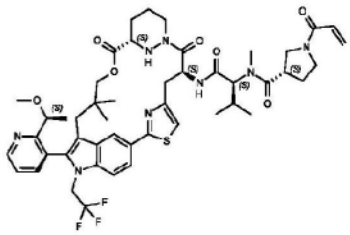
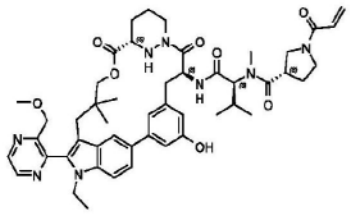
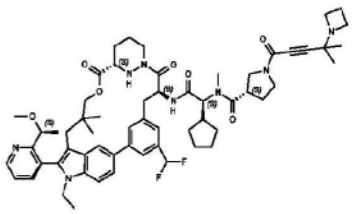
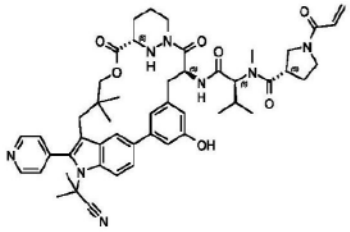
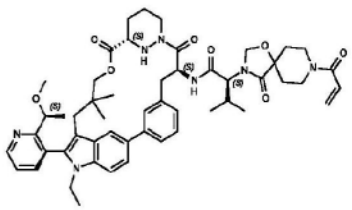
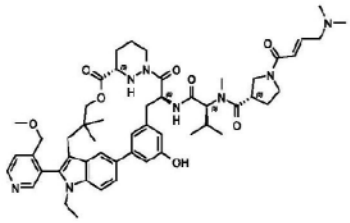
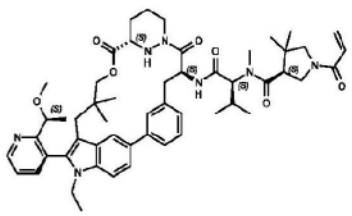
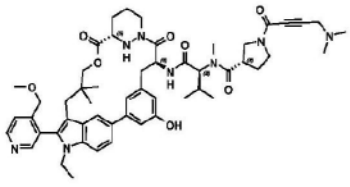
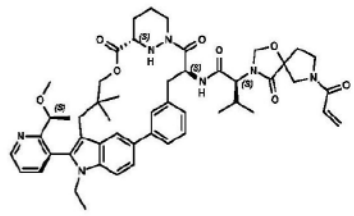
[1150]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 74		BA 445	
BA 75		BA 446	
BA 76		BA 447	
BA 77		BA 448	
BA 78		BA 449	

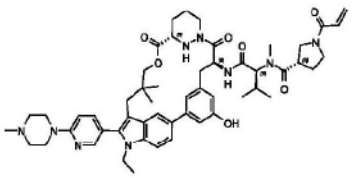
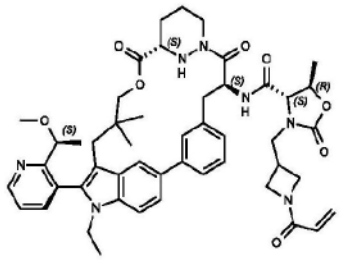
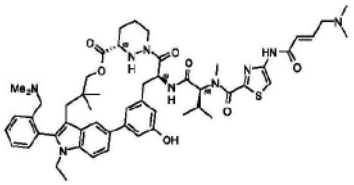
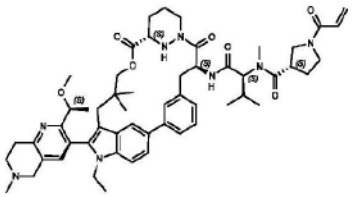
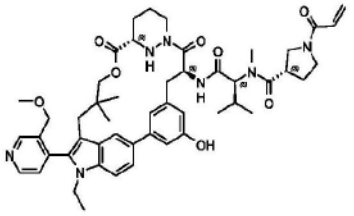
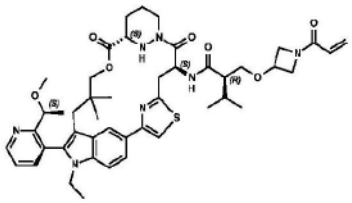
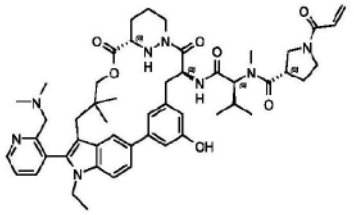
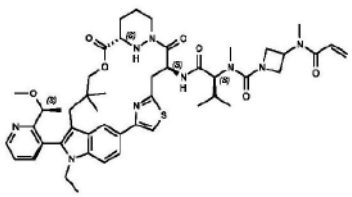
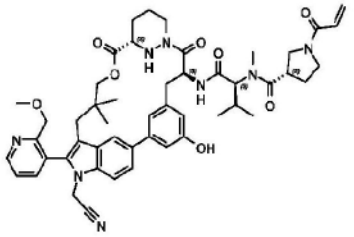
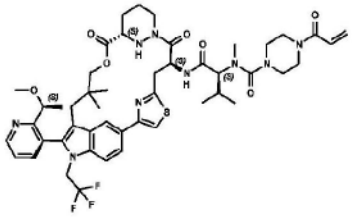
[1151]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 79		BA 450	
BA 80		BA 451	
BA 81		BA 452	
BA 82		BA 453	
BA 83		BA 454	

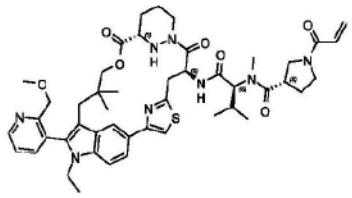
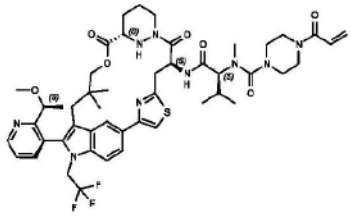
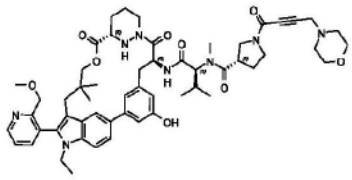
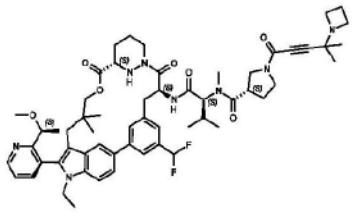
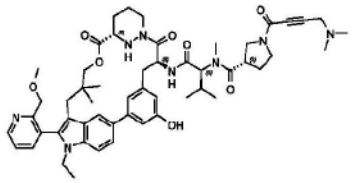
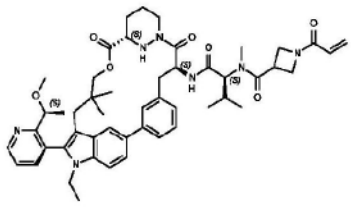
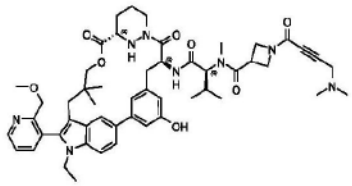
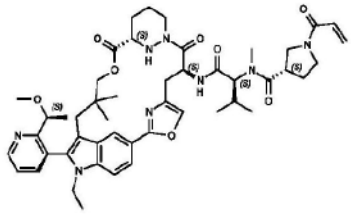
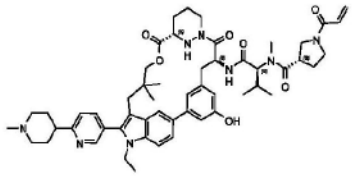
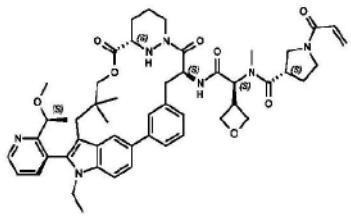
[1152]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 84		BA 455	
BA 85		BA 456	
BA 86		BA 457	
BA 87		BA 458	
BA 88		BA 459	

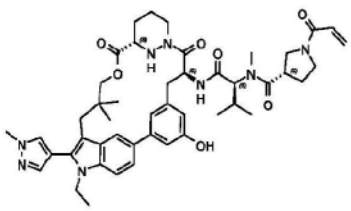
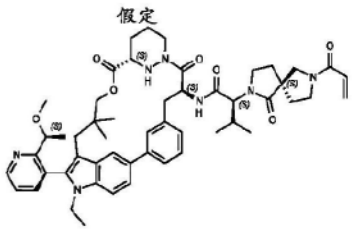
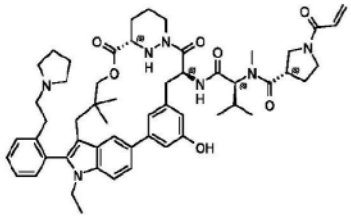
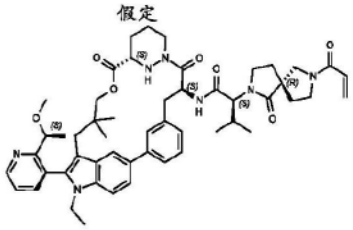
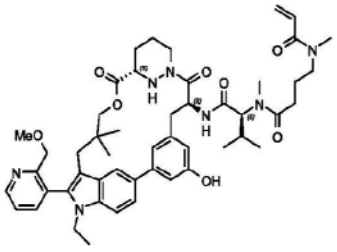
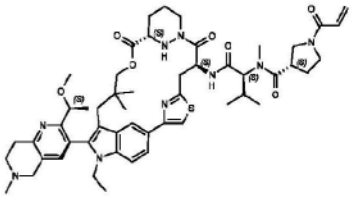
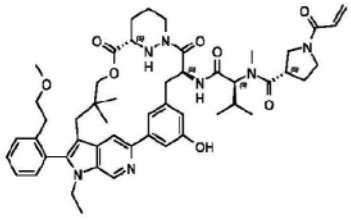
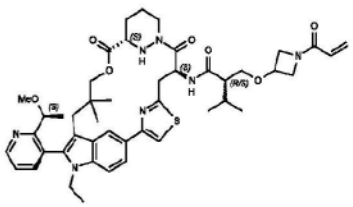
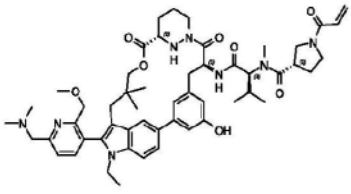
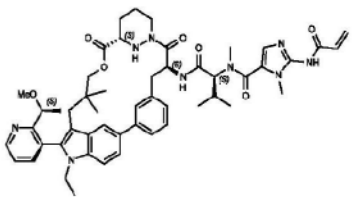
[1153]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 89		BA 460	
BA 90		BA 461	
BA 91		BA 462	
BA 92		BA 463	
BA 93		BA 464	

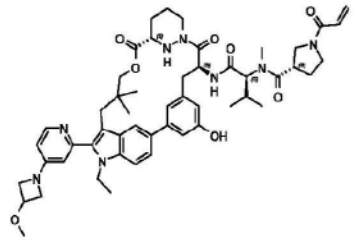
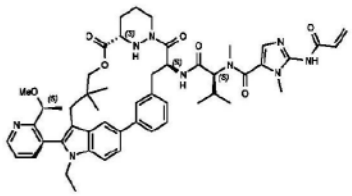
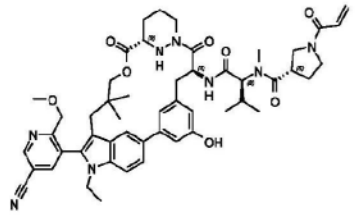
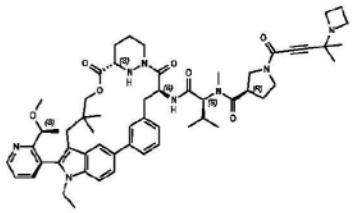
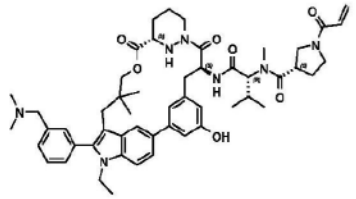
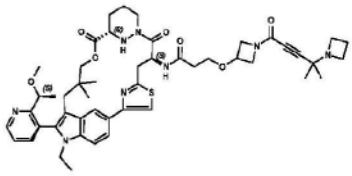
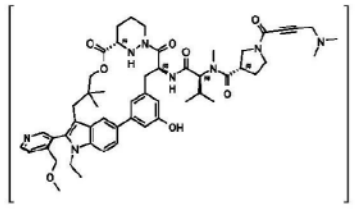
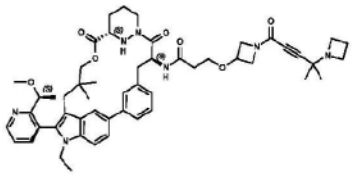
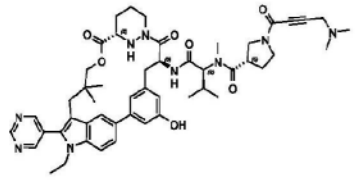
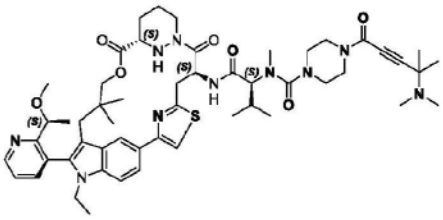
[1154]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 94		BA 465	
BA 95		BA 466	
BA 96		BA 467	
BA 97		BA 468	
BA 98		BA 469	

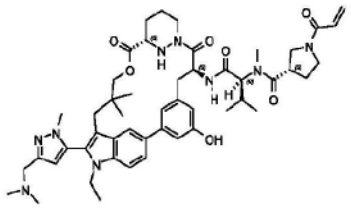
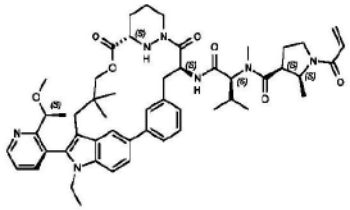
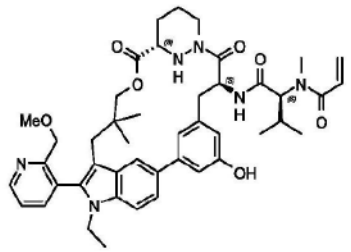
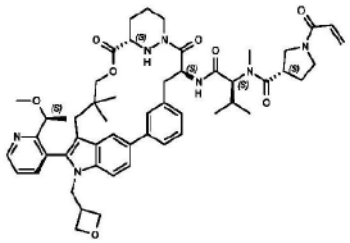
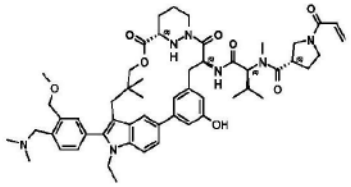
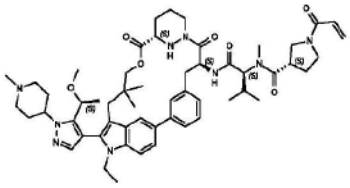
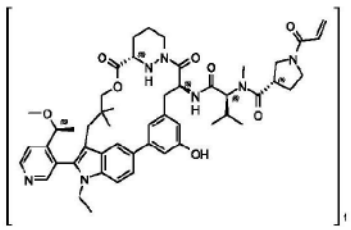
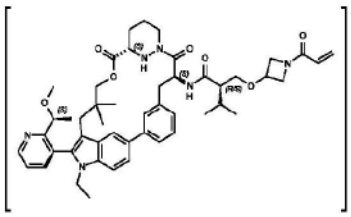
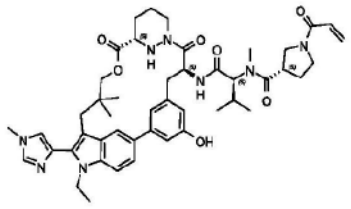
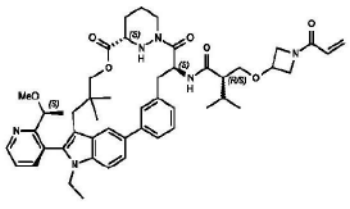
[1155]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 99		BA 470	
BA 100		BA 471	
BA 101		BA 472	
BA 102		BA 473	
BA 103		BA 474	

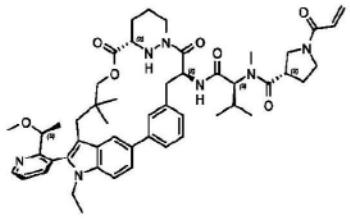
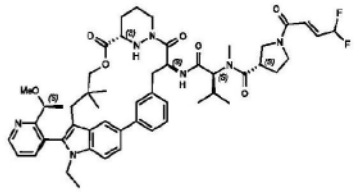
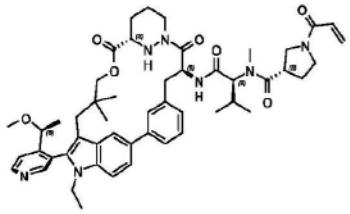
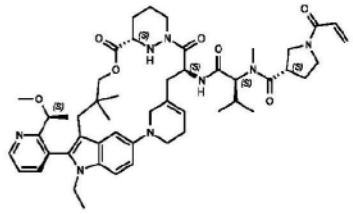
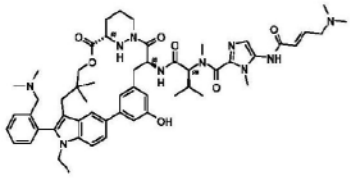
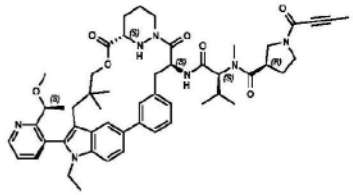
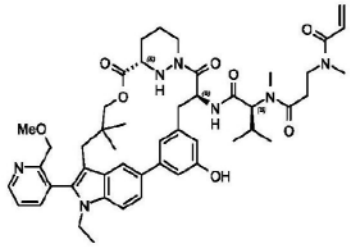
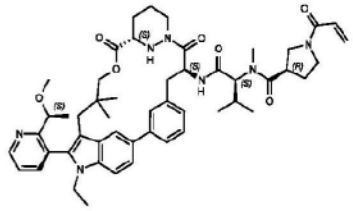
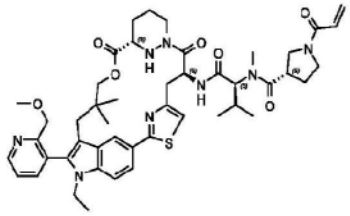
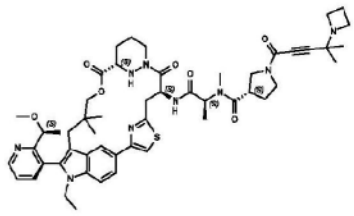
[1156]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 104		BA 475	
BA 105		BA 476	
BA 106		BA 477	
BA 107		BA 478	
BA 108		BA 479	

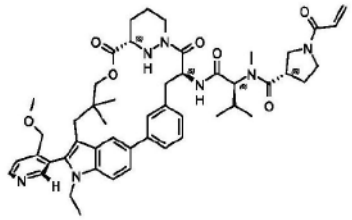
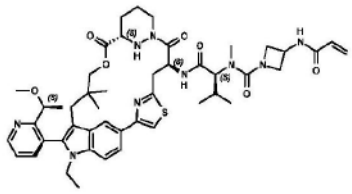
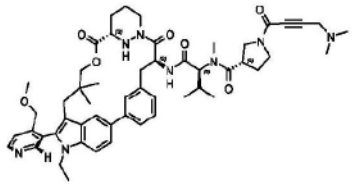
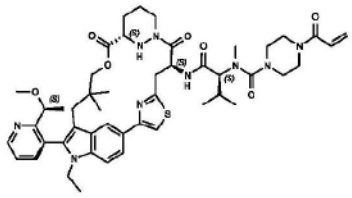
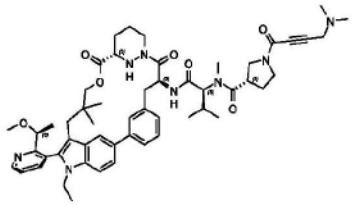
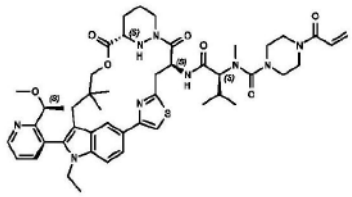
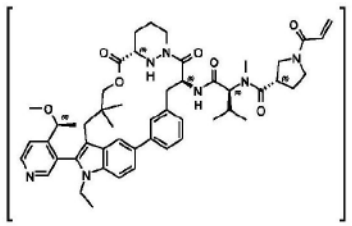
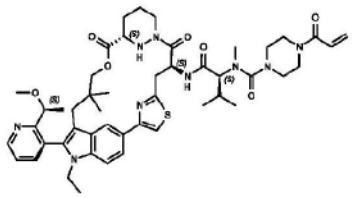
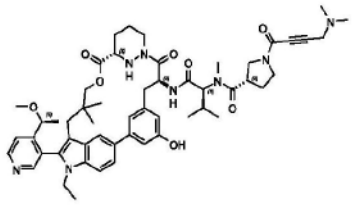
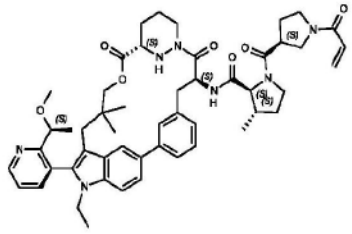
[1157]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 109		BA 480	
BA 110		BA 481	
BA 111		BA 482	
BA 112		BA 483	
BA 113		BA 484	

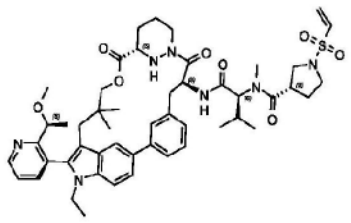
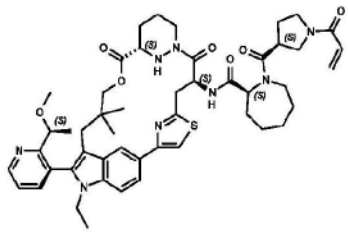
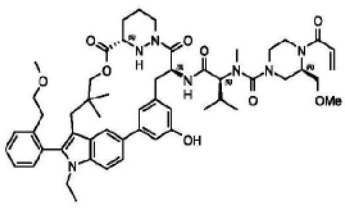
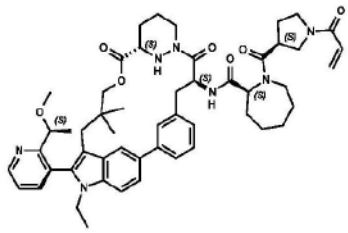
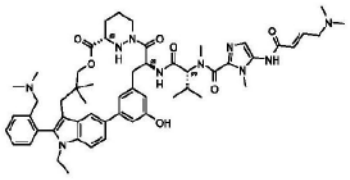
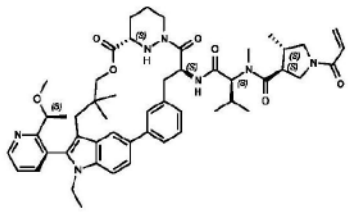
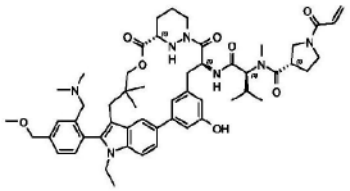
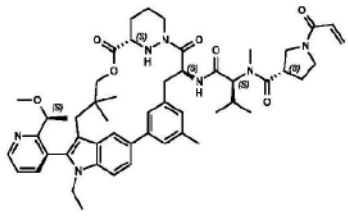
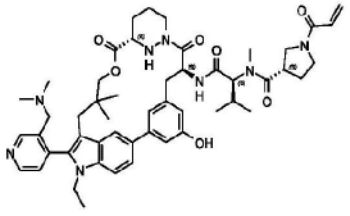
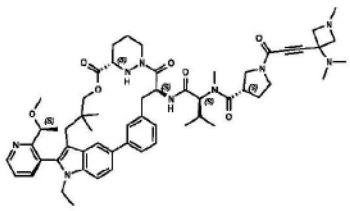
[1158]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 114		BA 485	
BA 115		BA 486	
BA 116		BA 487	
BA 117		BA 488	
BA 118		BA 489	

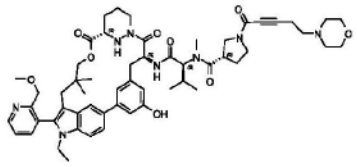
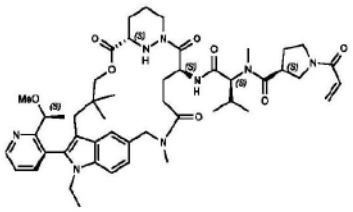
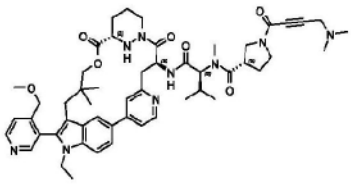
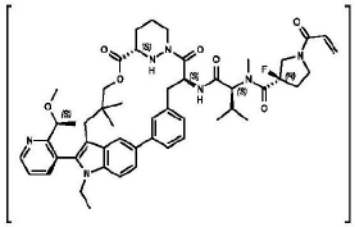
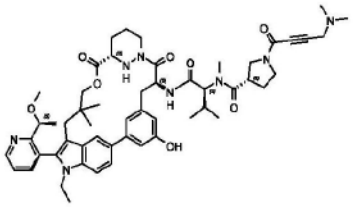
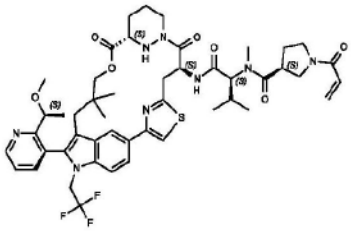
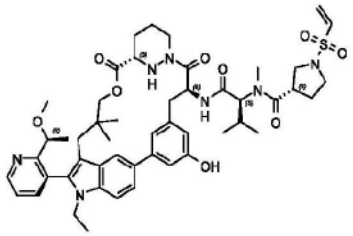
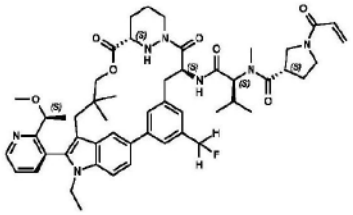
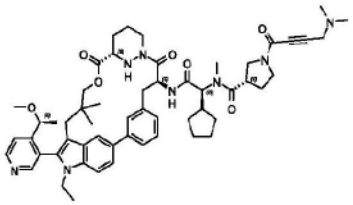
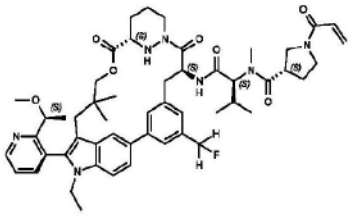
[1159]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 119		BA 490	
BA 120		BA 491	
BA 121		BA 492	
BA 122		BA 493	
BA 123		BA 494	

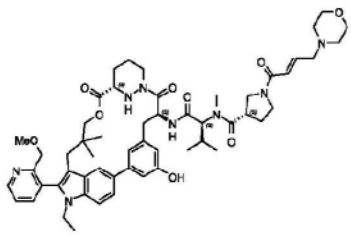
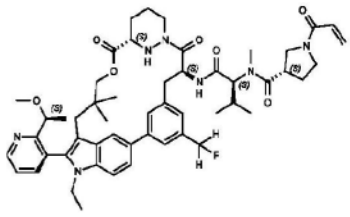
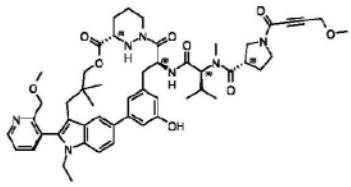
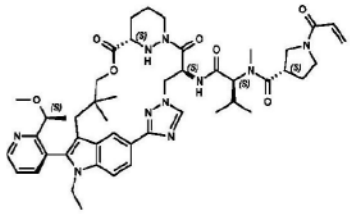
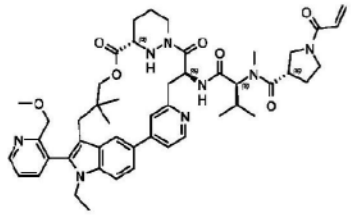
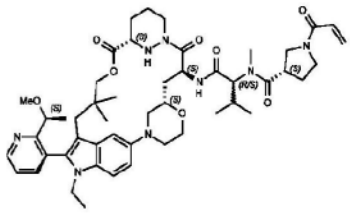
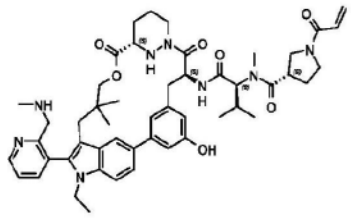
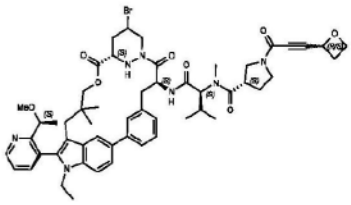
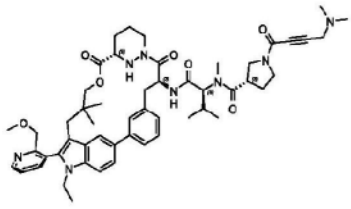
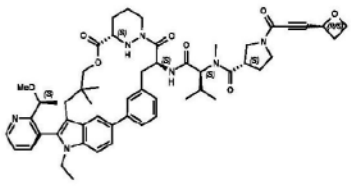
[1160]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 124		BA 495	
BA 125		BA 496	
BA 126		BA 497	
BA 127		BA 498	
BA 128		BA 499	

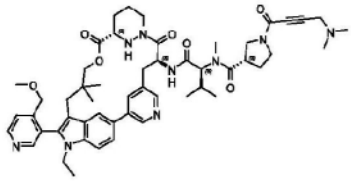
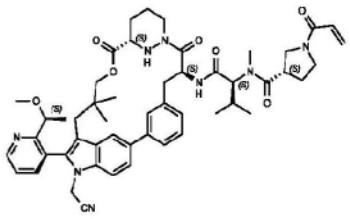
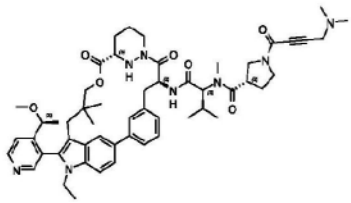
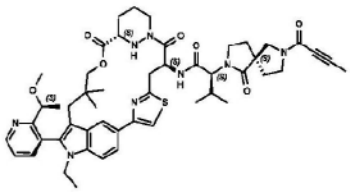
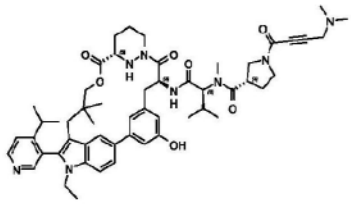
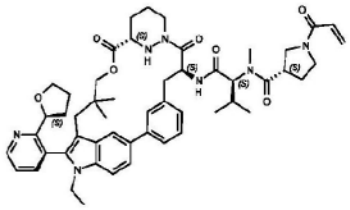
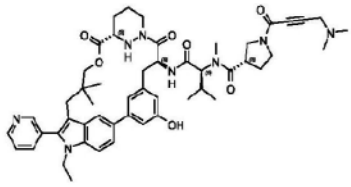
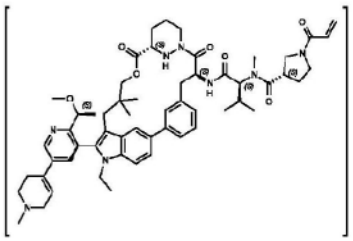
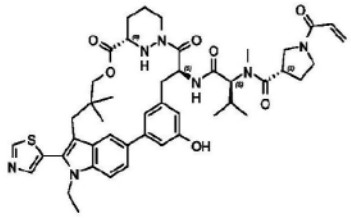
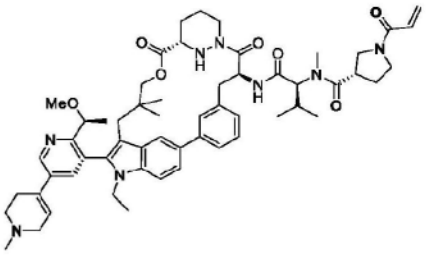
[1161]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 129		BA 500	
BA 130		BA 501	
BA 131		BA 502	
BA 132		BA 503	
BA 133		BA 504	

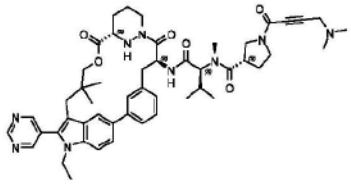
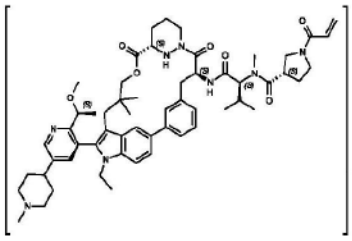
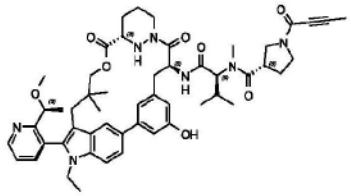
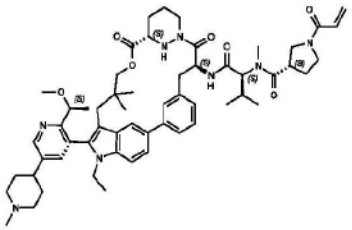
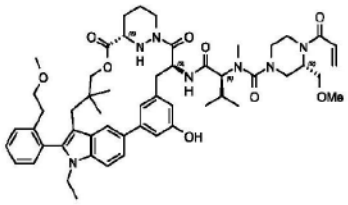
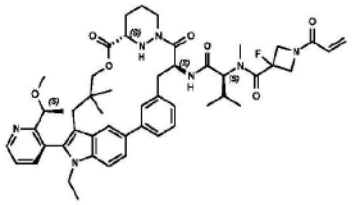
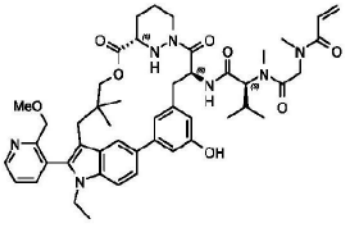
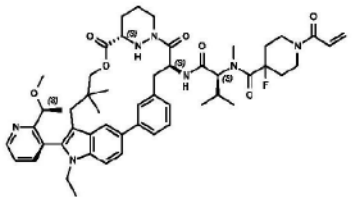
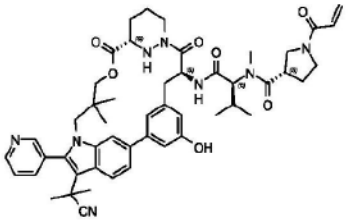
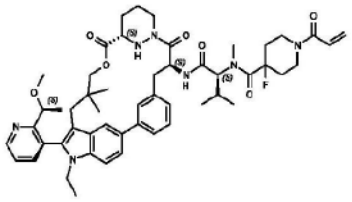
[1162]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 134		BA 505	
BA 135		BA 506	
BA 136		BA 507	
BA 137		BA 508	
BA 138		BA 509	

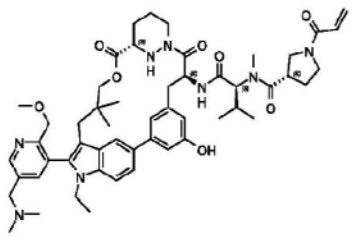
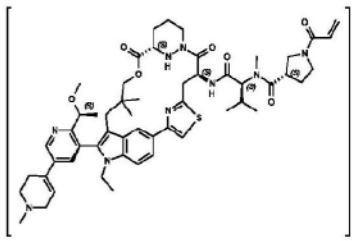
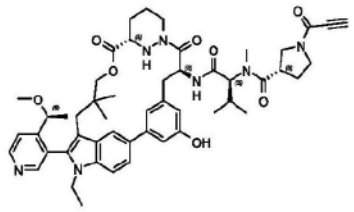
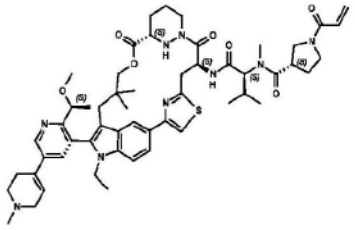
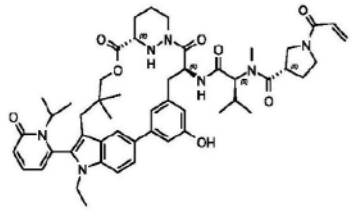
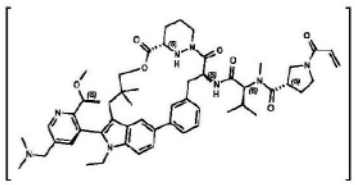
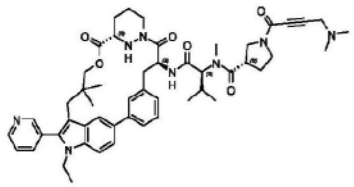
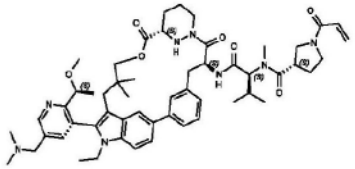
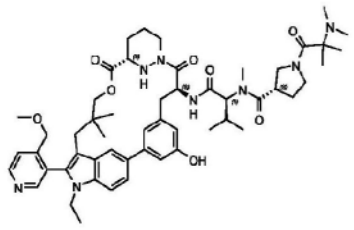
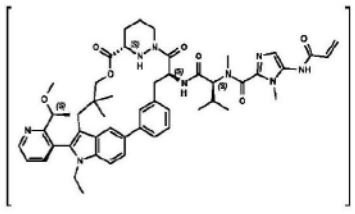
[1163]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 139		BA 510	
BA 140		BA 511	
BA 141		BA 512	
BA 142		BA 513	
BA 143		BA 514	

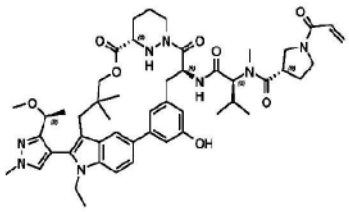
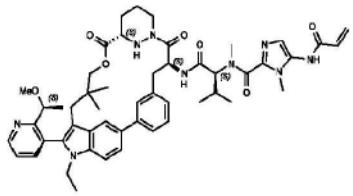
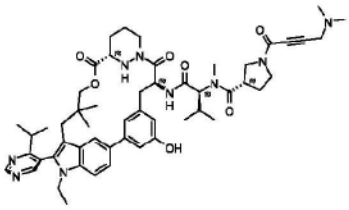
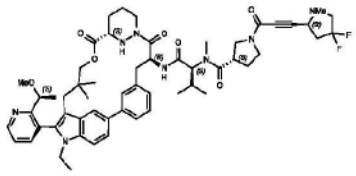
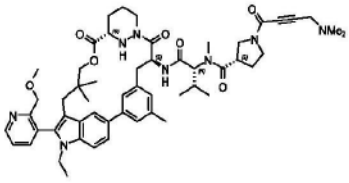
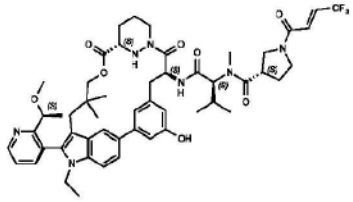
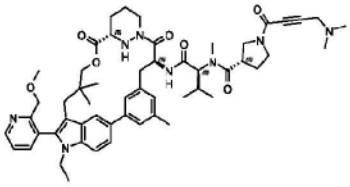
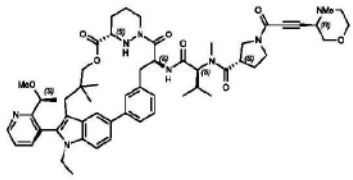
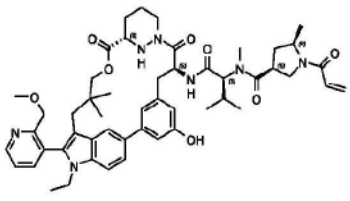
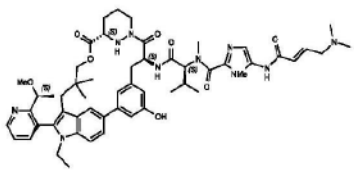
[1164]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 144		BA 515	
BA 145		BA 516	
BA 146		BA 517	
BA 147		BA 518	
BA 148		BA 519	

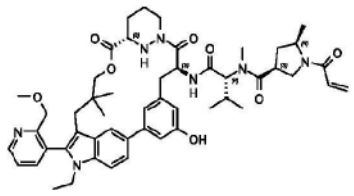
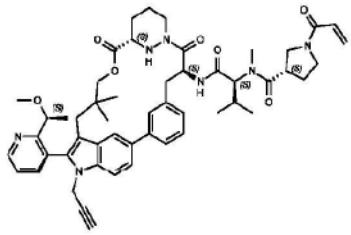
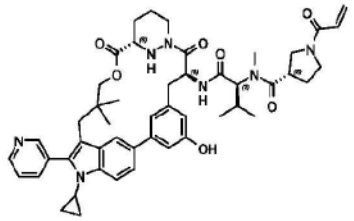
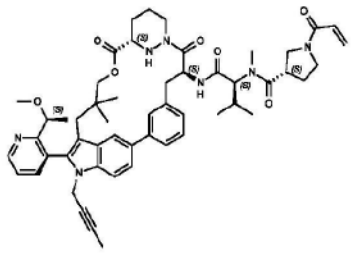
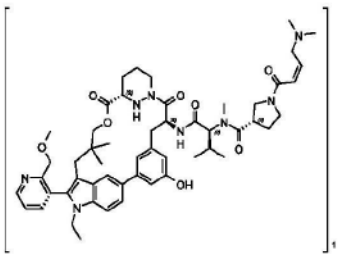
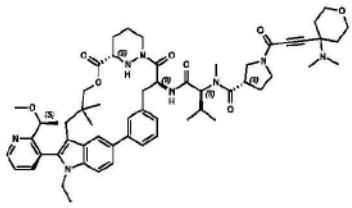
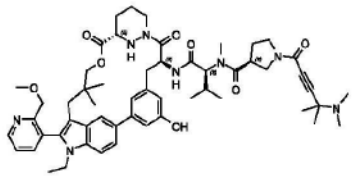
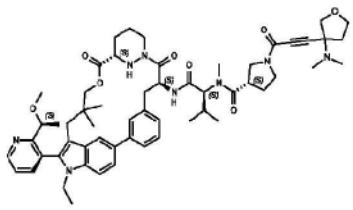
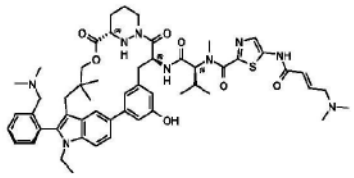
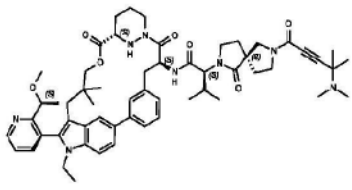
[1165]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 149		BA 520	
BA 150		BA 521	
BA 151		BA 522	
BA 152		BA 523	
BA 153		BA 524	

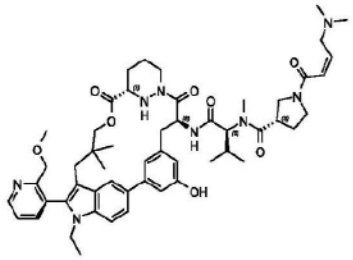
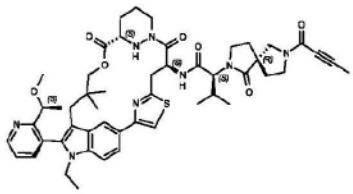
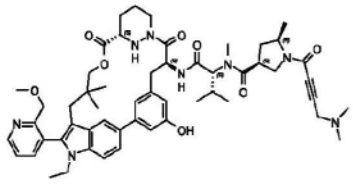
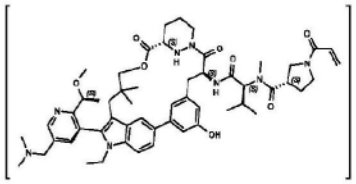
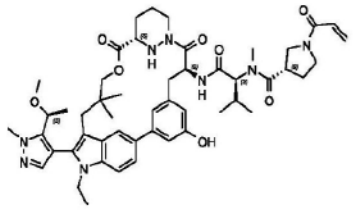
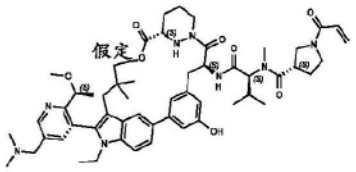
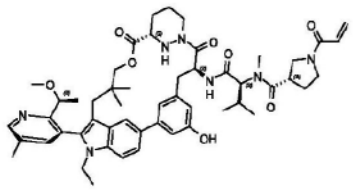
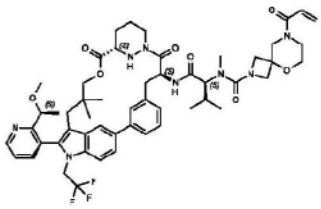
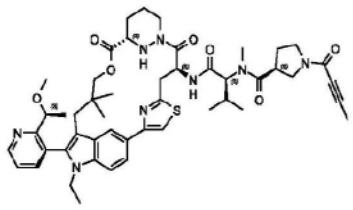
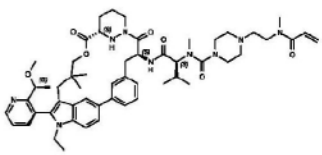
[1166]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 154		BA 525	
BA 155		BA 526	
BA 156		BA 527	
BA 157		BA 528	
BA 158		BA 529	

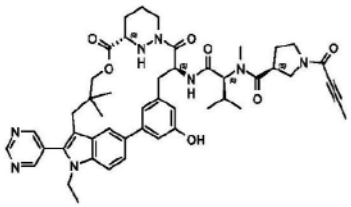
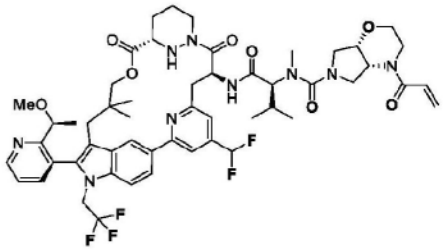
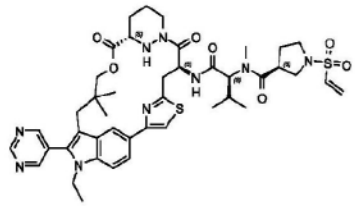
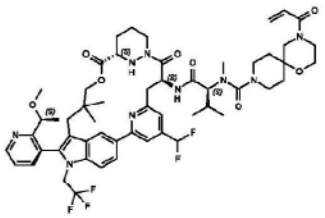
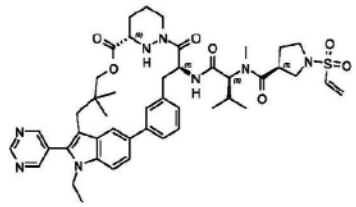
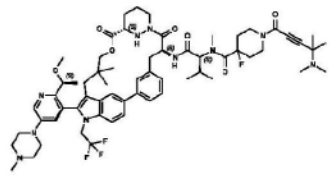
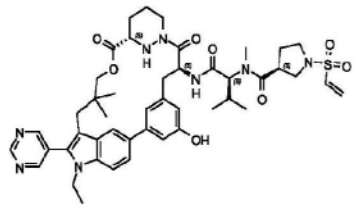
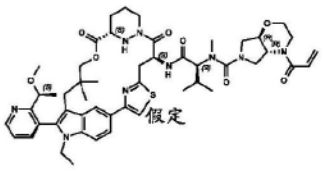
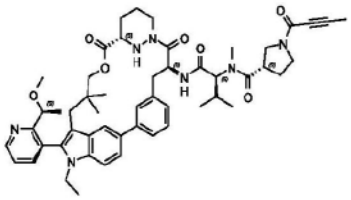
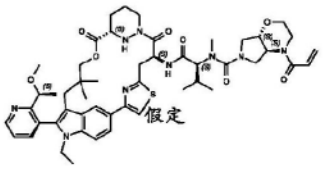
[1167]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 159		BA 530	
BA 160		BA 531	
BA 161		BA 532	
BA 162		BA 533	
BA 163		BA 534	

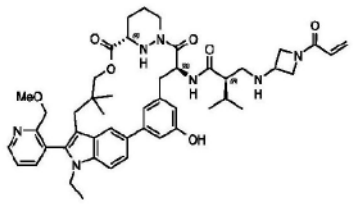
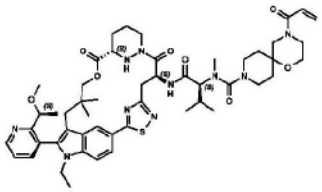
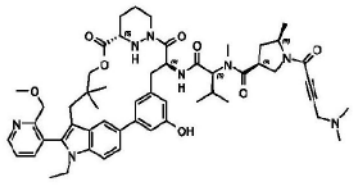
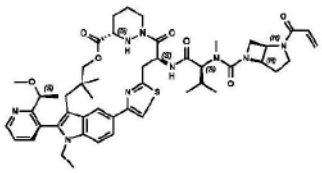
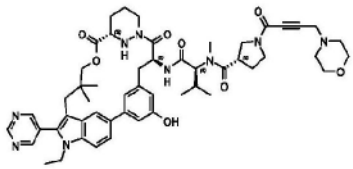
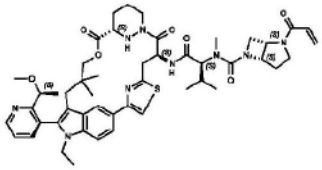
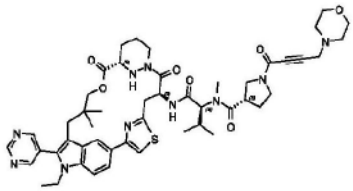
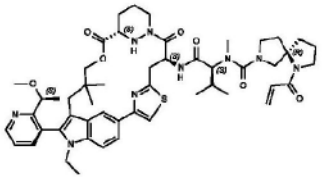
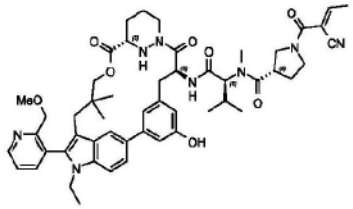
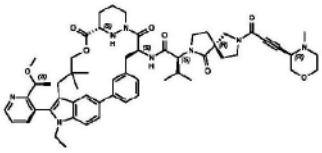
[1168]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 164		BA 535	
BA 165		BA 536	
BA 166		BA 537	
BA 167		BA 538	
BA 168		BA 539	

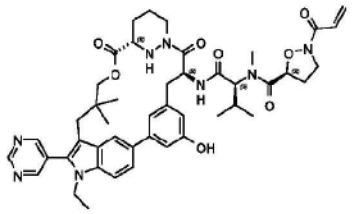
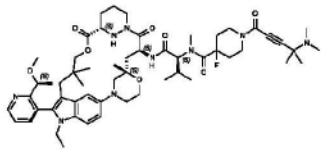
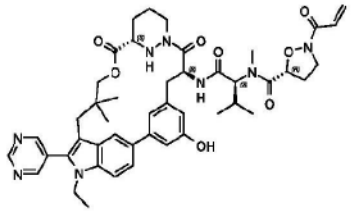
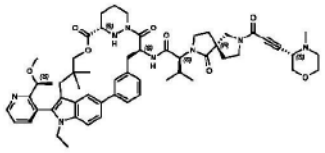
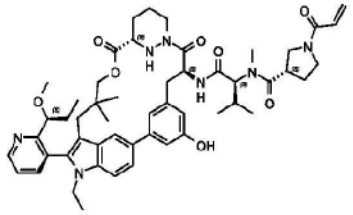
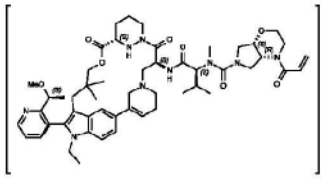
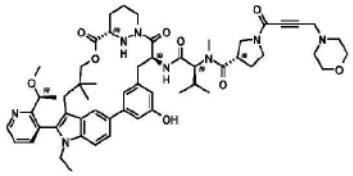
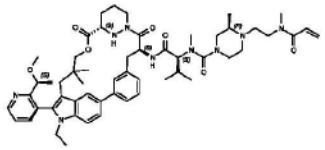
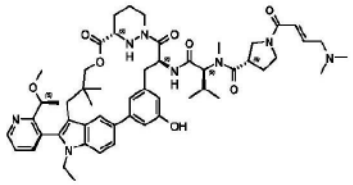
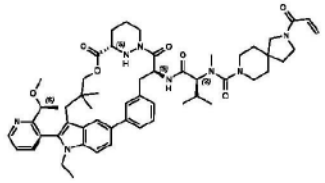
[1169]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 169		BA 540	
BA 170		BA 541	
BA 171		BA 542	
BA 172		BA 543	
BA 173		BA 544	

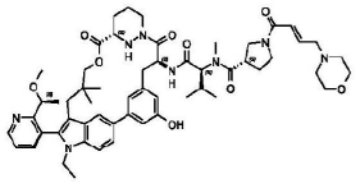
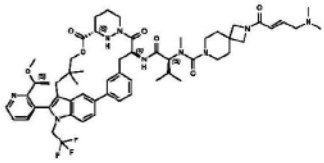
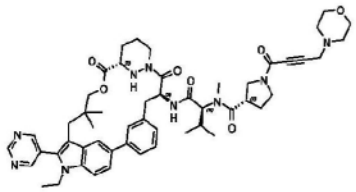
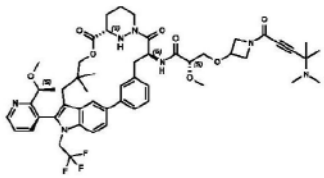
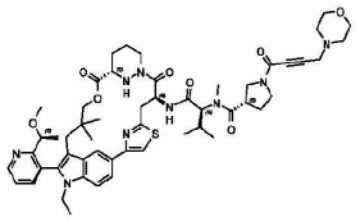
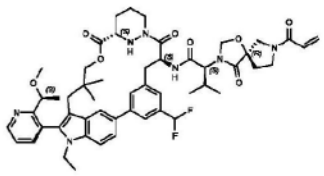
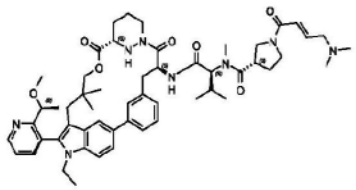
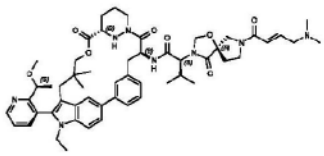
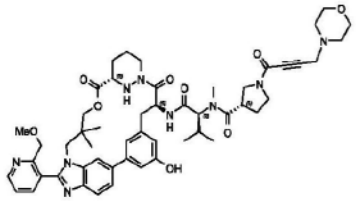
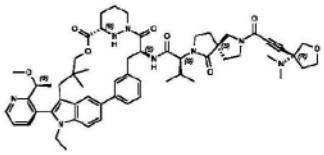
[1170]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 174		BA 545	
BA 175		BA 546	
BA 176		BA 547	
BA 177		BA 548	
BA 178		BA 549	

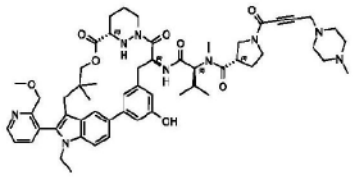
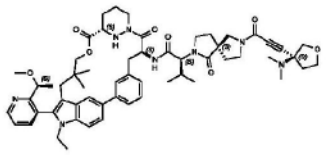
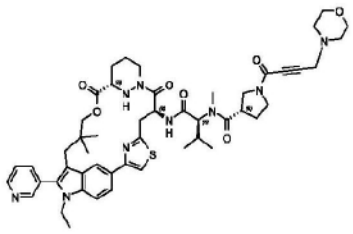
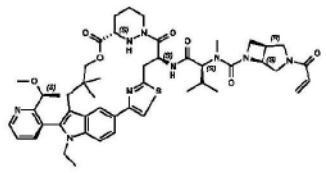
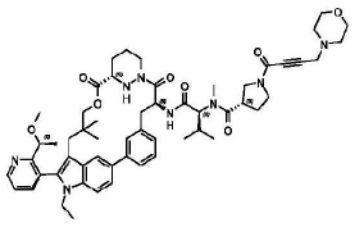
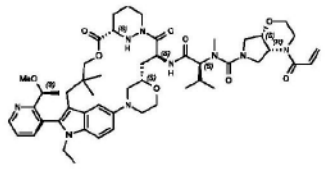
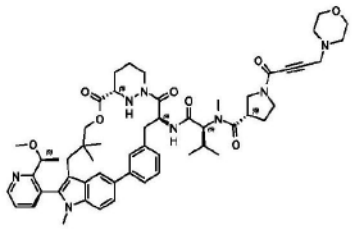
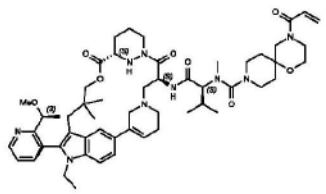
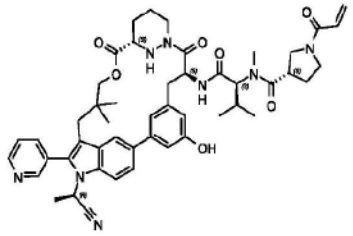
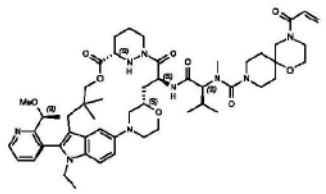
[1171]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 179		BA 550	
BA 180		BA 551	
BA 181		BA 552	
BA 182		BA 553	
BA 183		BA 554	

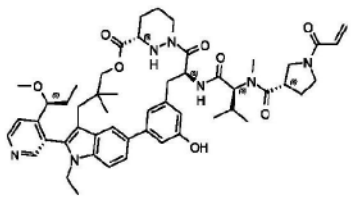
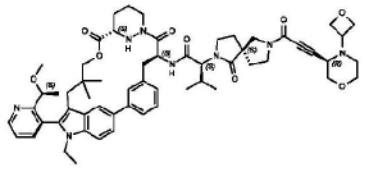
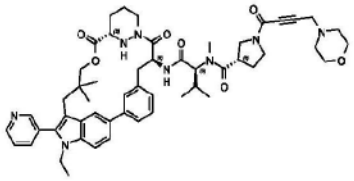
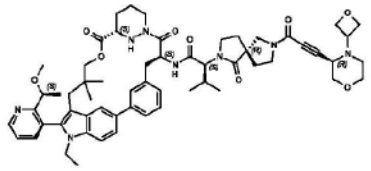
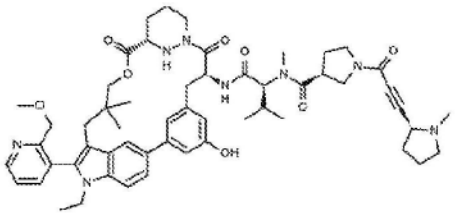
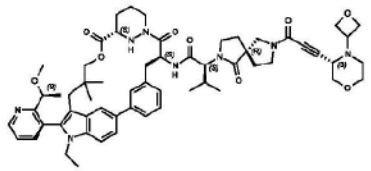
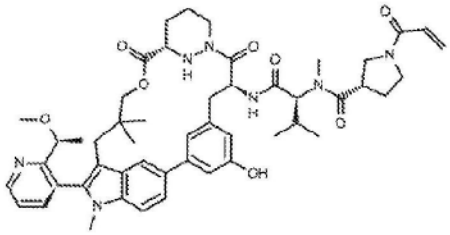
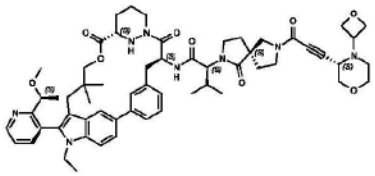
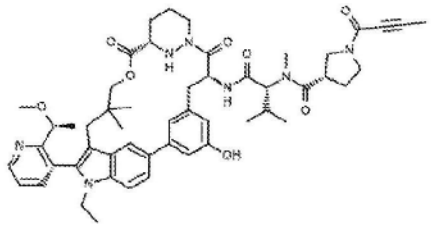
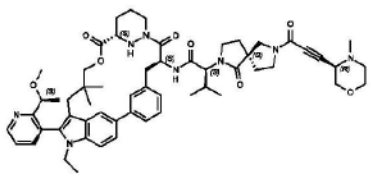
[1172]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA184		BA555	
BA185		BA556	
BA186		BA557	
BA187		BA558	
BA188		BA559	

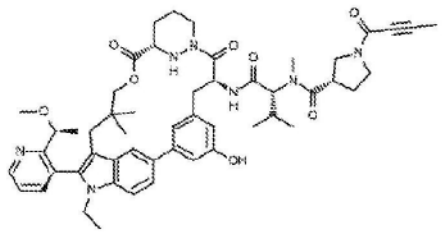
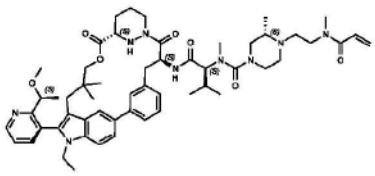
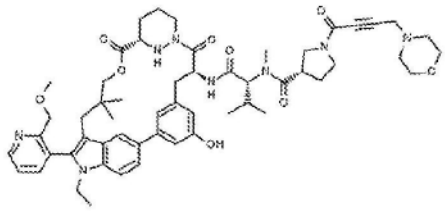
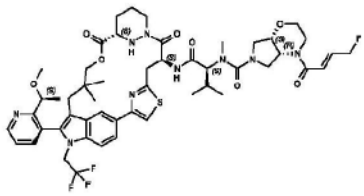
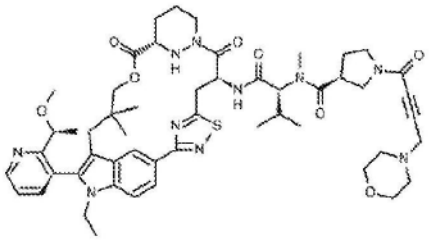
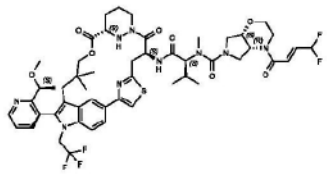
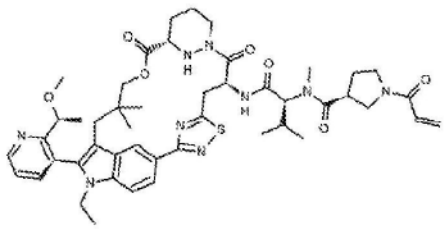
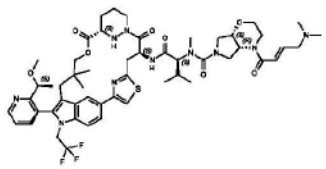
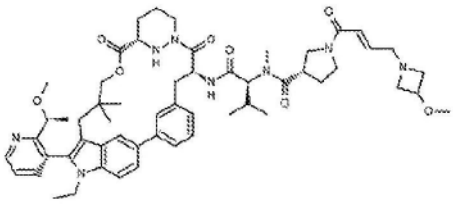
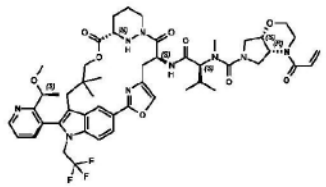
[1173]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 189		BA 560	
BA 190		BA 561	
BA 191		BA 562	
BA 192		BA 563	
BA 193		BA 564	

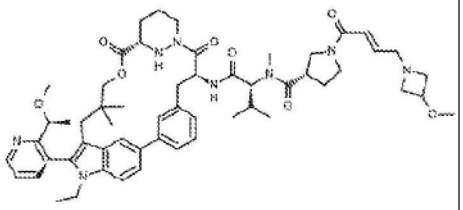
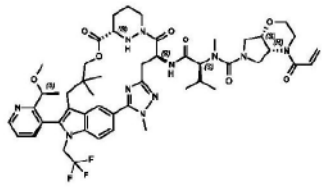
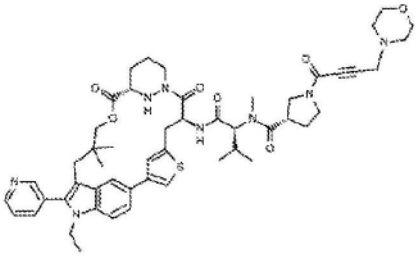
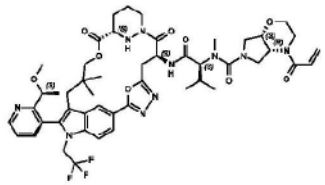
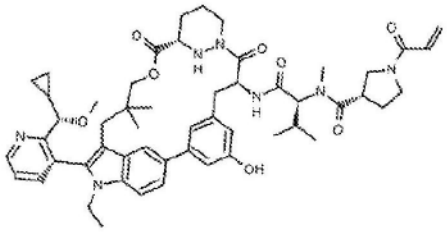
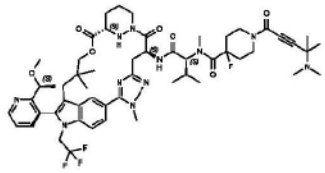
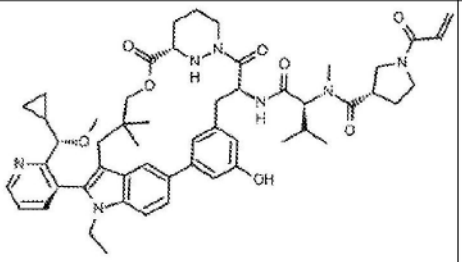
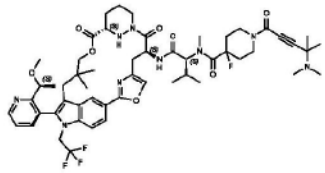
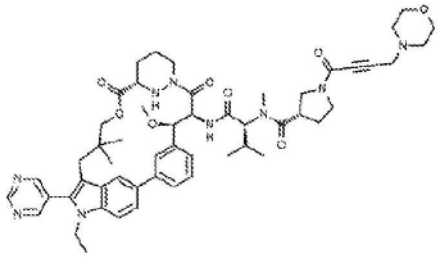
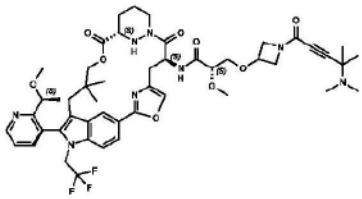
[1174]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 194		BA 565	
BA 195		BA 566	
BA 196		BA 567	
BA 197		BA 568	
BA 198		BA 569	

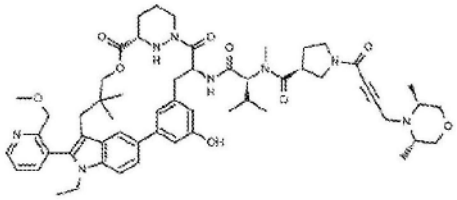
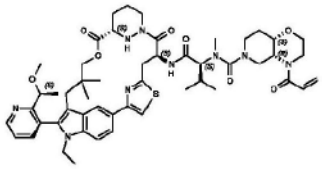
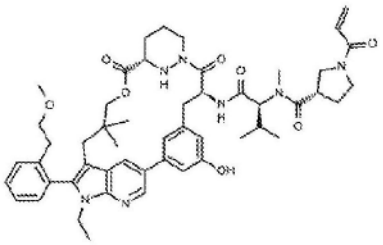
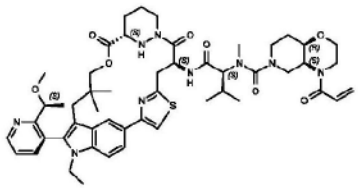
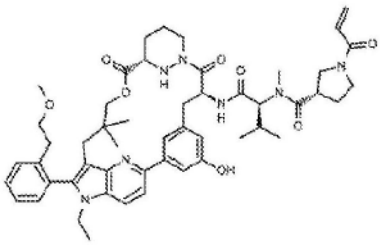
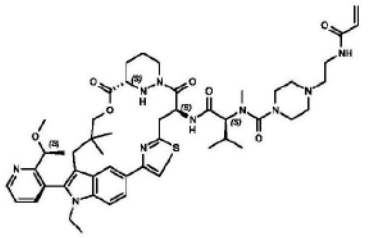
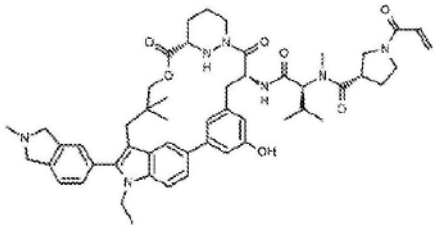
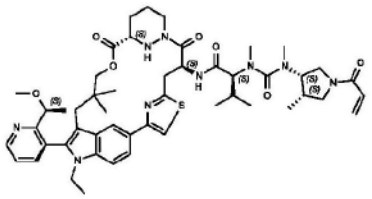
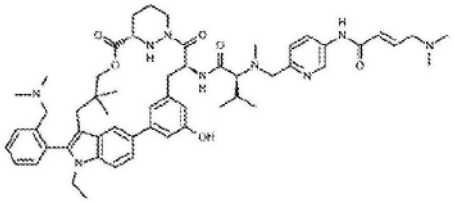
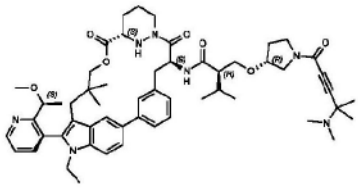
[1175]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 199		BA 570	
BA 200		BA 571	
BA 201		BA 572	
BA 202		BA 573	
BA 203		BA 574	

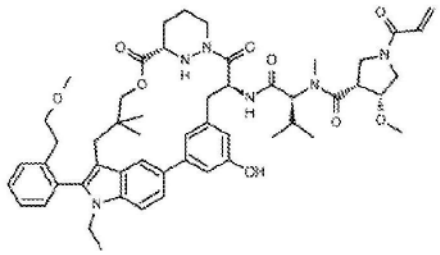
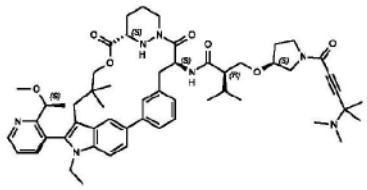
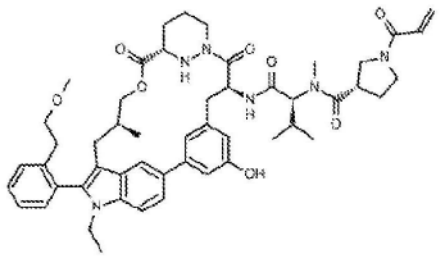
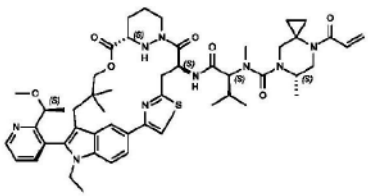
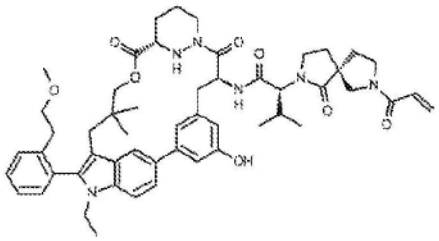
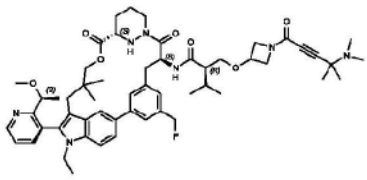
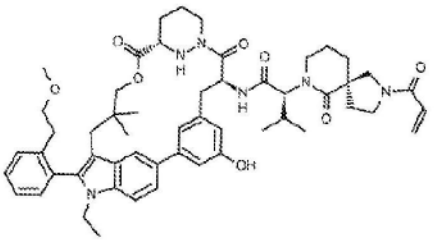
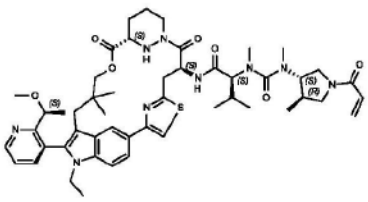
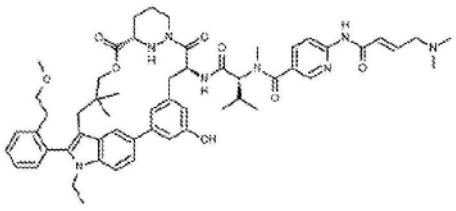
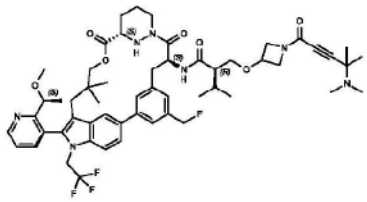
[1176]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 204		BA 575	
BA 205		BA 576	
BA 206		BA 577	
BA 207		BA 578	
BA 208		BA 579	

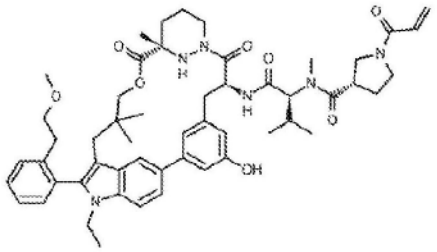
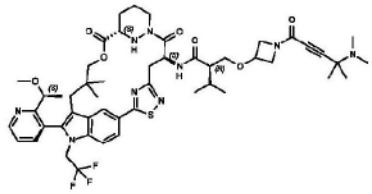
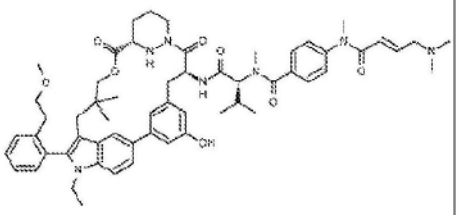
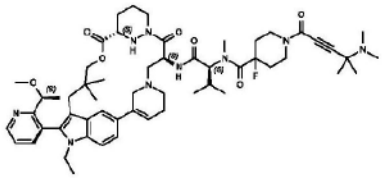
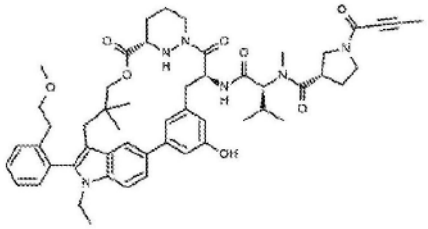
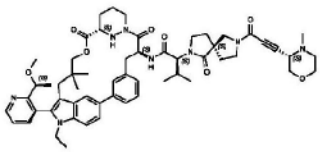
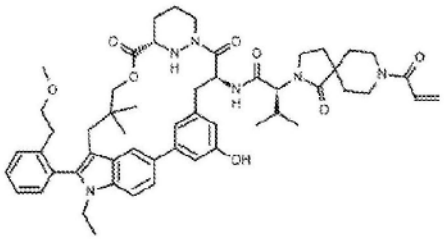
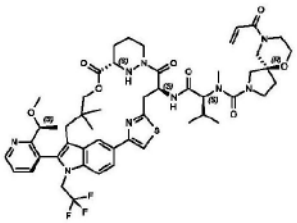
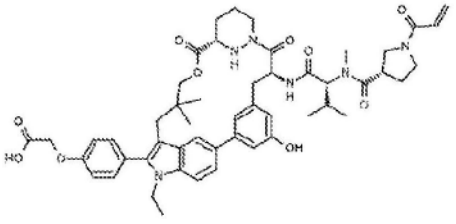
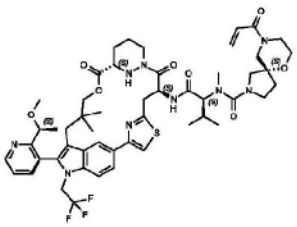
[1177]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 209		BA 580	
BA 210		BA 581	
BA 211		BA 582	
BA 212		BA 583	
BA 213		BA 584	

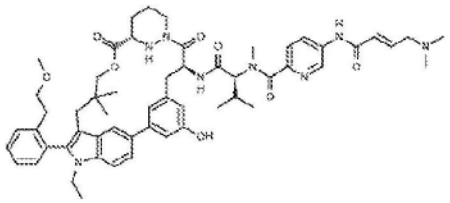
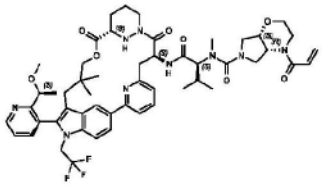
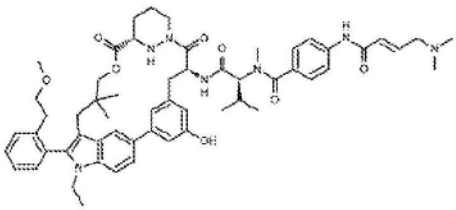
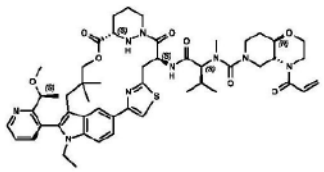
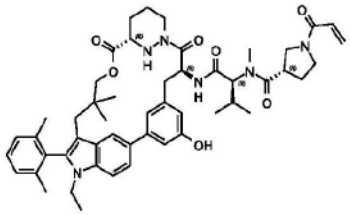
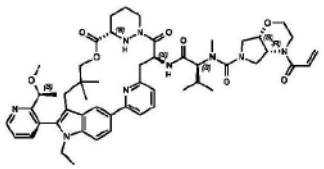
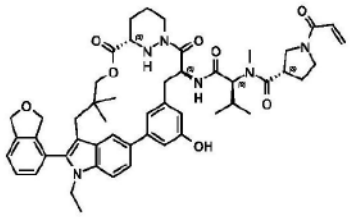
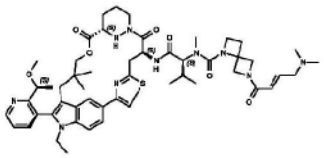
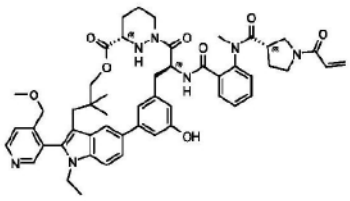
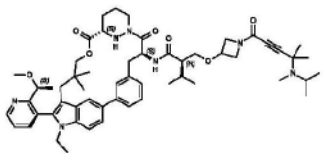
[1178]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 214		BA 585	
BA 215		BA 586	
BA 216		BA 587	
BA 217		BA 588	
BA 218		BA 589	

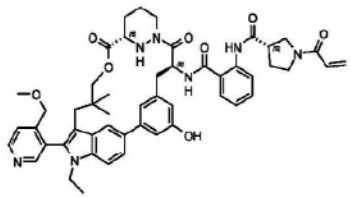
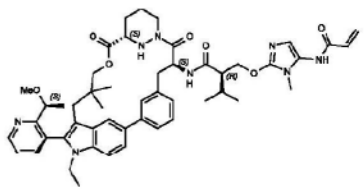
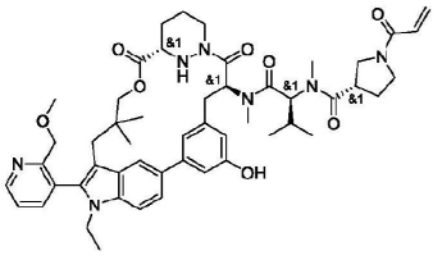
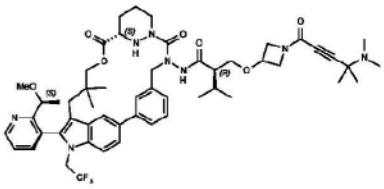
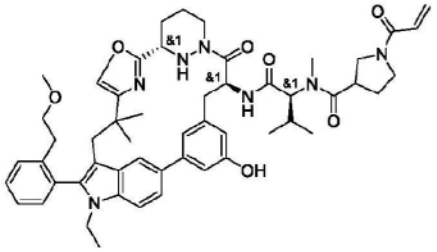
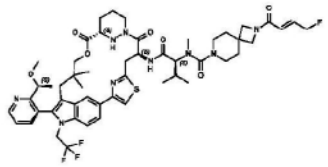
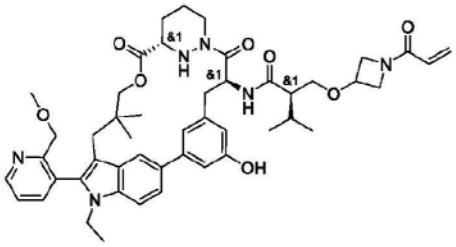
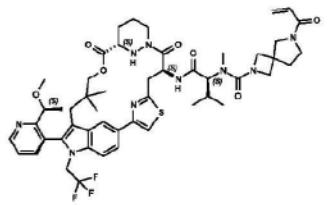
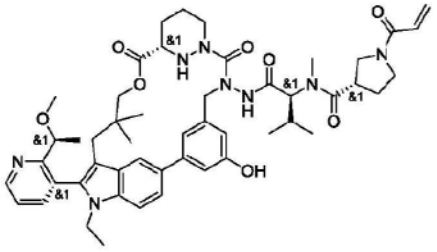
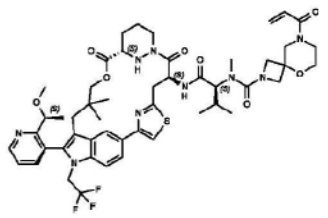
[1179]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 219		BA 590	
BA 220		BA 591	
BA 221		BA 592	
BA 222		BA 593	
BA 223		BA 594	

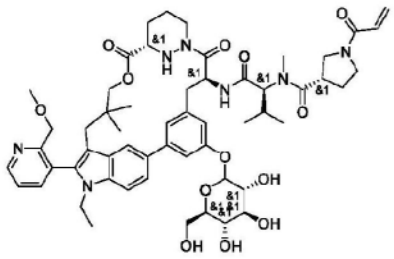
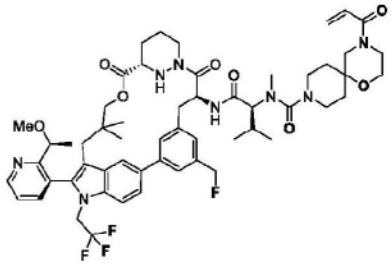
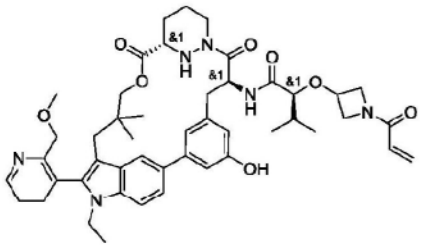
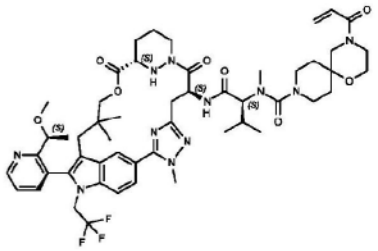
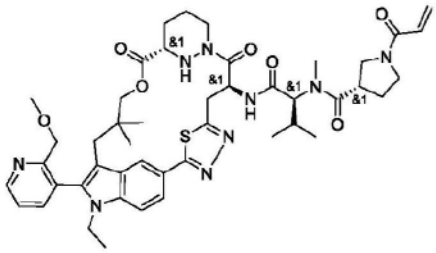
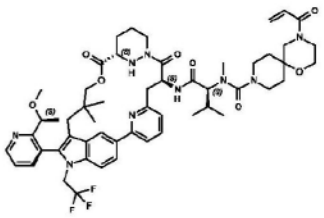
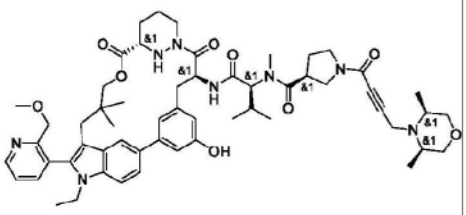
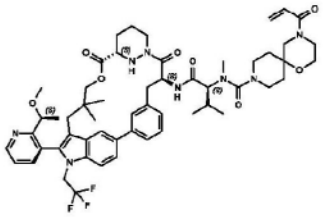
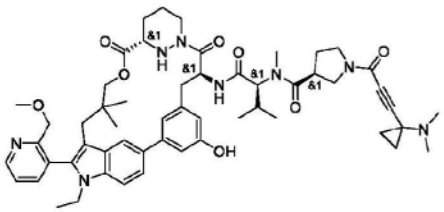
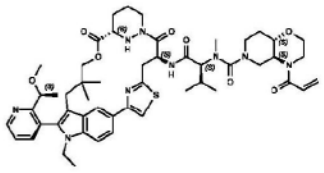
[1180]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 224		BA 595	
BA 225		BA 596	
BA 226		BA 597	
BA 227		BA 598	
BA 228		BA 599	

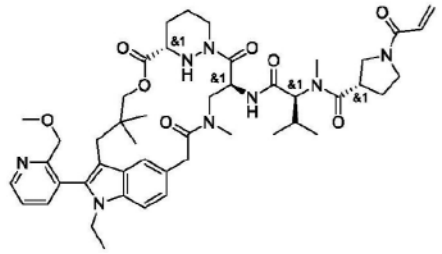
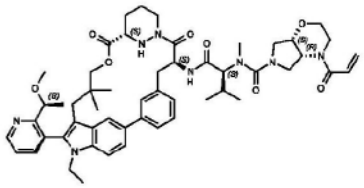
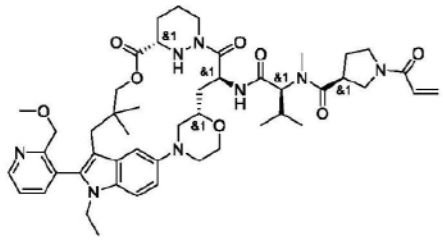
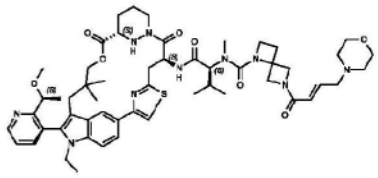
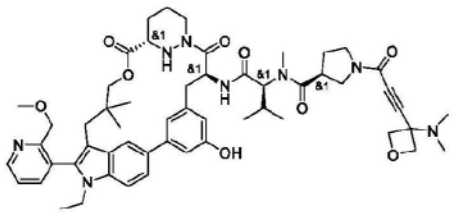
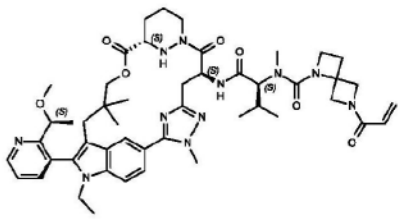
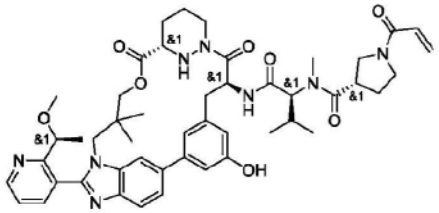
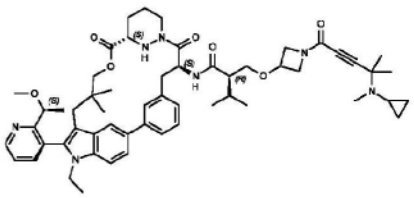
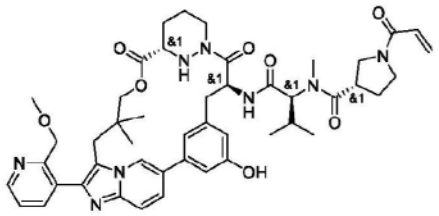
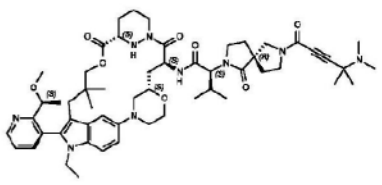
[1181]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 229		BA 600	
BA 230		BA 601	
BA 231		BA 602	
BA 232		BA 603	
BA 233		BA 604	

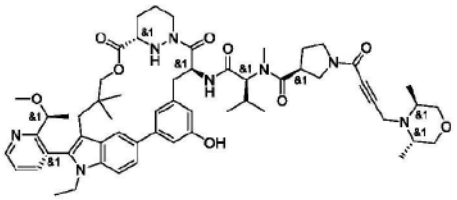
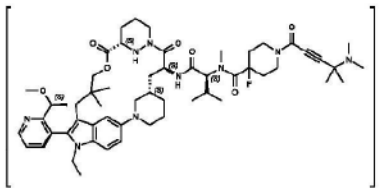
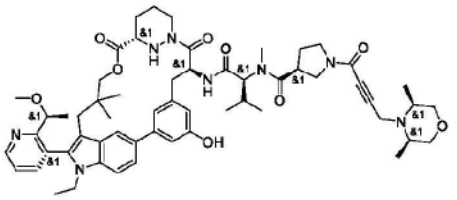
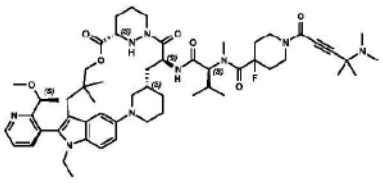
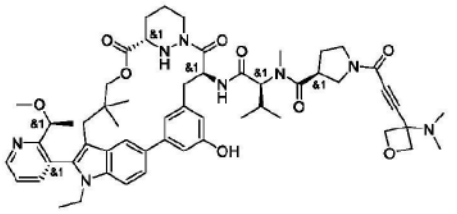
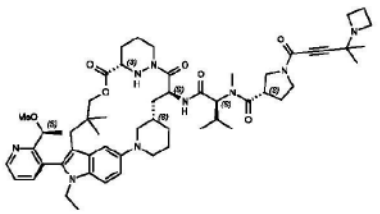
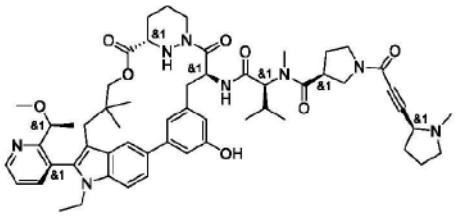
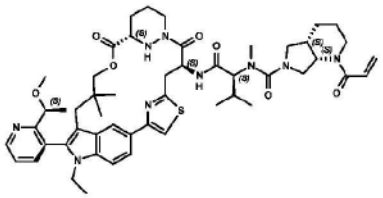
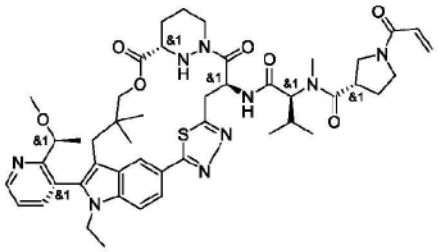
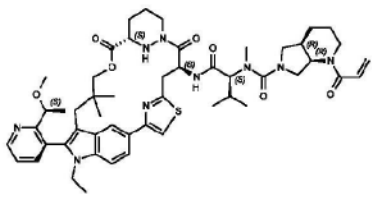
[1182]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 234		BA 605	
BA 235		BA 606	
BA 236		BA 607	
BA 237		BA 608	
BA 238		BA 609	

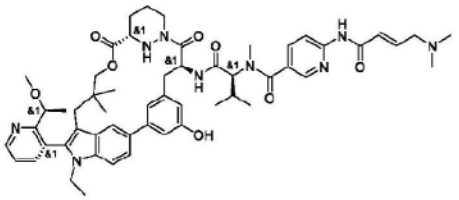
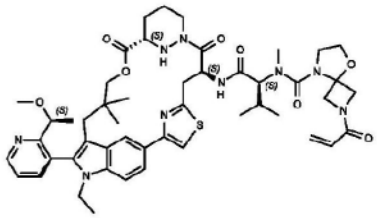
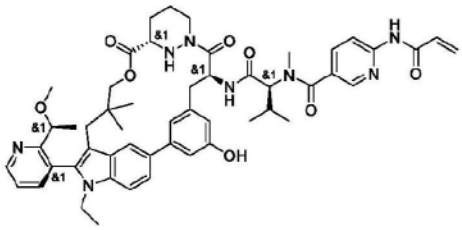
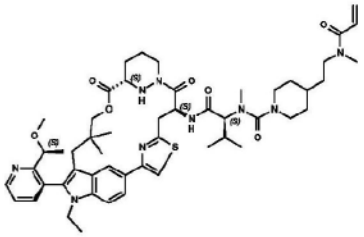
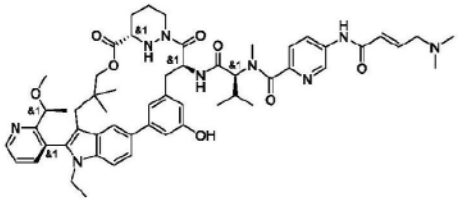
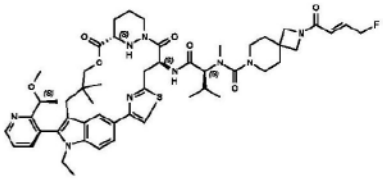
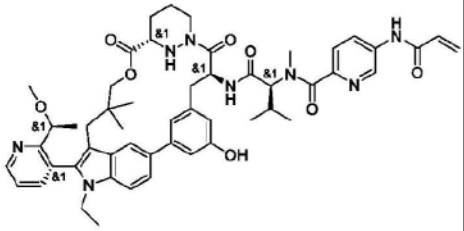
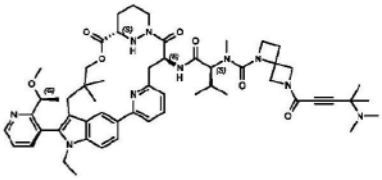
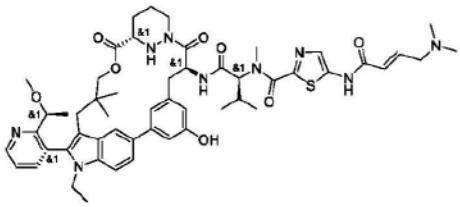
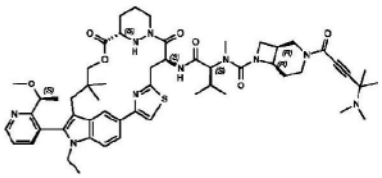
[1183]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 239		BA 610	
BA 240		BA 611	
BA 241		BA 612	
BA 242		BA 613	
BA 243		BA 614	

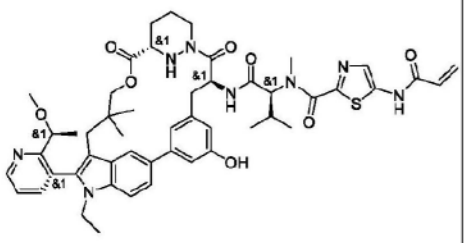
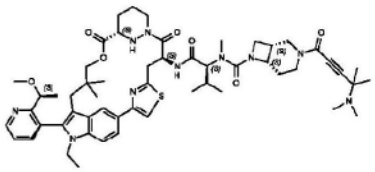
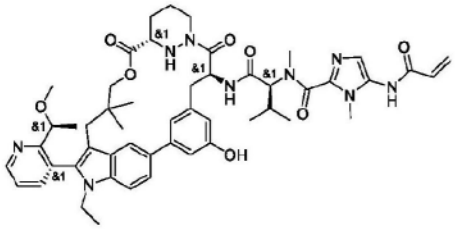
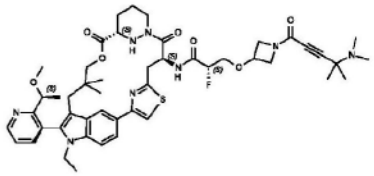
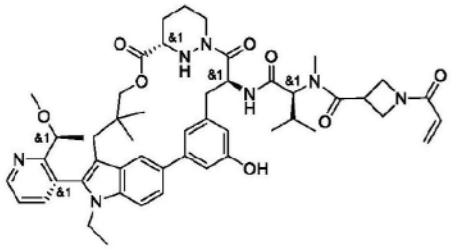
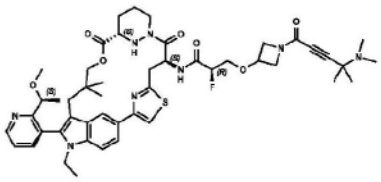
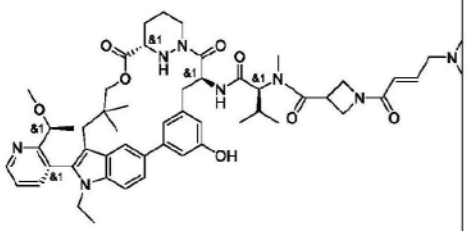
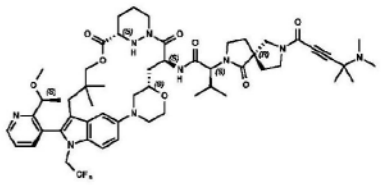
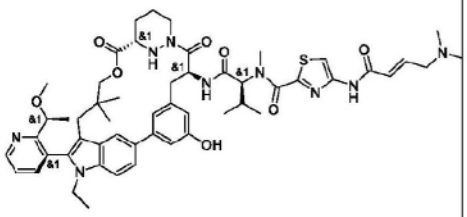
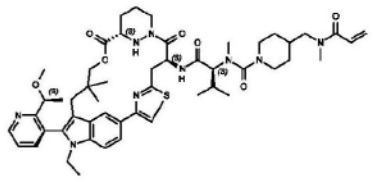
[1184]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 244		BA 615	
BA 245		BA 616	
BA 246		BA 617	
BA 247		BA 618	
BA 248		BA 619	

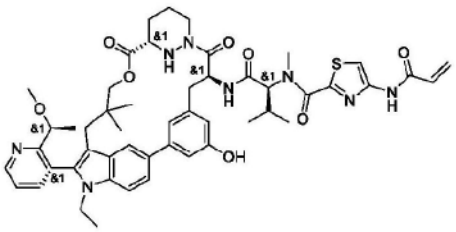
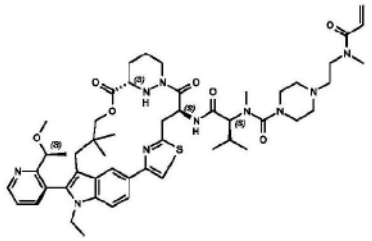
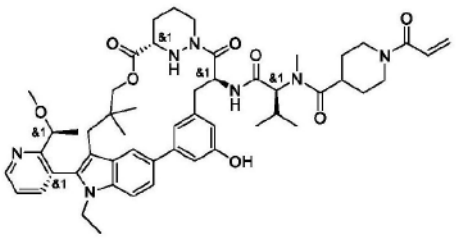
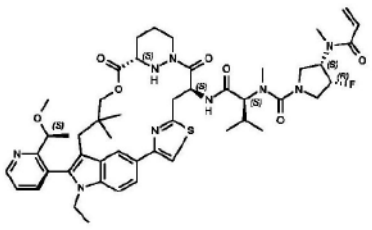
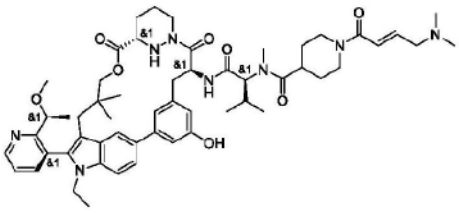
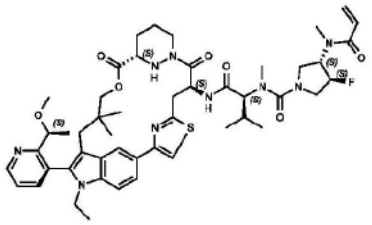
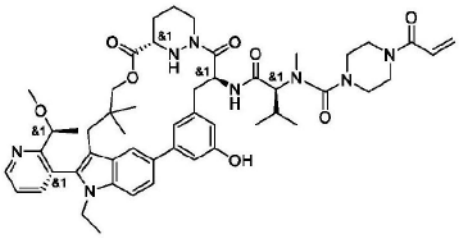
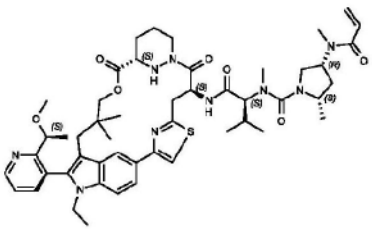
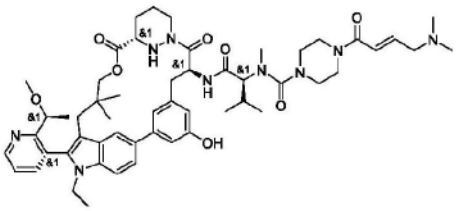
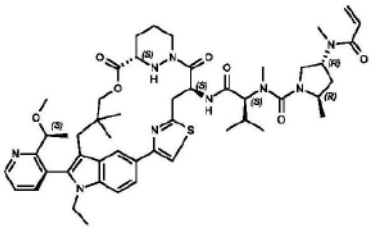
[1185]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 249		BA 620	
BA 250		BA 621	
BA 251		BA 622	
BA 252		BA 623	
BA 253		BA 624	

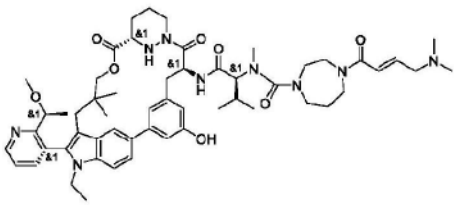
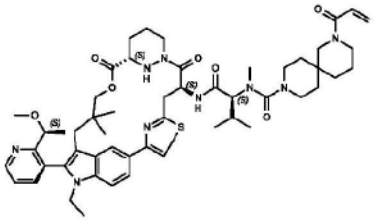
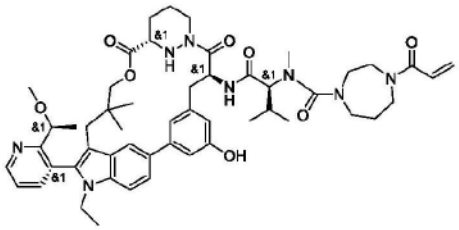
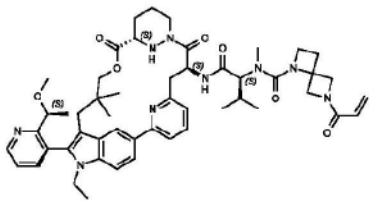
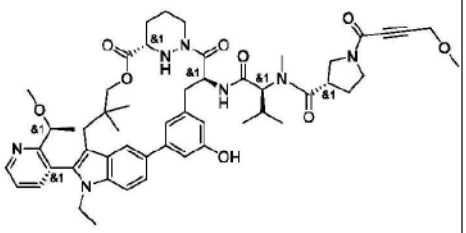
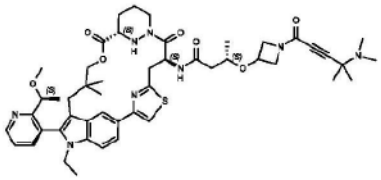
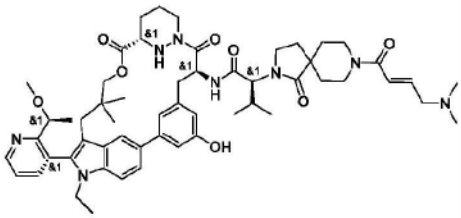
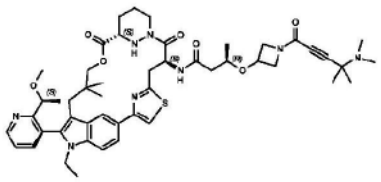
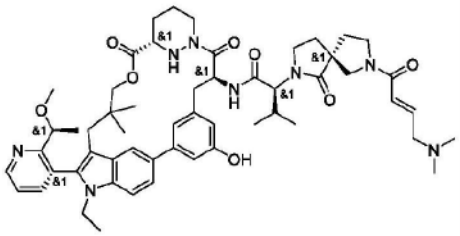
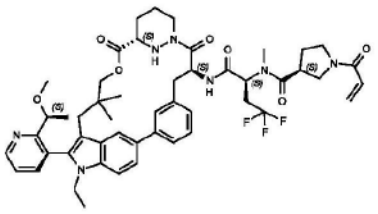
[1186]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 254		BA 625	
BA 255		BA 626	
BA 256		BA 627	
BA 257		BA 628	
BA 258		BA 629	

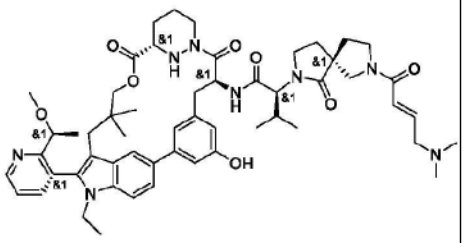
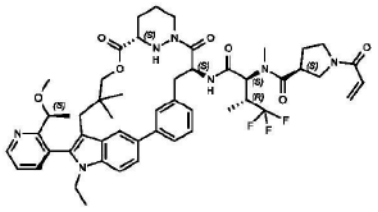
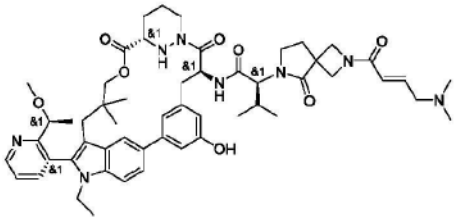
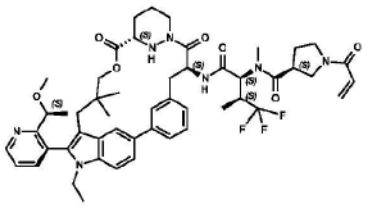
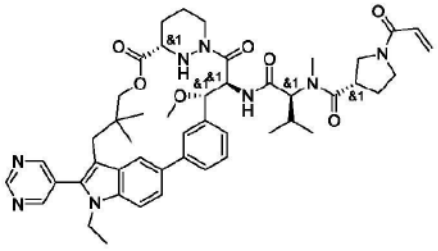
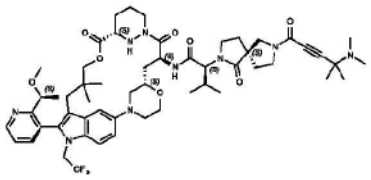
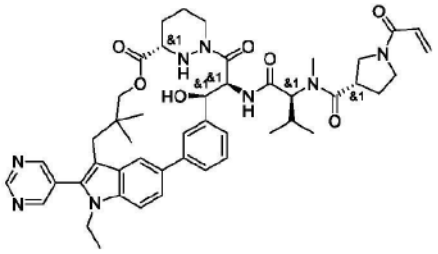
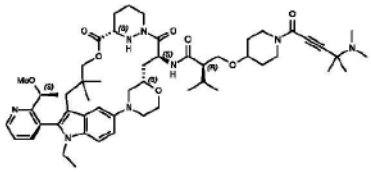
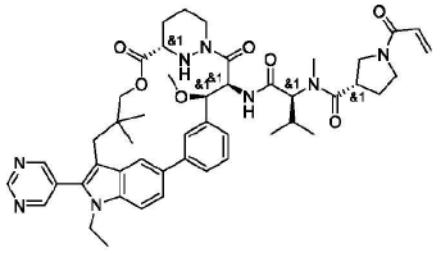
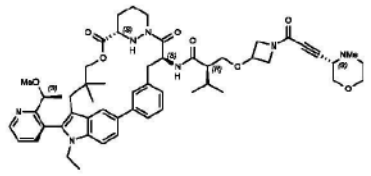
[1187]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 259		BA 630	
BA 260		BA 631	
BA 261		BA 632	
BA 262		BA 633	
BA 263		BA 634	

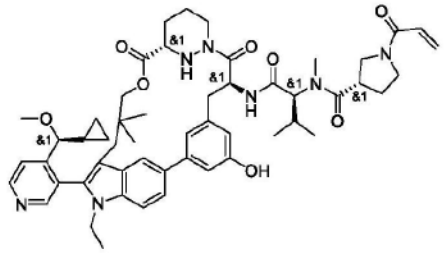
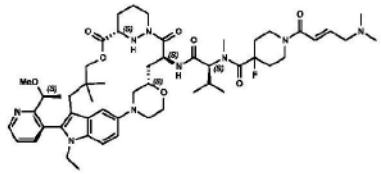
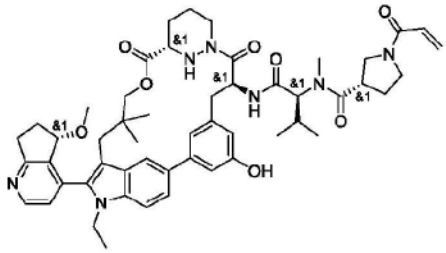
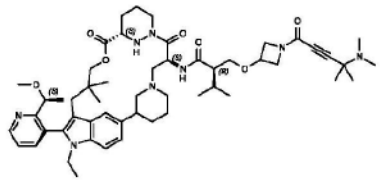
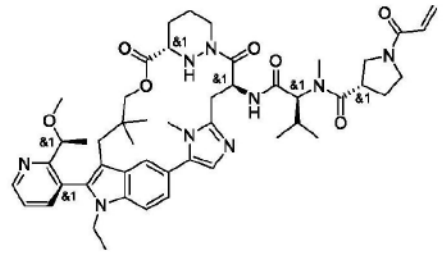
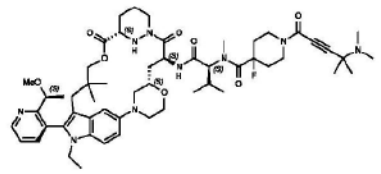
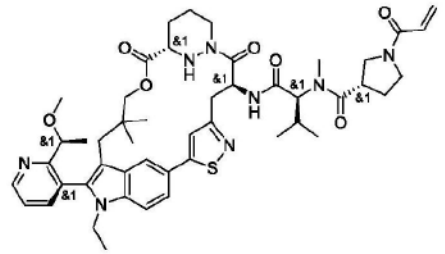
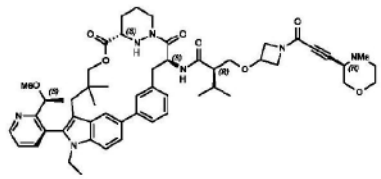
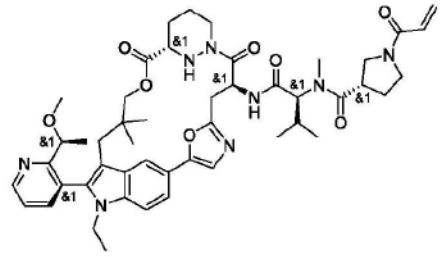
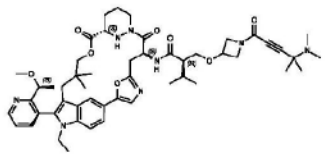
[1188]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 264		BA 635	
BA 265		BA 636	
BA 266		BA 637	
BA 267		BA 638	
BA 268		BA 639	

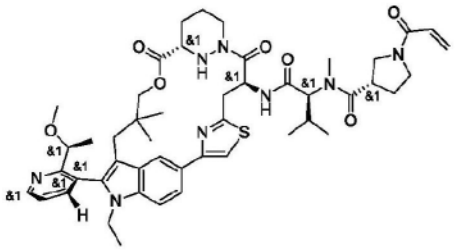
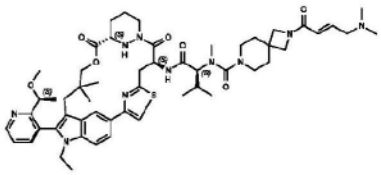
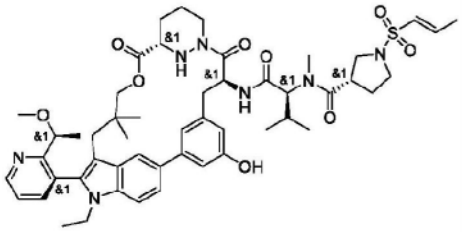
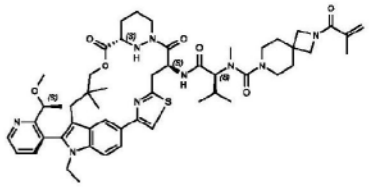
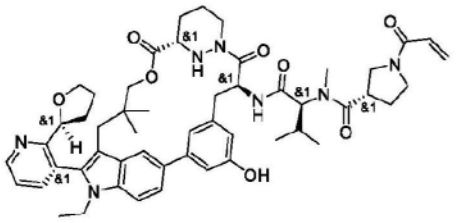
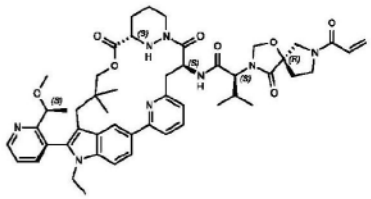
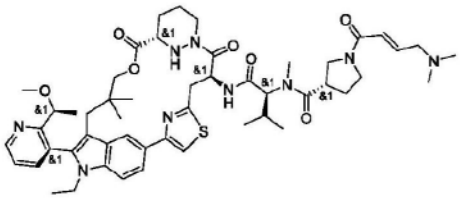
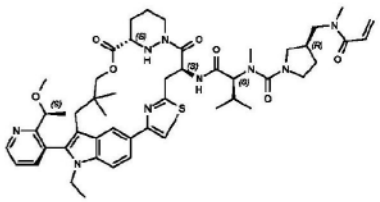
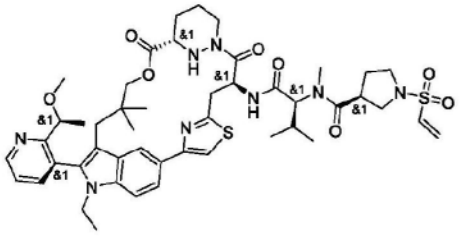
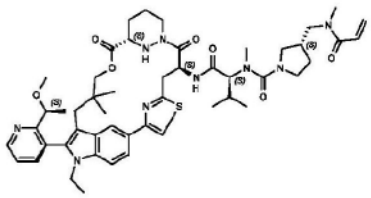
[1189]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 269		BA 640	
BA 270		BA 641	
BA 271		BA 642	
BA 272		BA 643	
BA 273		BA 644	

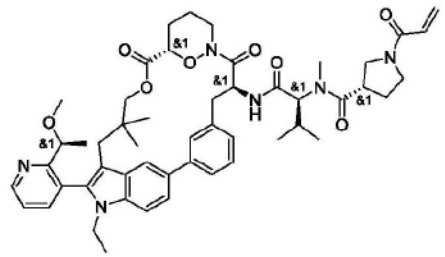
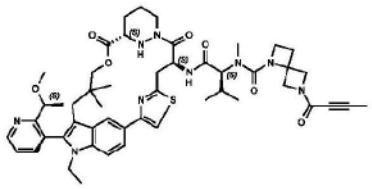
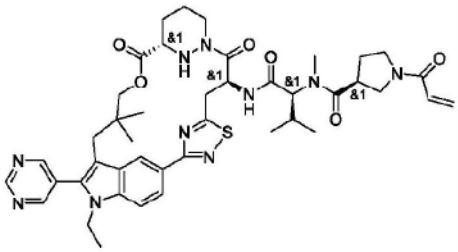
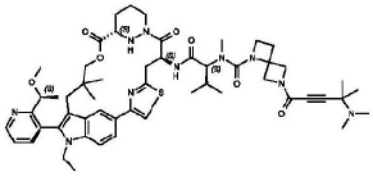
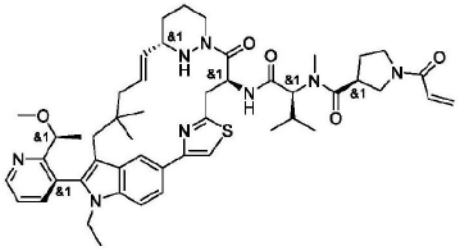
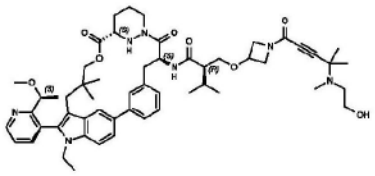
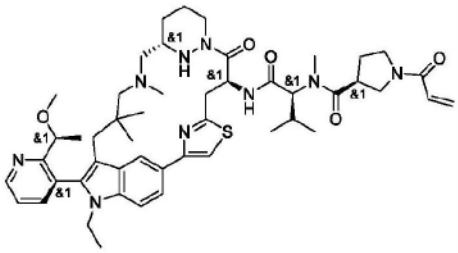
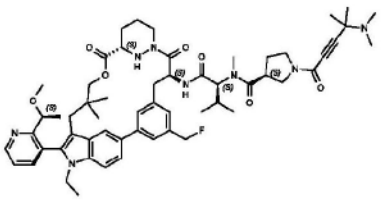
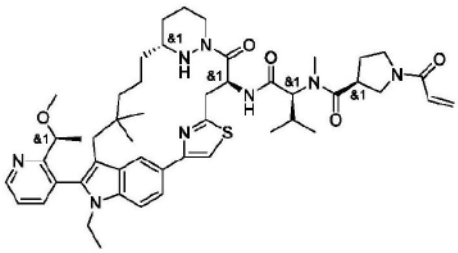
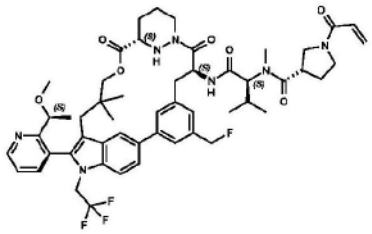
[1190]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 274		BA 645	
BA 275		BA 646	
BA 276		BA 647	
BA 277		BA 648	
BA 278		BA 649	

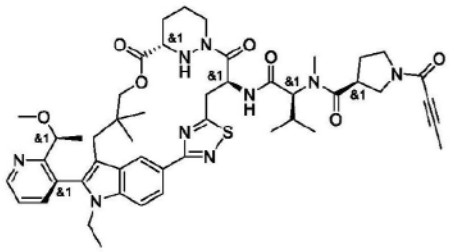
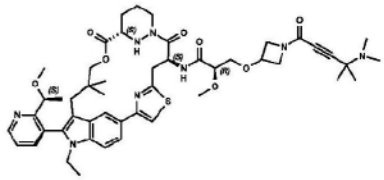
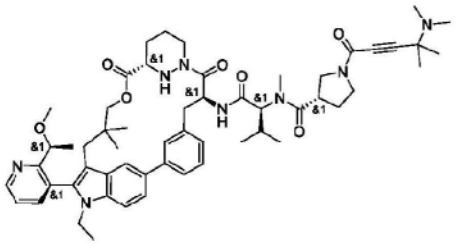
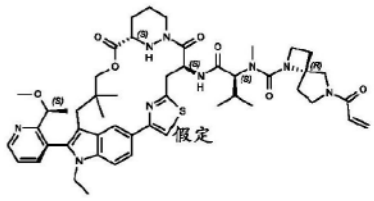
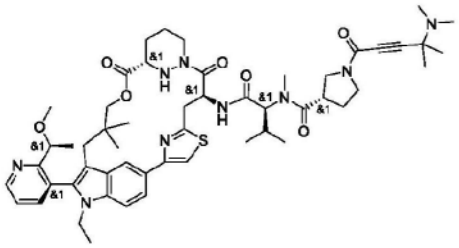
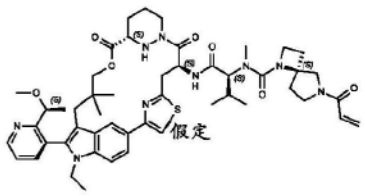
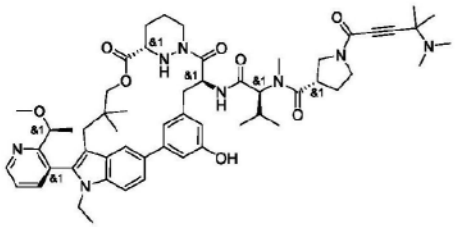
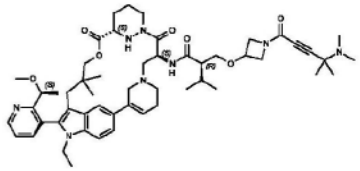
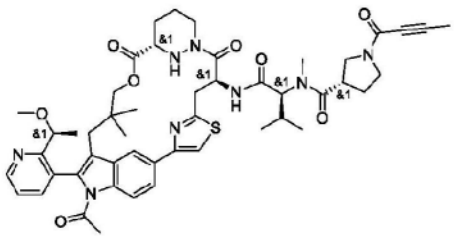
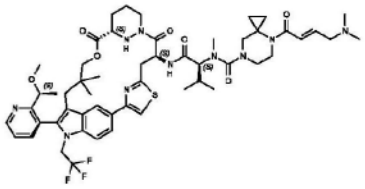
[1191]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 279		BA 650	
BA 280		BA 651	
BA 281		BA 652	
BA 282		BA 653	
BA 283		BA 654	

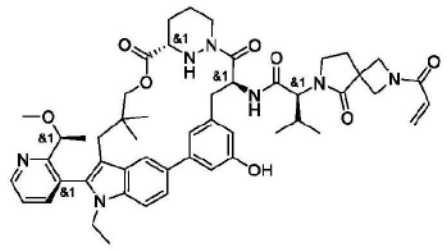
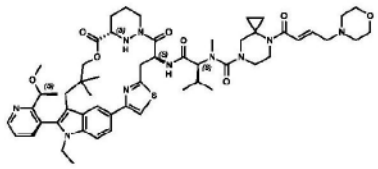
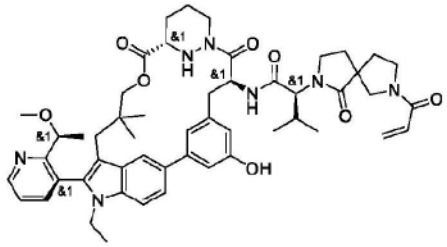
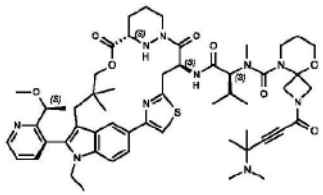
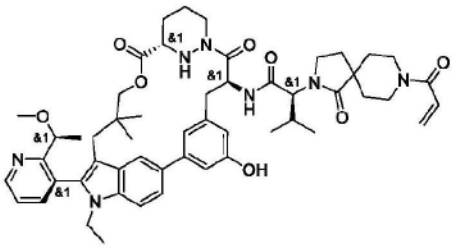
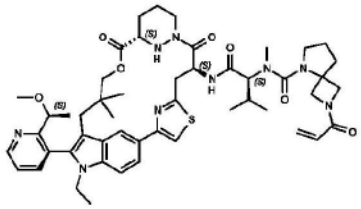
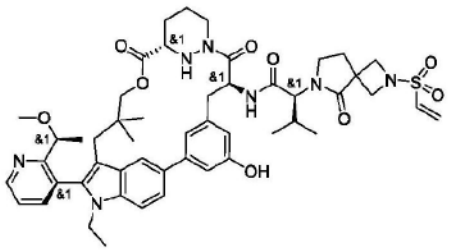
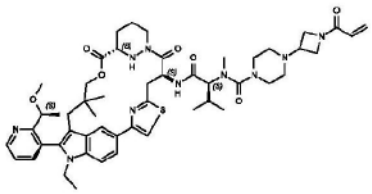
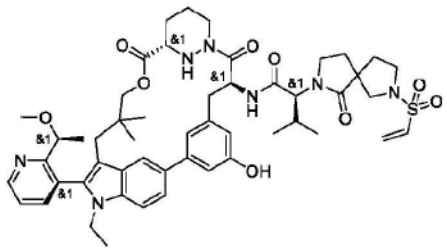
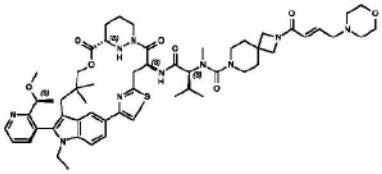
[1192]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 284		BA 655	
BA 285		BA 656	
BA 286		BA 657	
BA 287		BA 658	
BA 288		BA 659	

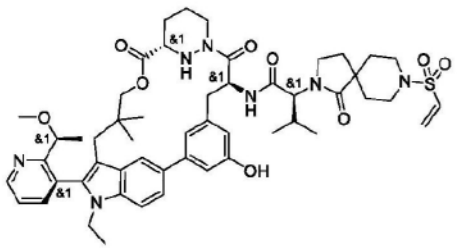
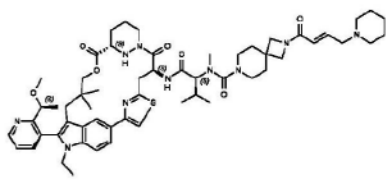
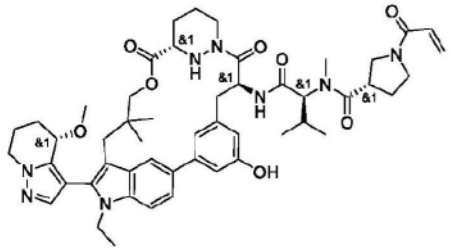
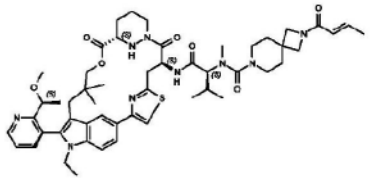
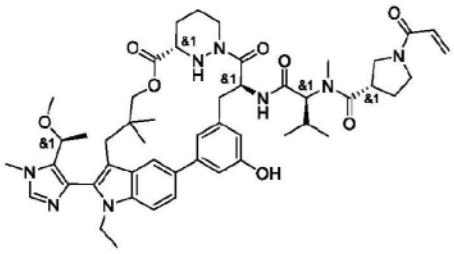
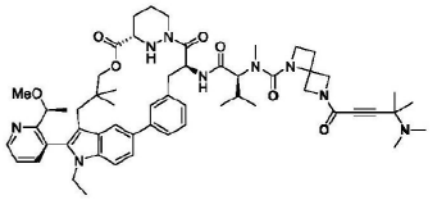
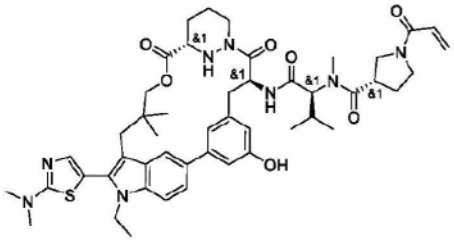
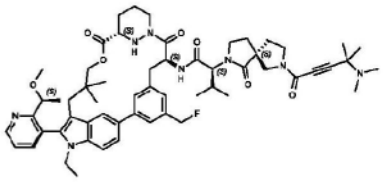
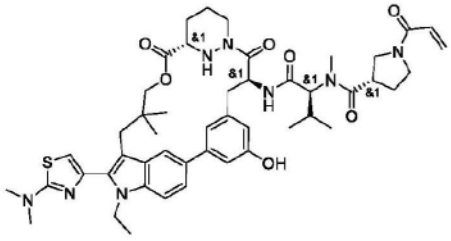
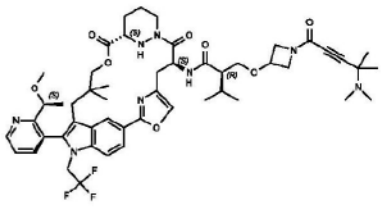
[1193]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 289		BA 660	
BA 290		BA 661	
BA 291		BA 662	
BA 292		BA 663	
BA 293		BA 664	

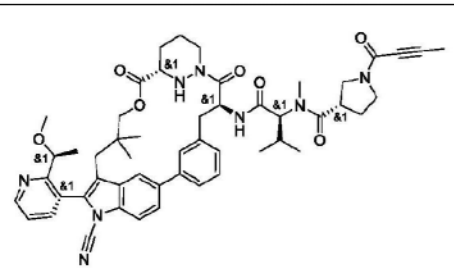
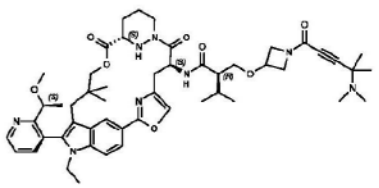
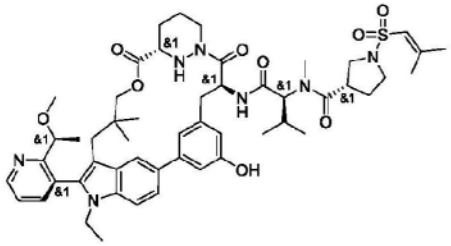
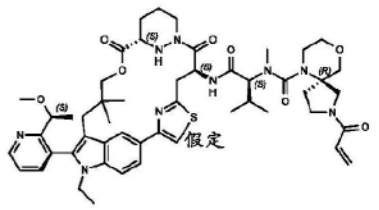
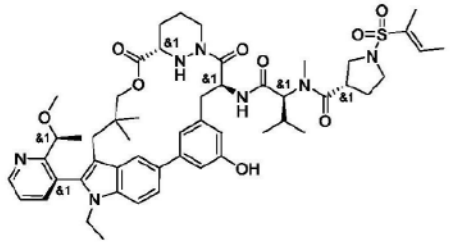
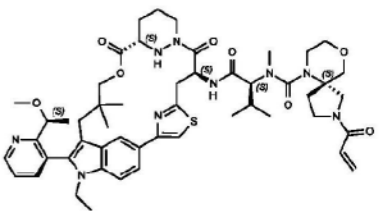
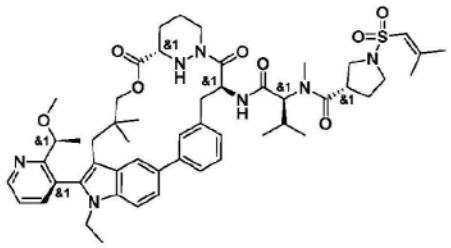
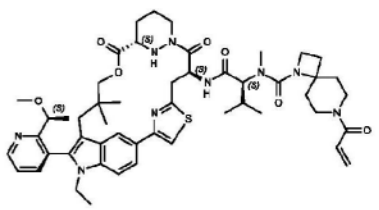
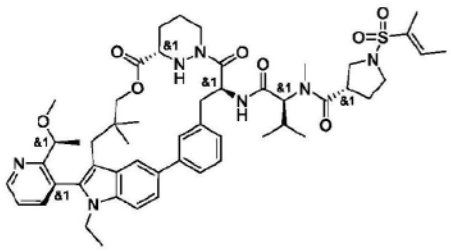
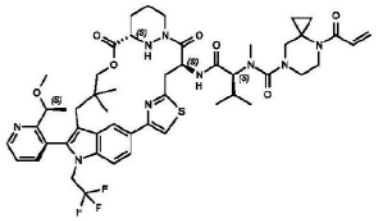
[1194]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 294		BA 665	
BA 295		BA 666	
BA 296		BA 667	
BA 297		BA 668	
BA 298		BA 669	

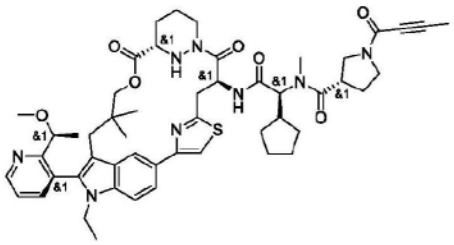
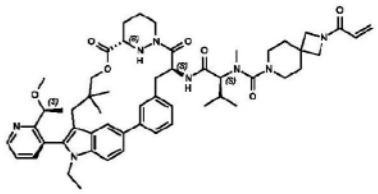
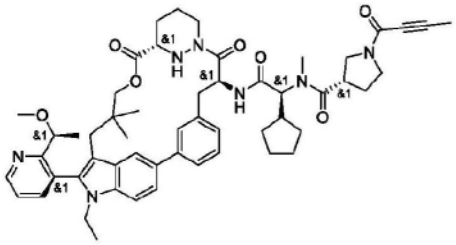
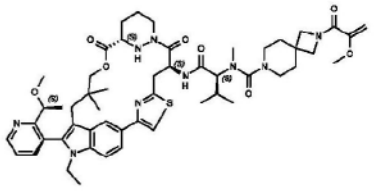
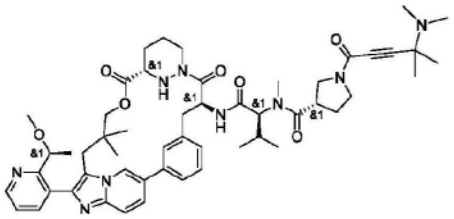
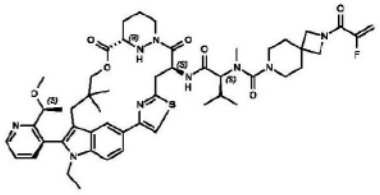
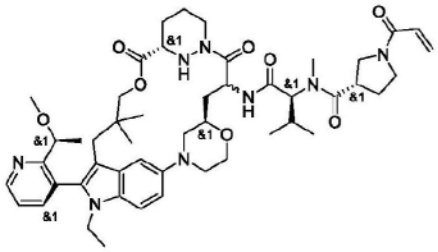
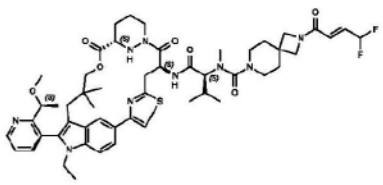
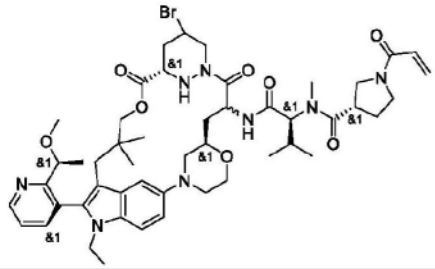
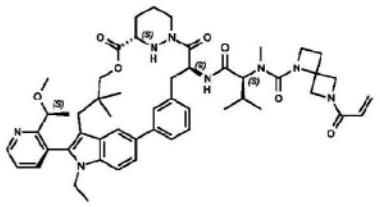
[1195]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 299		BA 670	
BA 300		BA 671	
BA 301		BA 672	
BA 302		BA 673	
BA 303		BA 674	

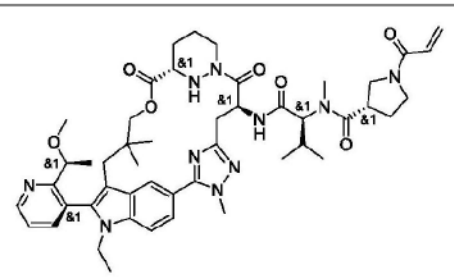
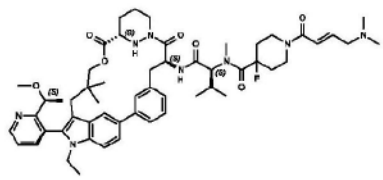
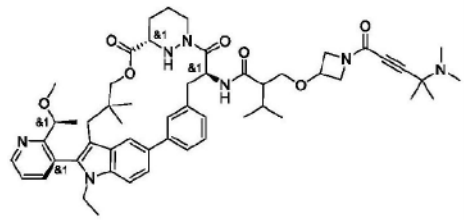
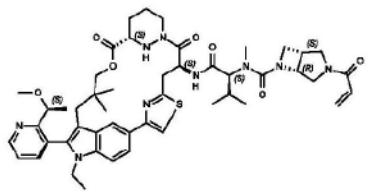
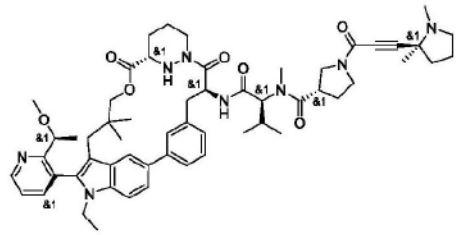
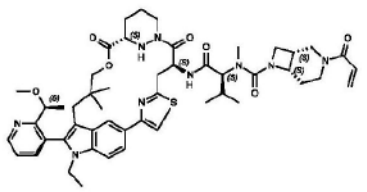
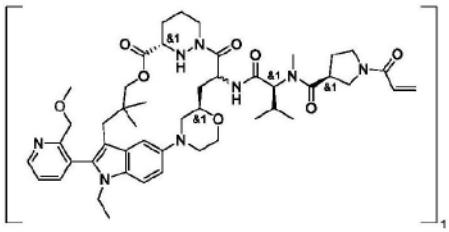
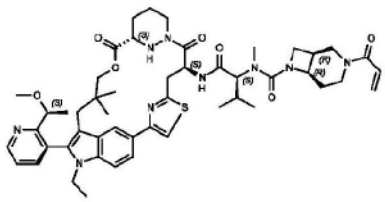
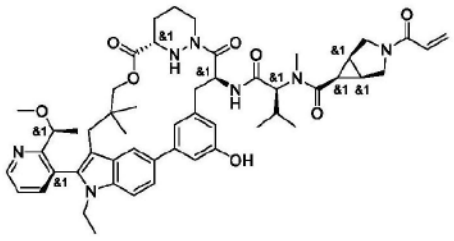
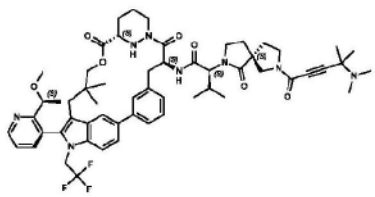
[1196]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 304		BA 675	
BA 305		BA 676	
BA 306		BA 677	
BA 307		BA 678	
BA 308		BA 679	

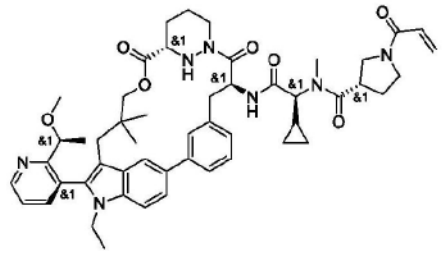
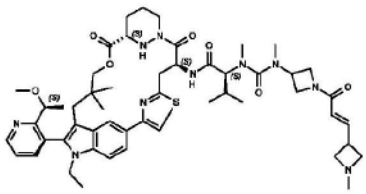
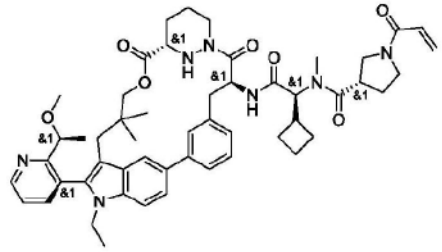
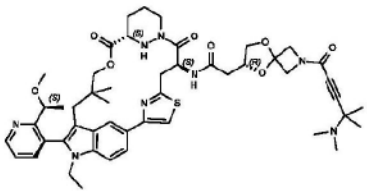
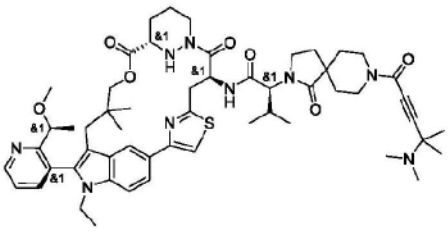
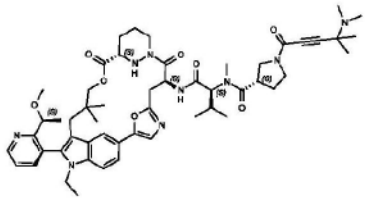
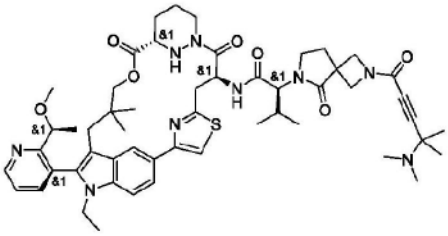
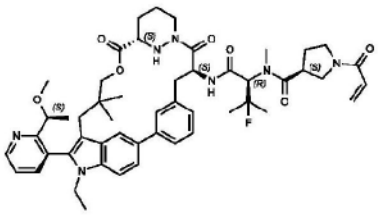
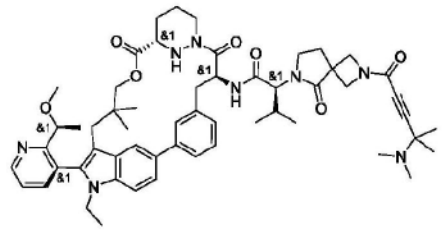
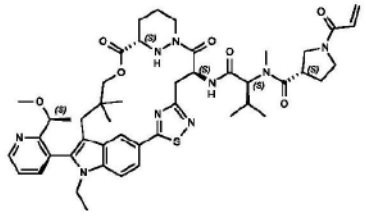
[1197]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 309		BA 680	
BA 310		BA 681	
BA 311		BA 682	
BA 312		BA 683	
BA 313		BA 684	

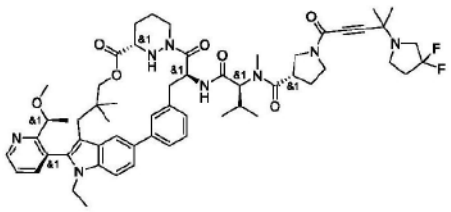
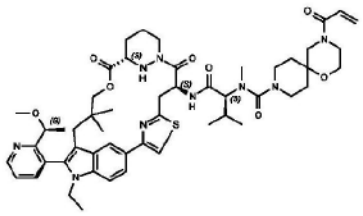
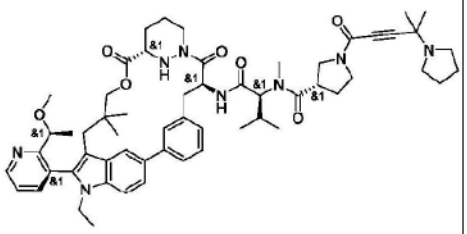
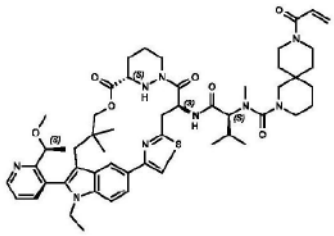
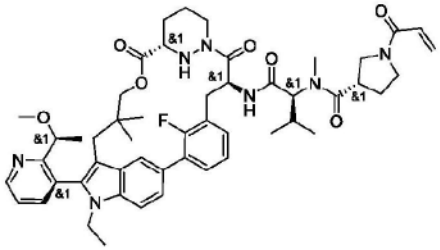
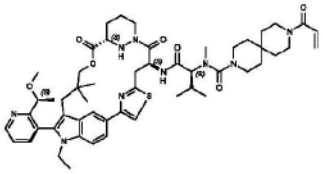
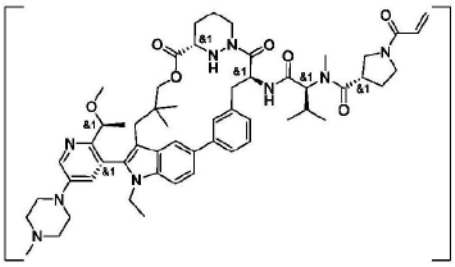
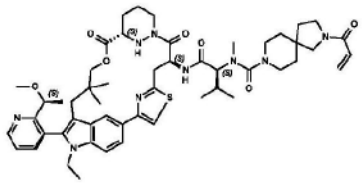
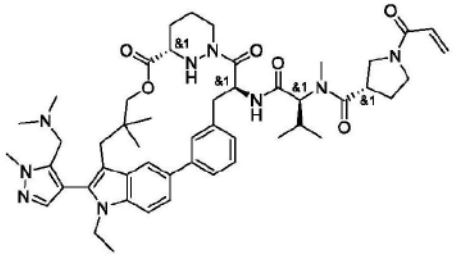
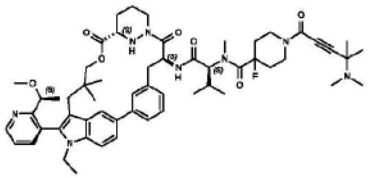
[1198]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 314		BA 685	
BA 316		BA 686	
BA 317		BA 687	
BA 318		BA 688	
BA 319		BA 689	

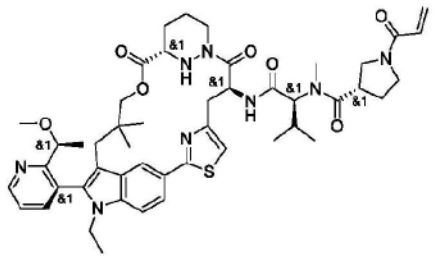
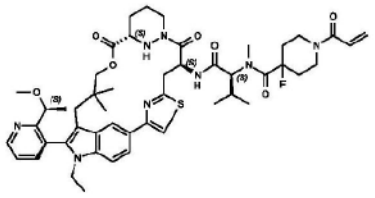
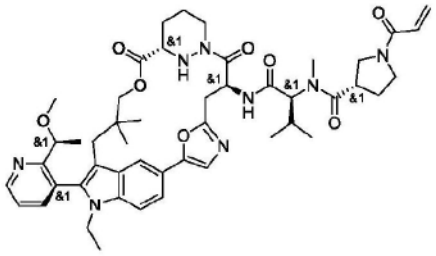
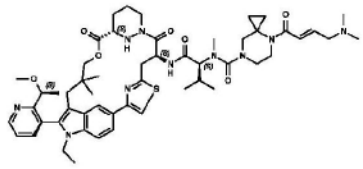
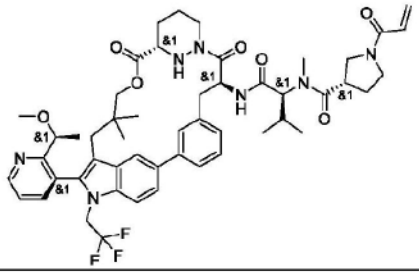
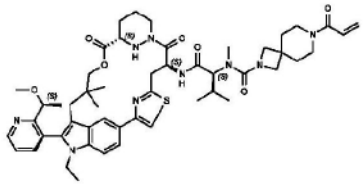
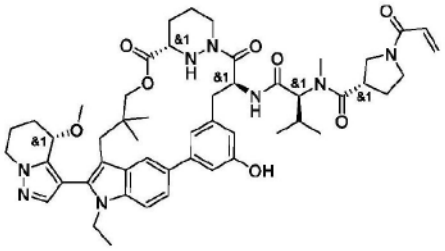
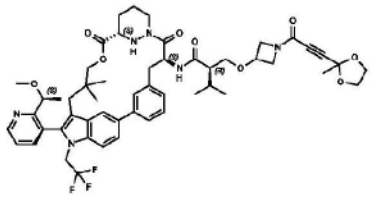
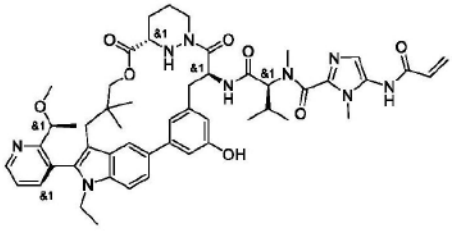
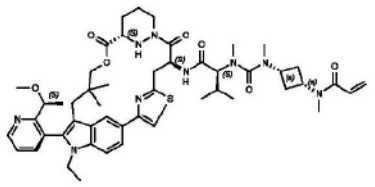
[1199]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 320		BA 690	
BA 321		BA 691	
BA 322		BA 692	
BA 323		BA 693	
BA 324		BA 694	

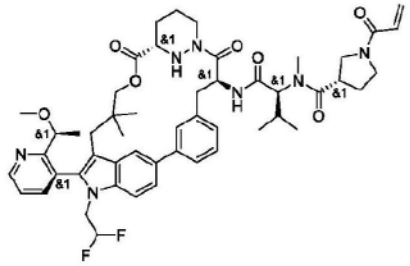
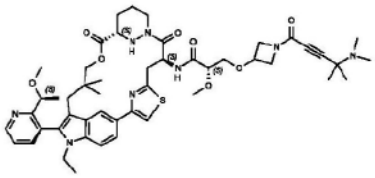
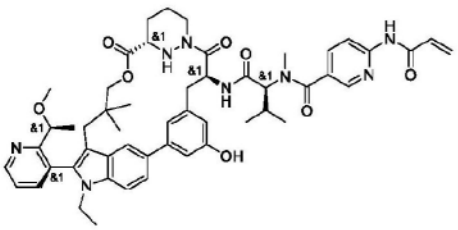
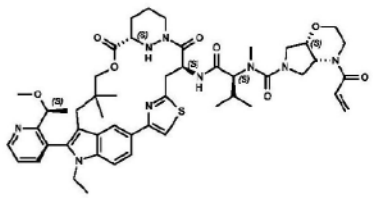
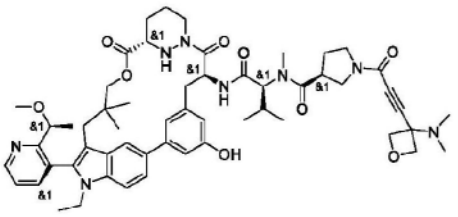
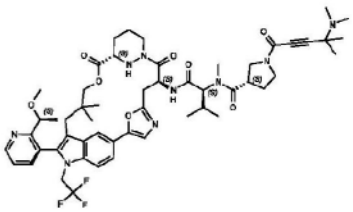
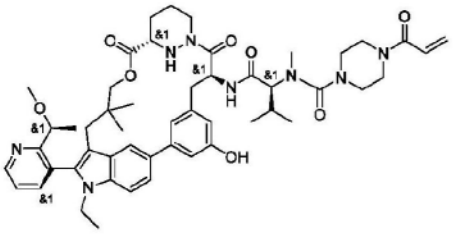
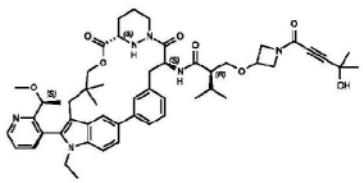
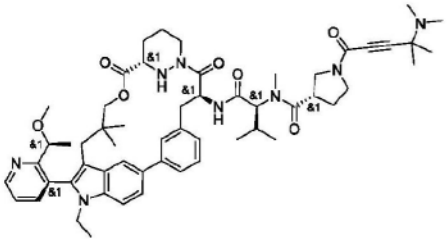
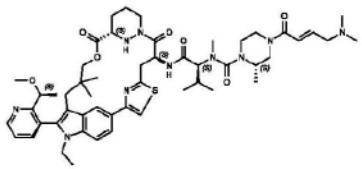
[1200]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 325		BA 695	
BA 326		BA 696	
BA 327		BA 697	
BA 328		BA 698	
BA 329		BA 699	

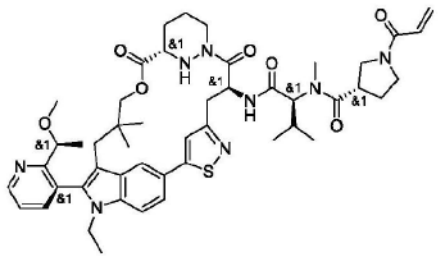
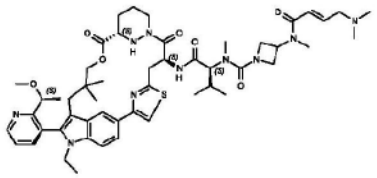
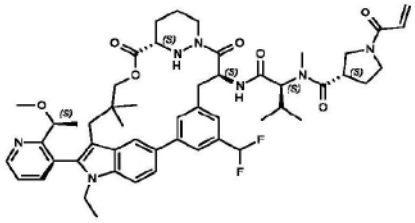
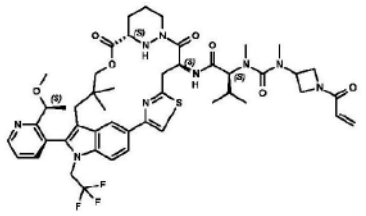
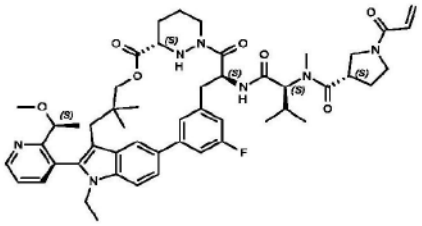
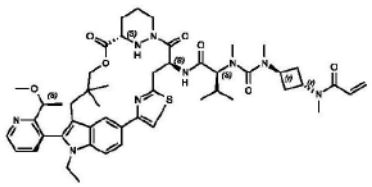
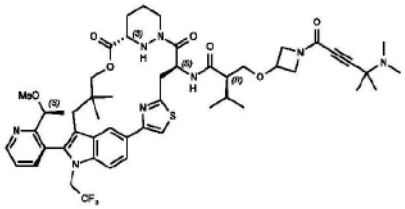
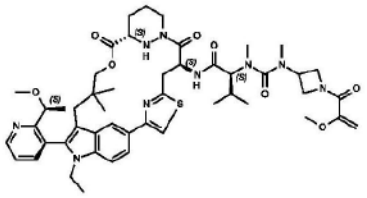
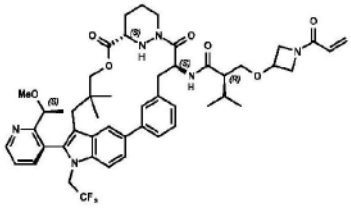
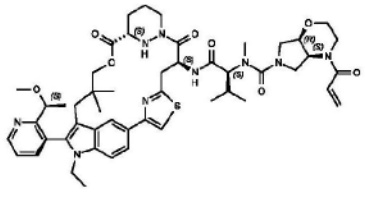
[1201]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 330		BA 700	
BA 331		BA 701	
BA 332		BA 702	
BA 333		BA 703	
BA 334		BA 704	

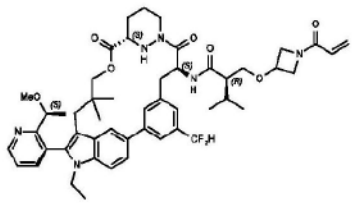
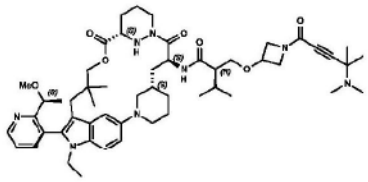
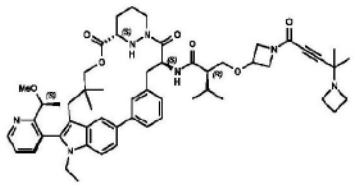
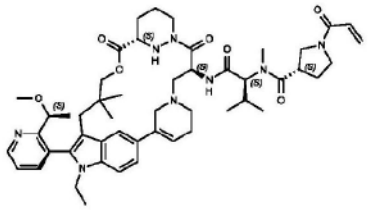
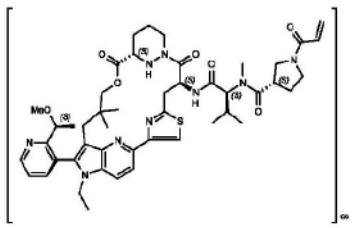
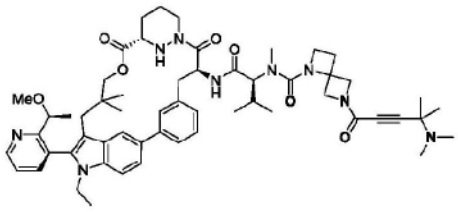
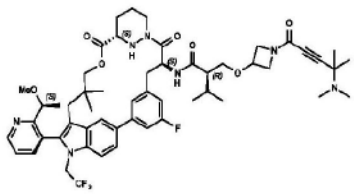
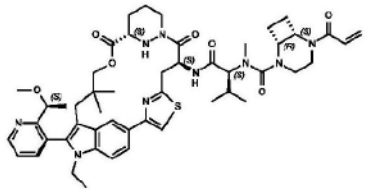
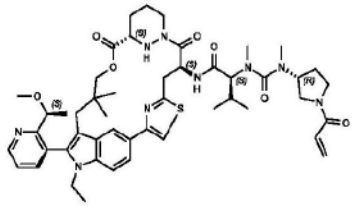
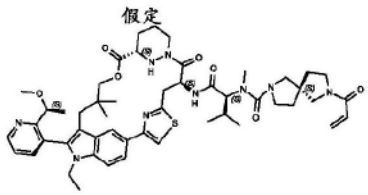
[1202]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 335		BA 705	
BA 336		BA 706	
BA 337		BA 707	
BA 338		BA 708	
BA 339		BA 709	

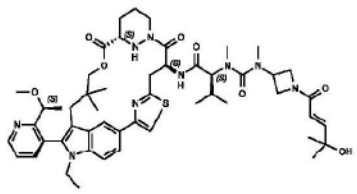
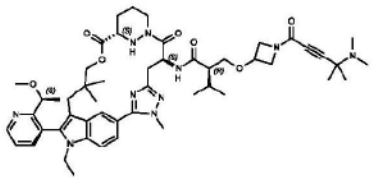
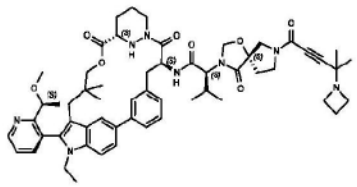
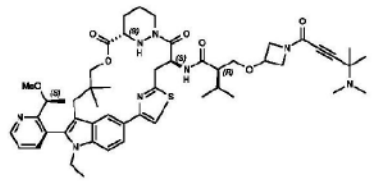
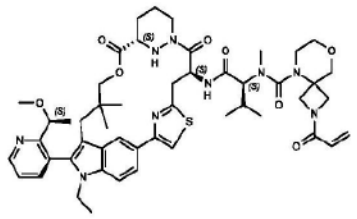
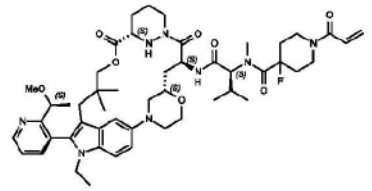
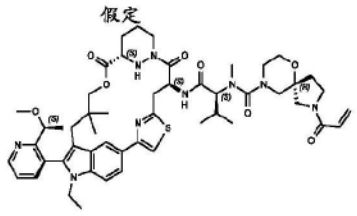
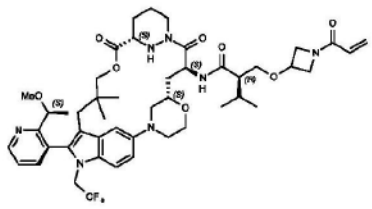
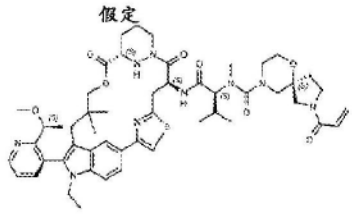
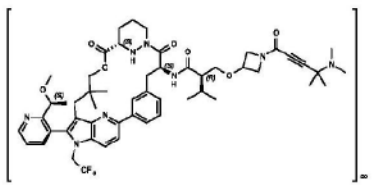
[1203]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 340		BA 710	
BA 341		BA 711	
BA 342		BA 712	
BA 343		BA 713	
BA 344		BA 714	

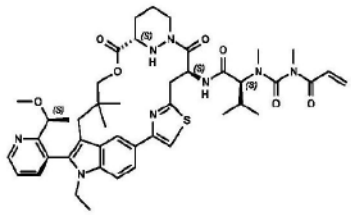
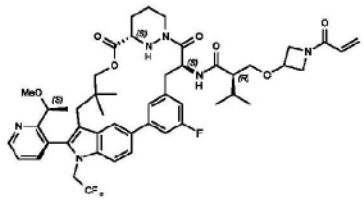
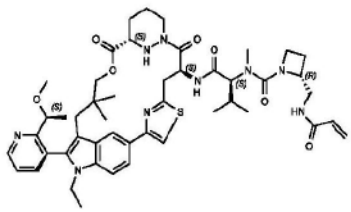
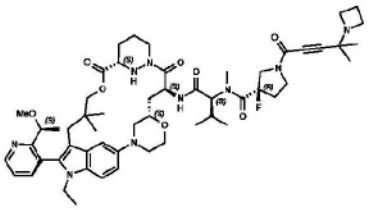
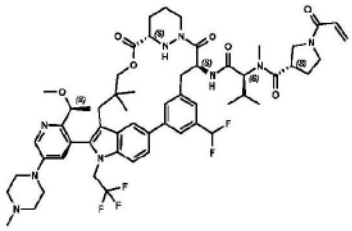
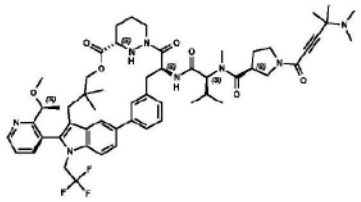
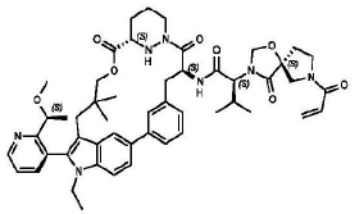
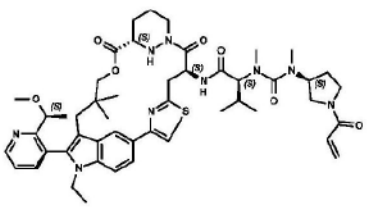
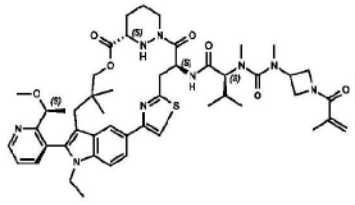
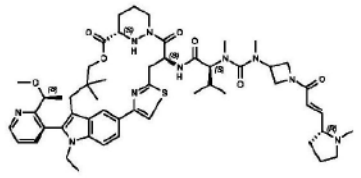
[1204]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 345		BA 715	
BA 346		BA 716	
BA 347		BA 717	
BA 348		BA 718	
BA 349		BA 719	

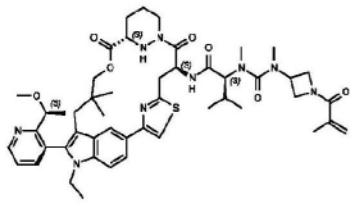
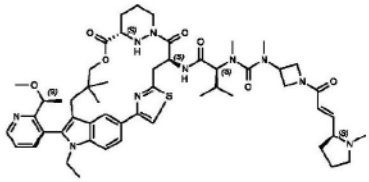
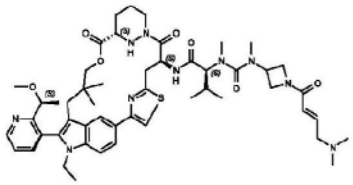
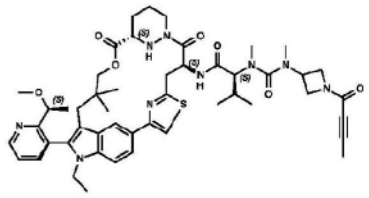
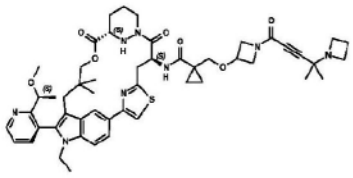
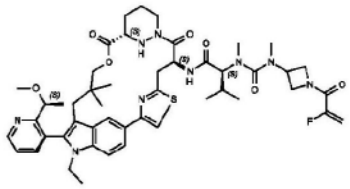
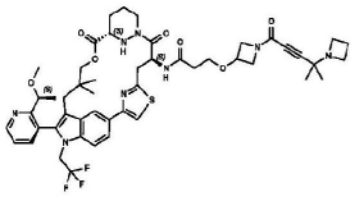
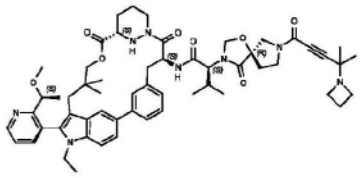
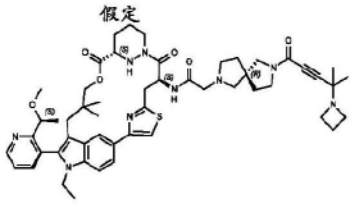
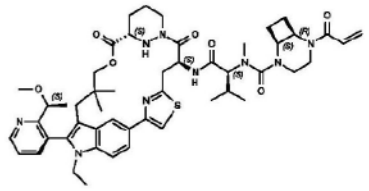
[1205]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 350		BA 720	
BA 351		BA 721	
BA 352		BA 722	
BA 353	假定 	BA 723	
BA 354	假定 	BA 724	

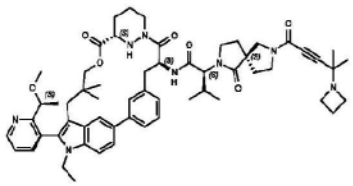
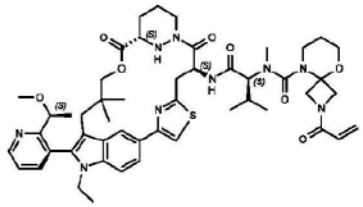
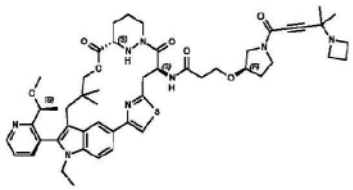
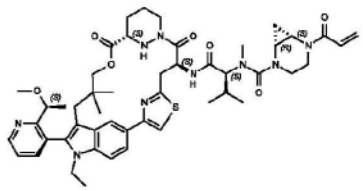
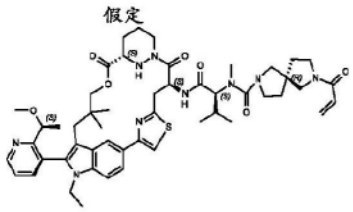
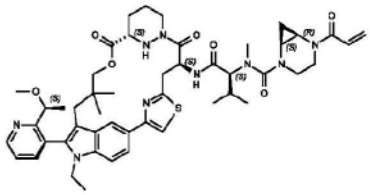
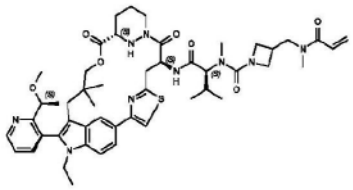
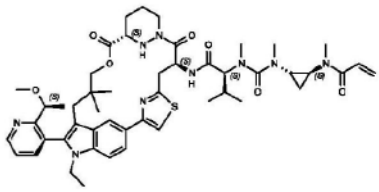
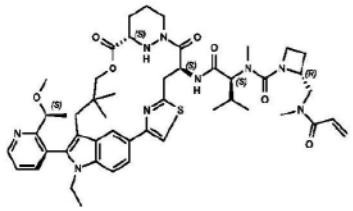
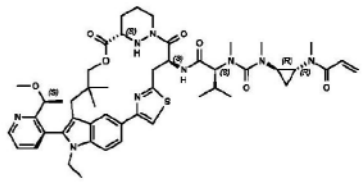
[1206]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 355		BA 725	
BA 356		BA 726	
BA 357		BA 727	
BA 358		BA 728	
BA 359		BA 729	

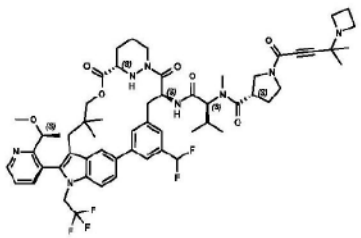
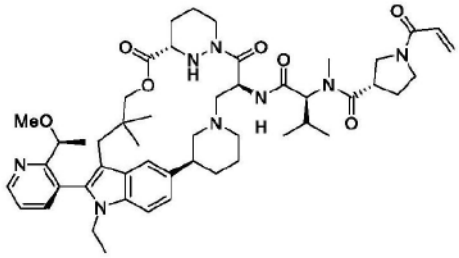
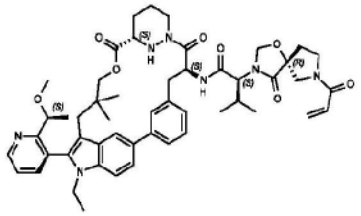
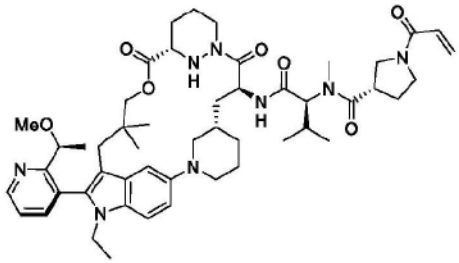
[1207]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 360		BA 730	
BA 361		BA 731	
BA 362		BA 732	
BA 363		BA 733	
BA 364	假定 	BA 734	

[1208]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 365		BA 735	
BA 366		BA 736	
BA 367	假定 	BA 737	
BA 368		BA 738	
BA 369		BA 739	

[1209]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BA 370		BA 740	
BA 371		BA 741	

[1210] 应注意,一些化合物中的键以平直线或楔形线显示。在一些情况下,立体异构体的相对立体化学已确定;在一些情况下,绝对立体化学已确定。在一些情况下,单个实施例编号对应于立体异构体的混合物。本发明考虑上表化合物的所有立体异构体。在特定实施方案中,考虑上表化合物的阻转异构体。

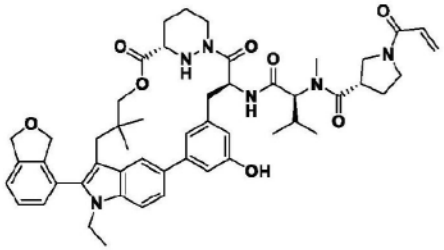
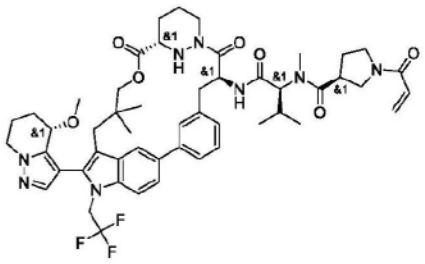
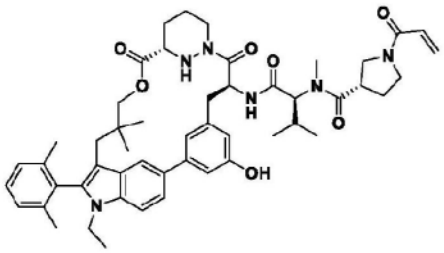
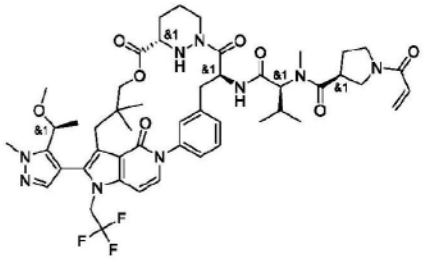
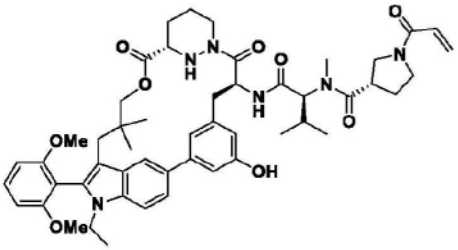
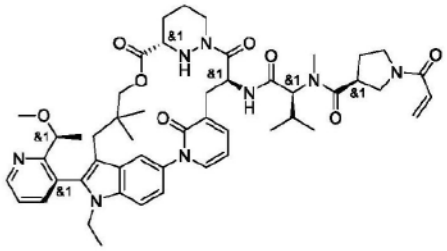
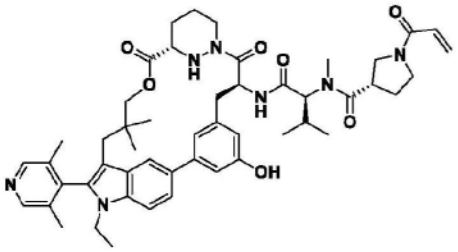
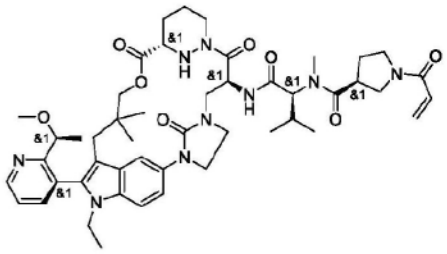
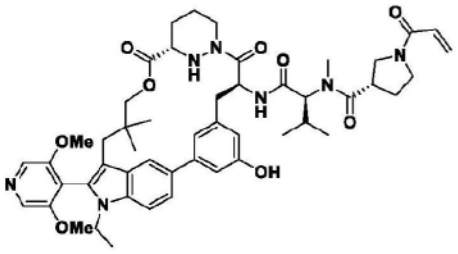
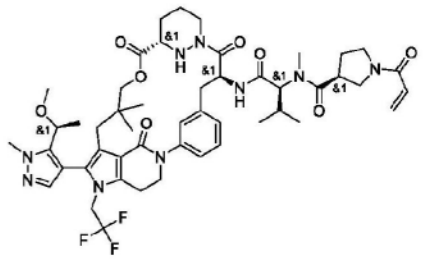
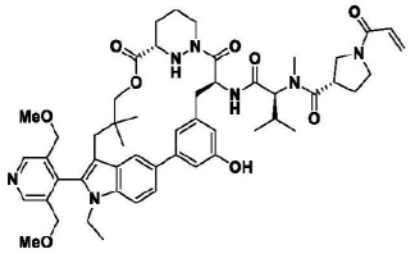
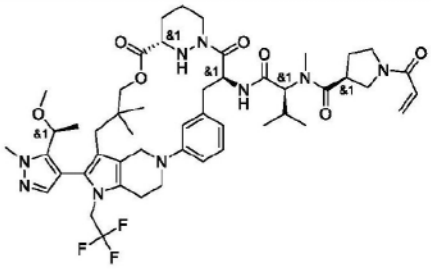
[1211] 括号将被忽略。

[1212] *实际上,此立体异构体的活性可归因于在-NC(O)-CH$(CH_3)_2$-N(CH_3)-位置处存在少量具有(S)构型的立体异构体。

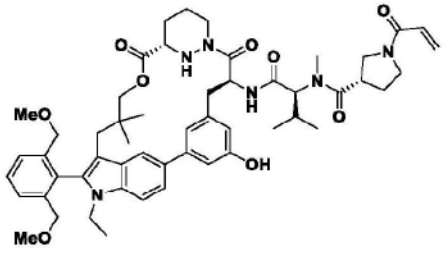
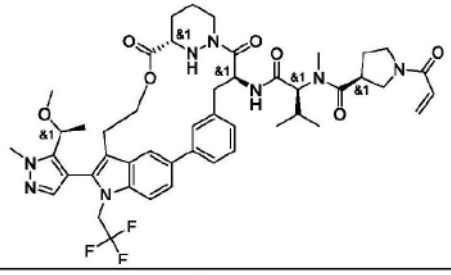
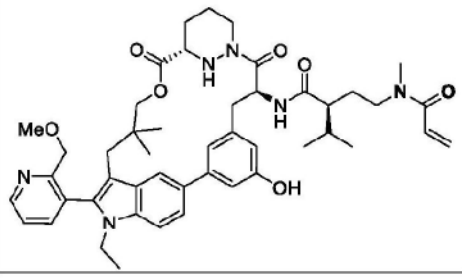
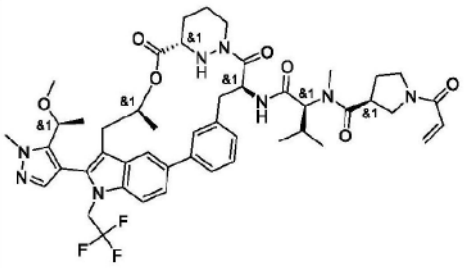
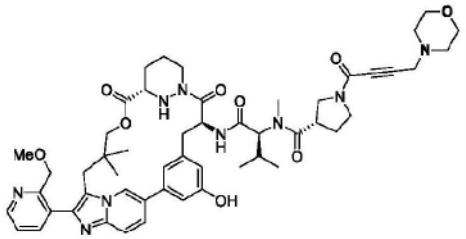
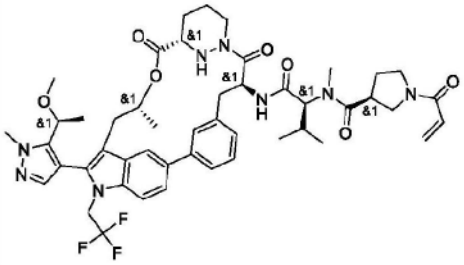
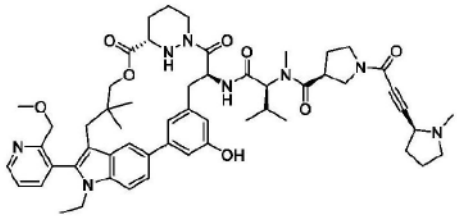
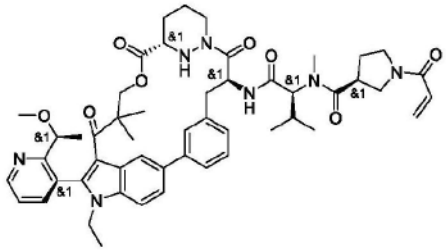
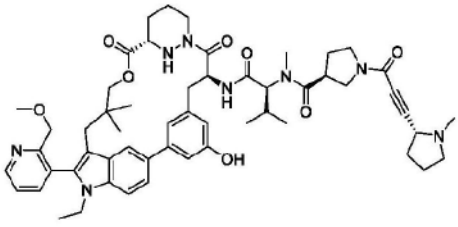
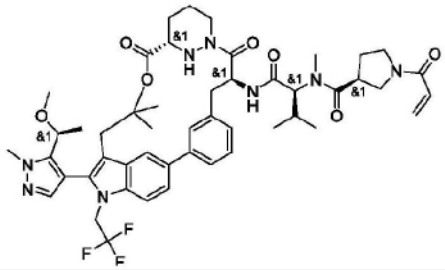
[1213] 在一些实施方案中,提供表B2的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自表B2,或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

[1214] 表B2:某些本发明化合物

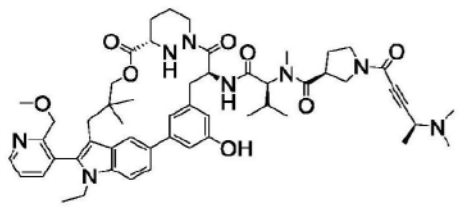
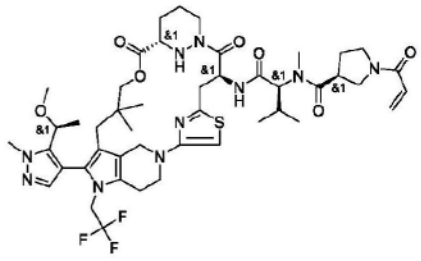
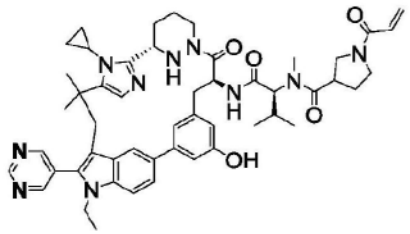
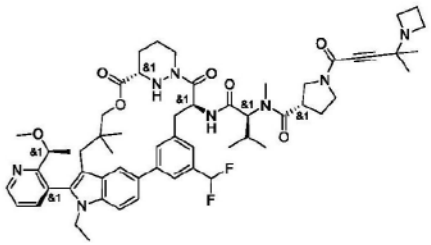
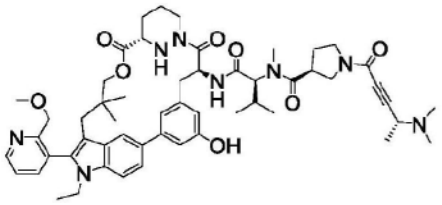
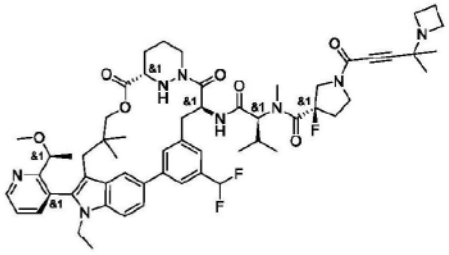
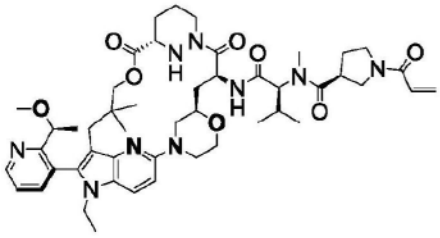
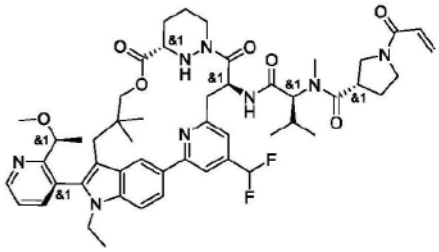
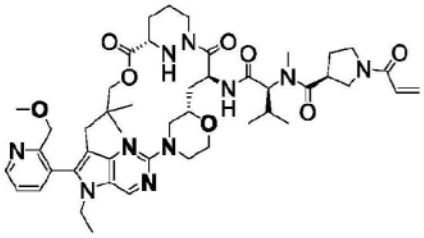
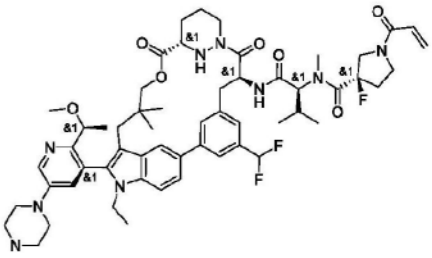
[1215]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 1		BB 254	
BB 2		BB 255	
BB 3		BB 256	
BB 4		BB 257	
BB 5		BB 258	
BB 6		BB 259	

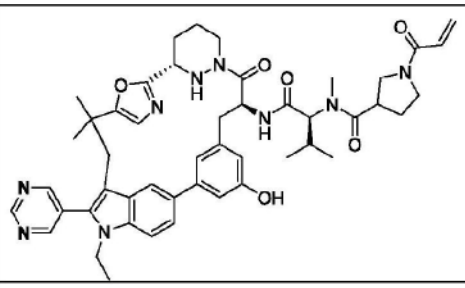
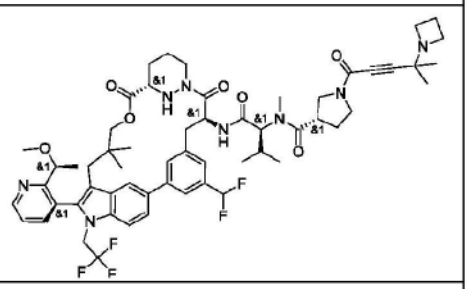
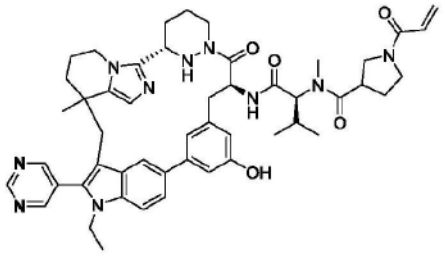
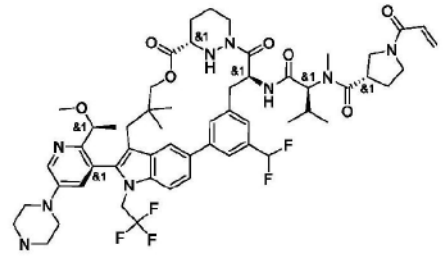
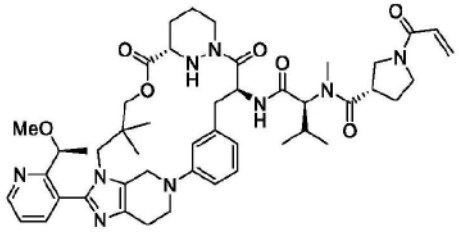
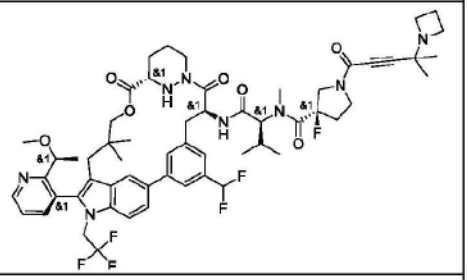
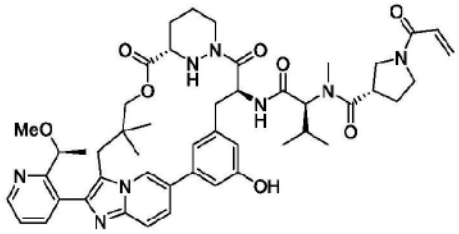
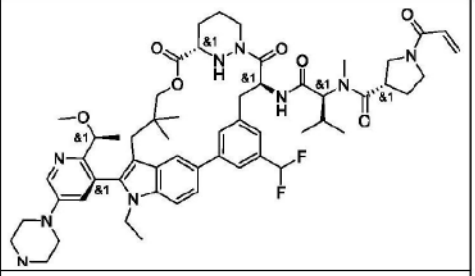
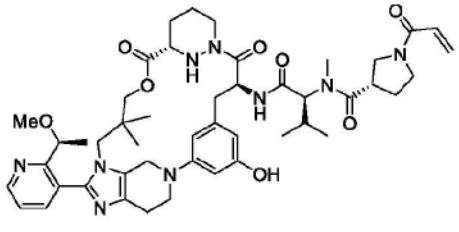
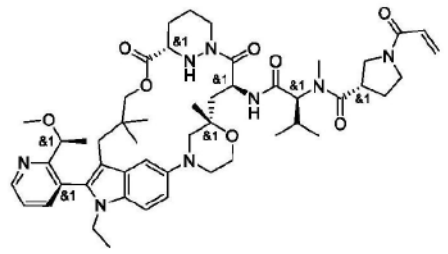
[1216]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 7		BB 260	
BB 11		BB 261	
BB 12		BB 262	
BB 13		BB 263	
BB 18		BB 264	

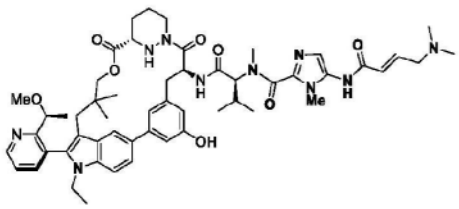
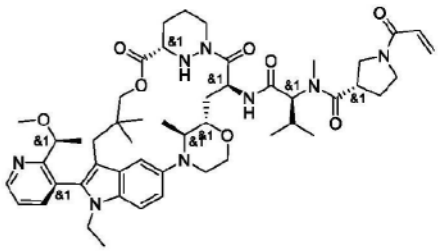
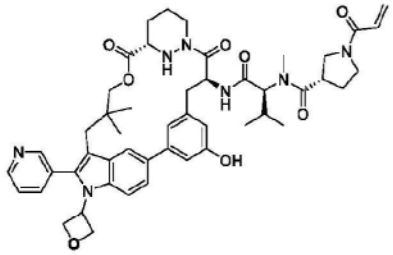
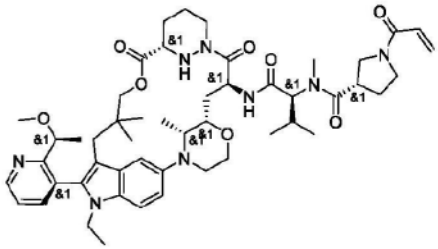
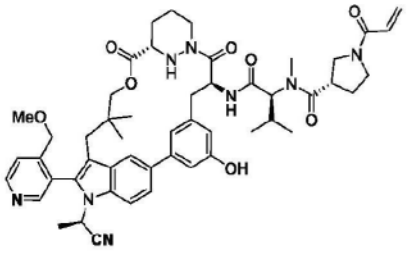
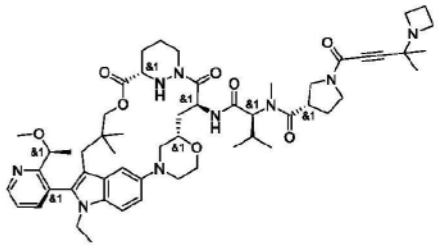
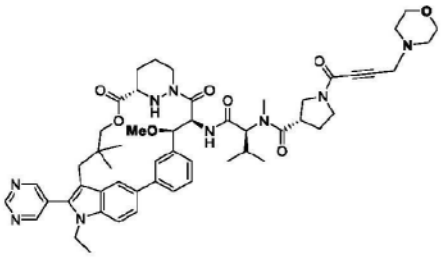
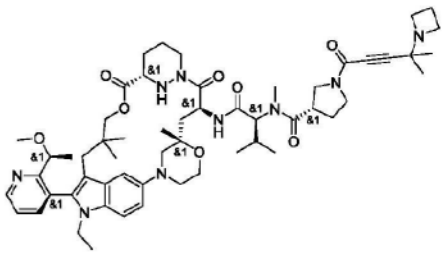
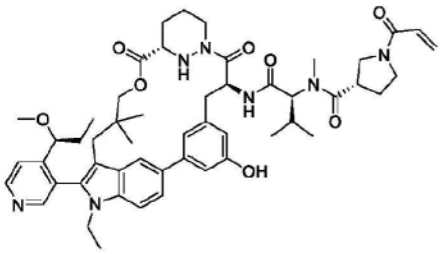
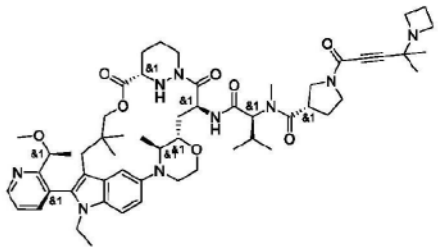
[1217]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 21		BB 265	
BB 22		BB 266	
BB 25		BB 267	
BB 27		BB 268	
BB 28		BB 269	

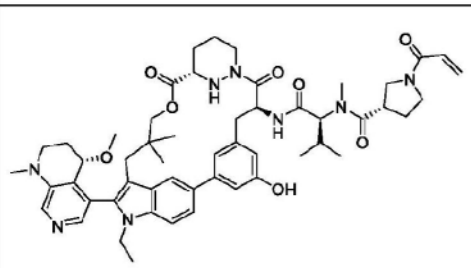
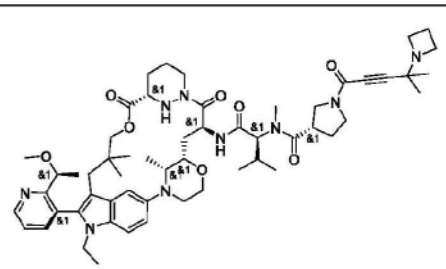
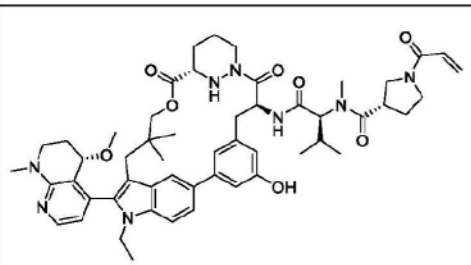
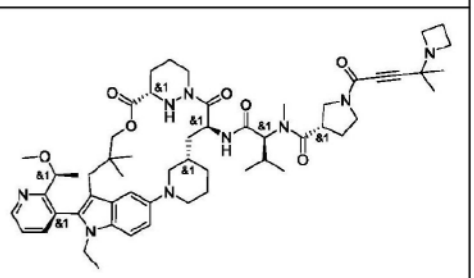
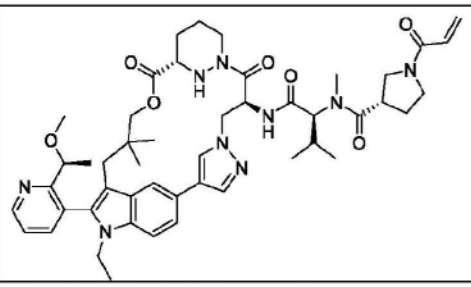
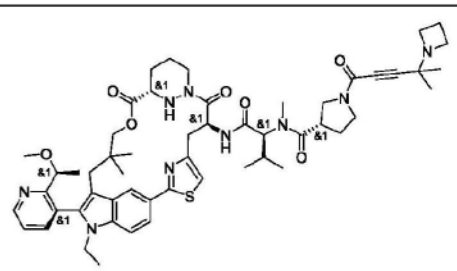
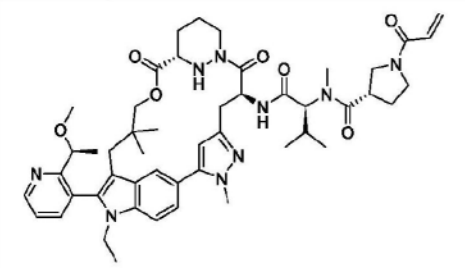
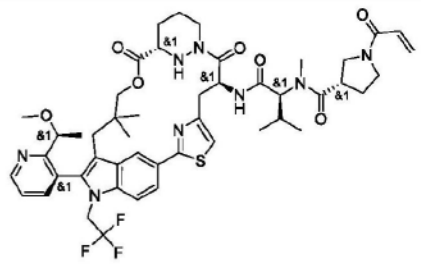
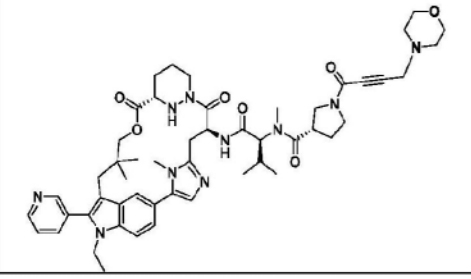
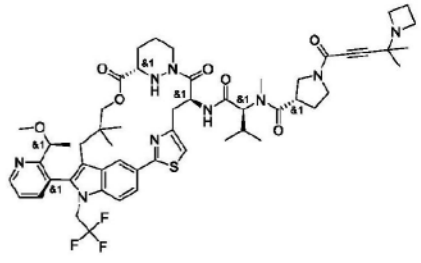
[1218]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 29		BB 270	
BB 30		BB 271	
BB 32		BB 272	
BB 34		BB 273	
BB 38		BB 274	

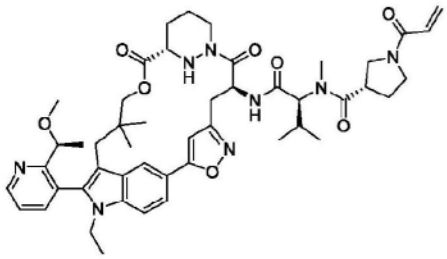
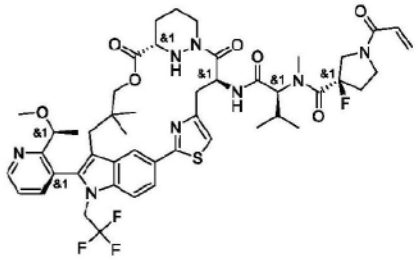
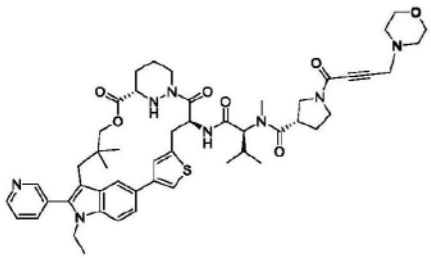
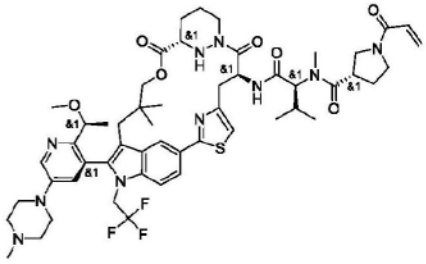
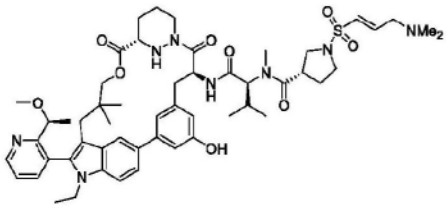
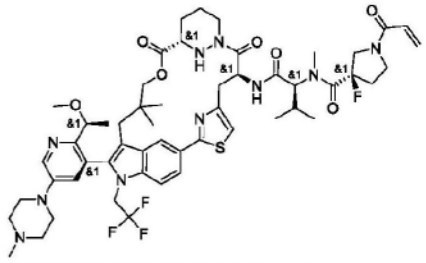
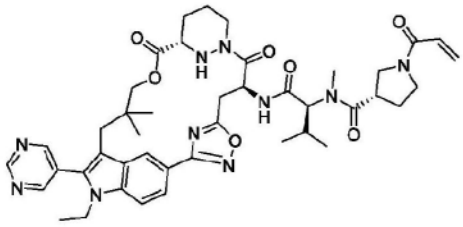
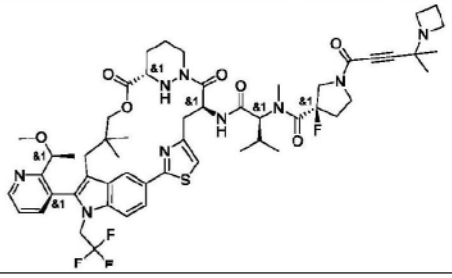
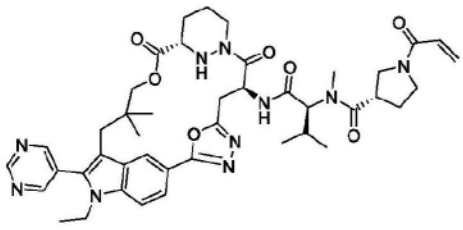
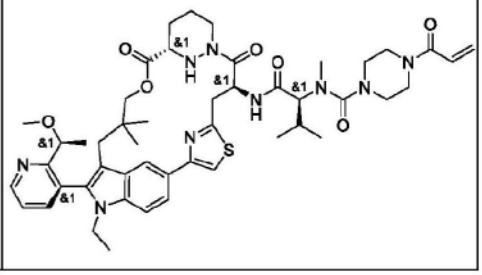
[1219]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 47		BB 275	
BB 64		BB 276	
BB 65		BB 277	
BB 66		BB 278	
BB 70		BB 279	

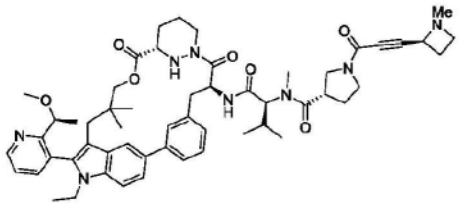
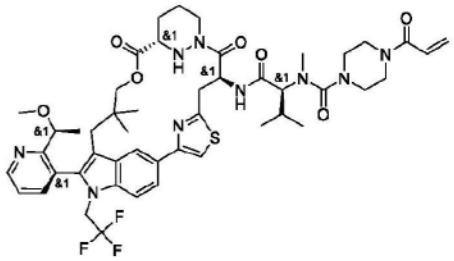
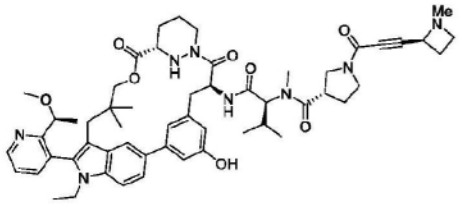
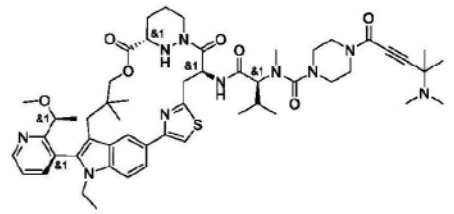
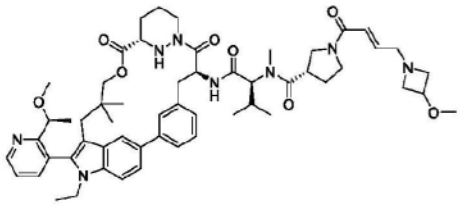
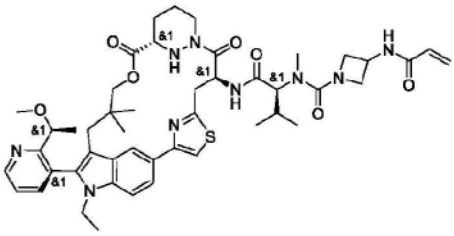
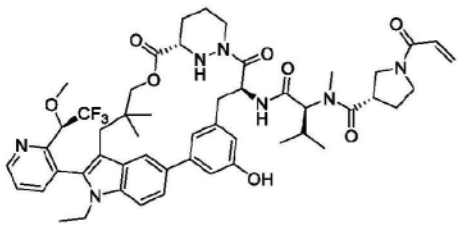
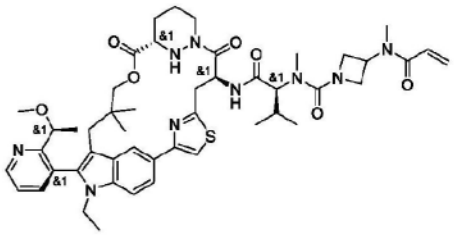
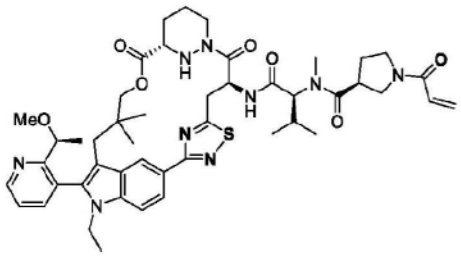
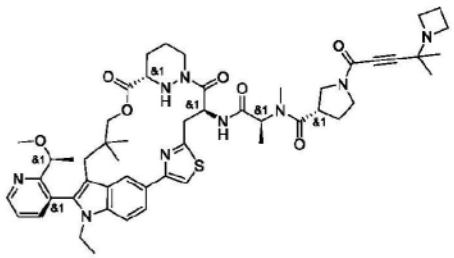
[1220]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 73		BB 280	
BB 74		BB 282	
BB 75		BB 283	
BB 76		BB 284	
BB 77		BB 285	

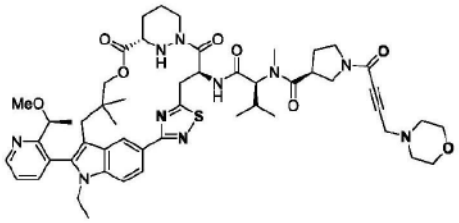
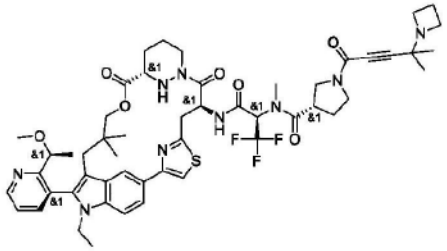
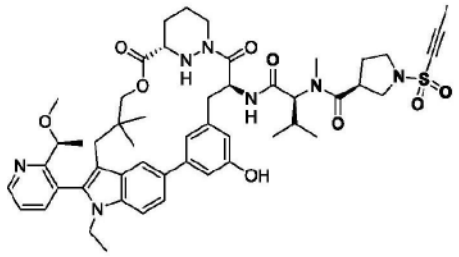
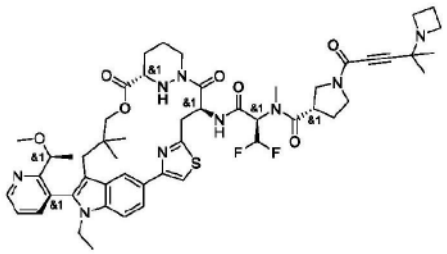
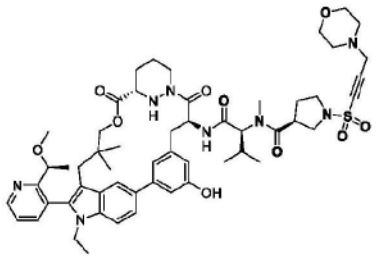
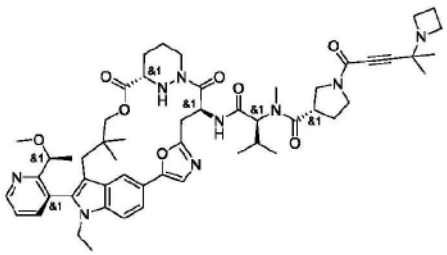
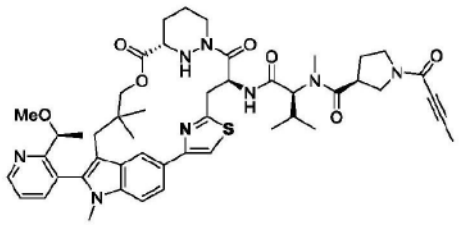
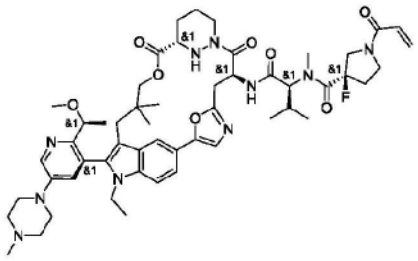
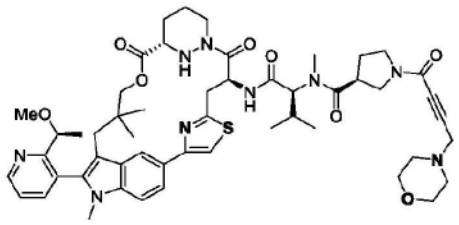
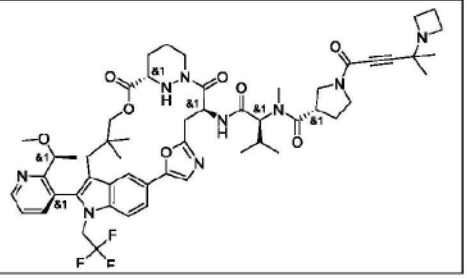
[1221]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 81		BB 286	
BB 83		BB 287	
BB 85		BB 288	
BB 86		BB 289	
BB 87		BB 290	

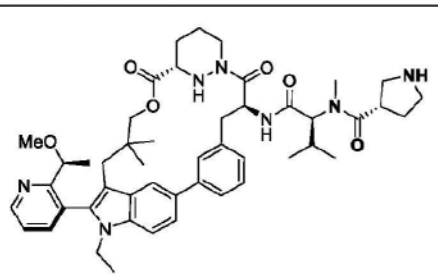
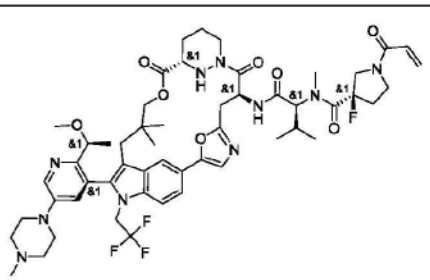
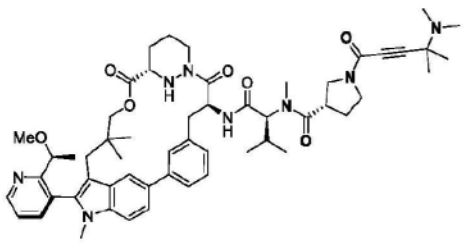
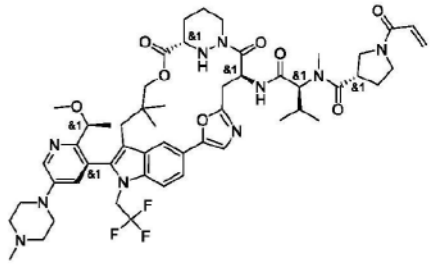
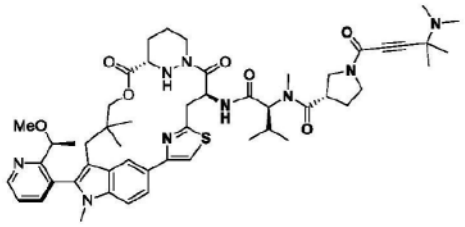
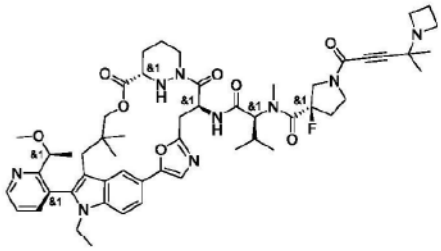
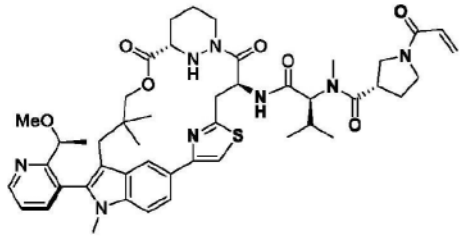
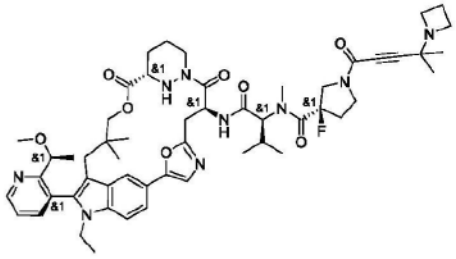
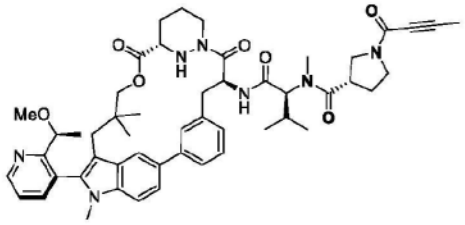
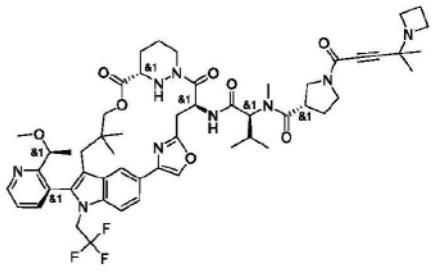
[1222]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 88		BB 291	
BB 89		BB 292	
BB 90		BB 293	
BB 91		BB 294	
BB 96		BB 295	

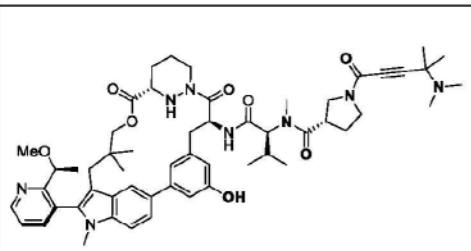
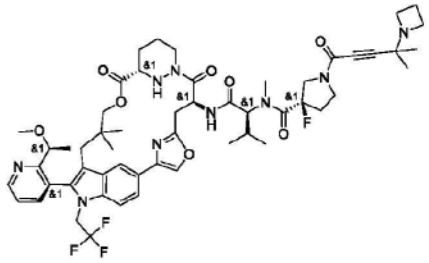
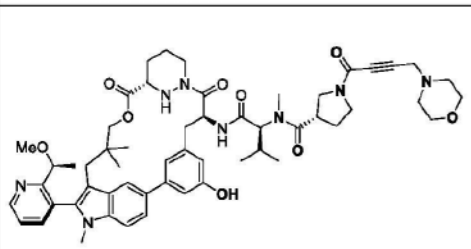
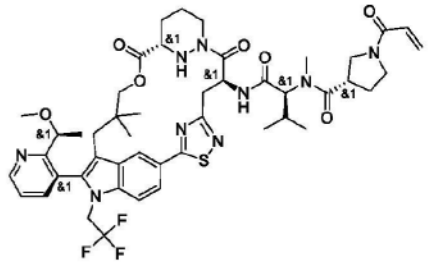
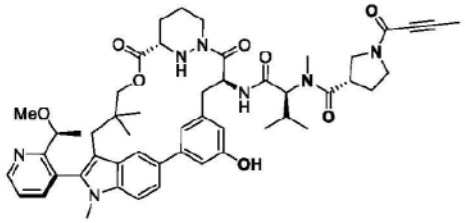
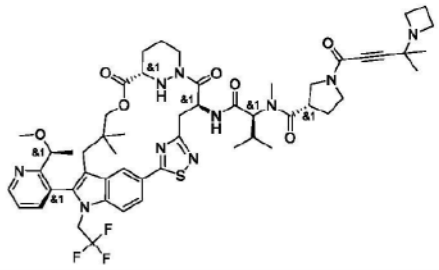
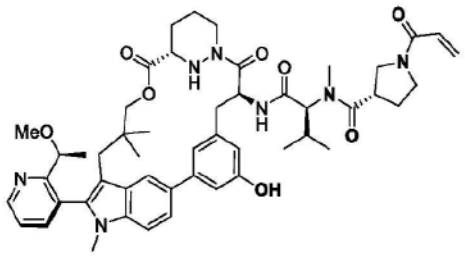
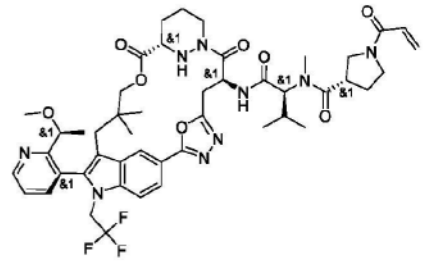
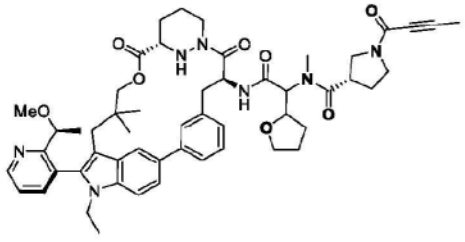
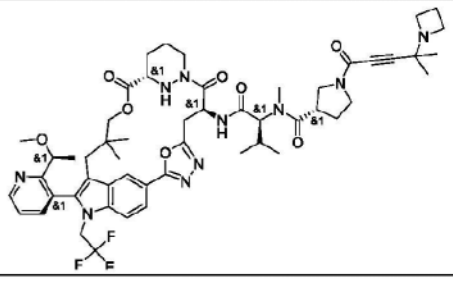
[1223]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 97		BB 296	
BB 102		BB 297	
BB 103		BB 298	
BB 104		BB 299	
BB 106		BB 300	

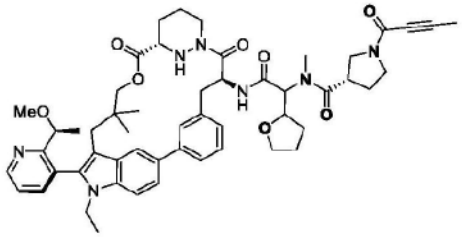
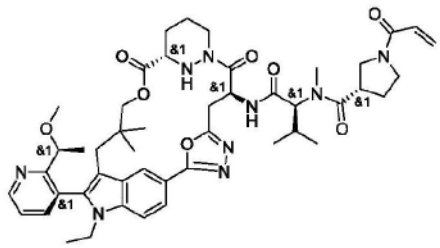
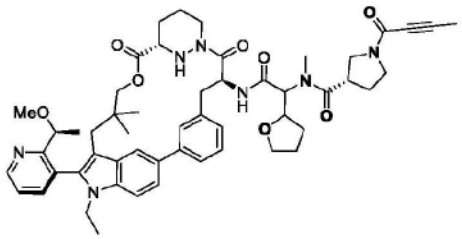
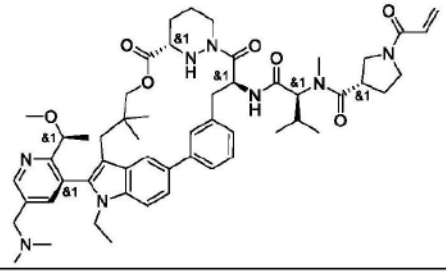
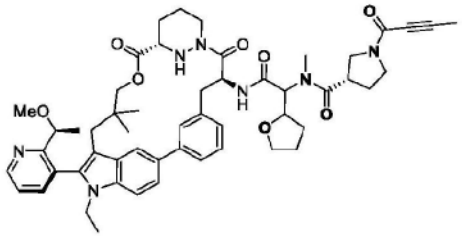
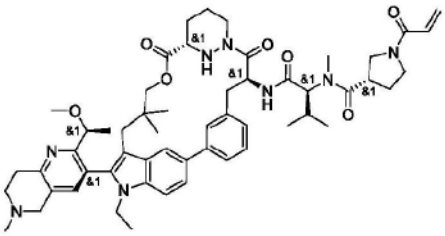
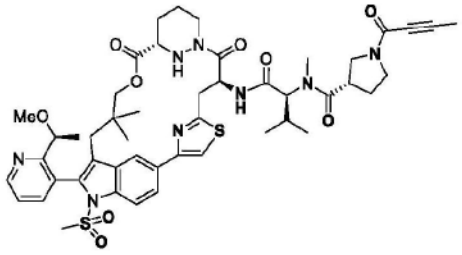
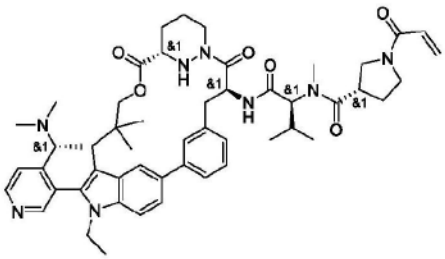
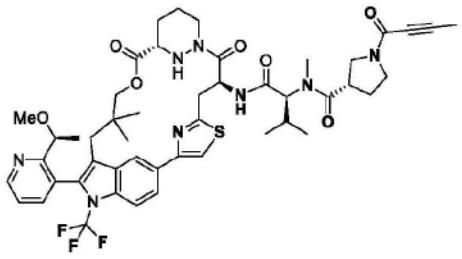
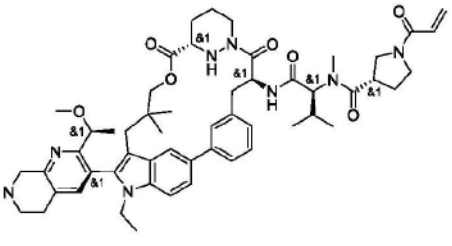
[1224]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 107		BB 301	
BB 109		BB 302	
BB 111		BB 303	
BB 112		BB 304	
BB 113		BB 305	

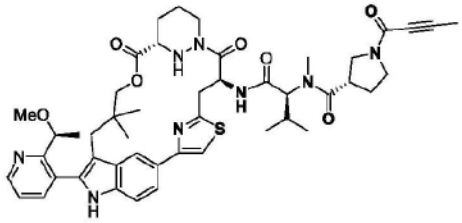
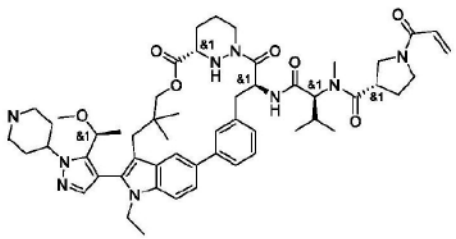
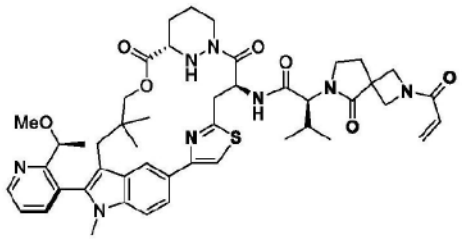
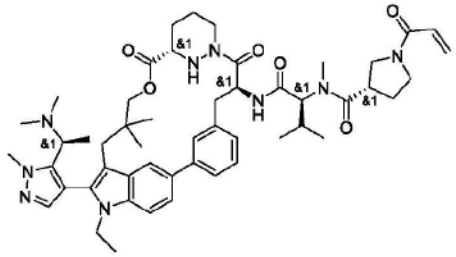
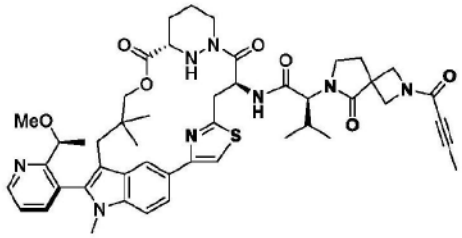
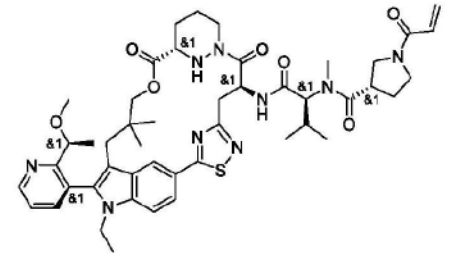
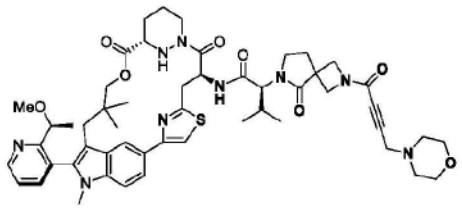
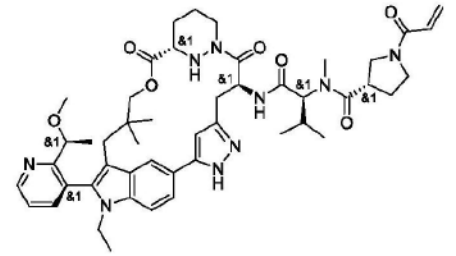
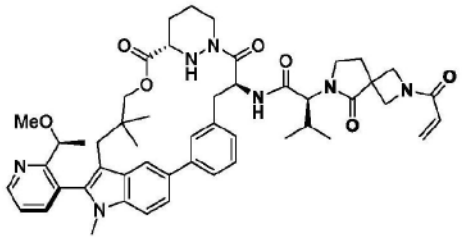
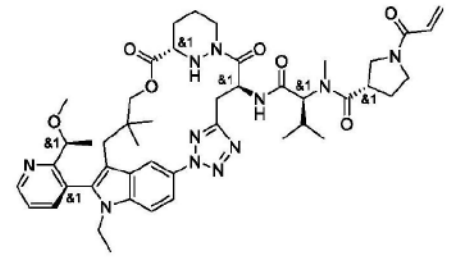
[1225]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 115		BB 306	
BB 116		BB 307	
BB 117		BB 308	
BB 118		BB 309	
BB 119		BB 310	

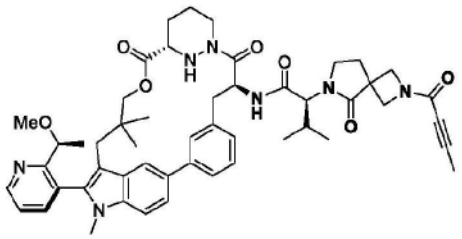
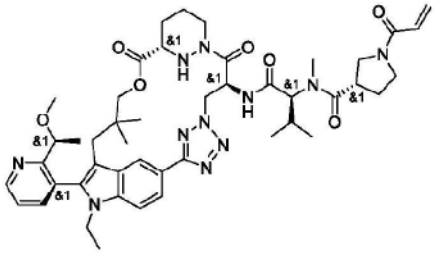
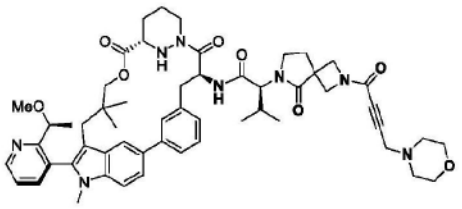
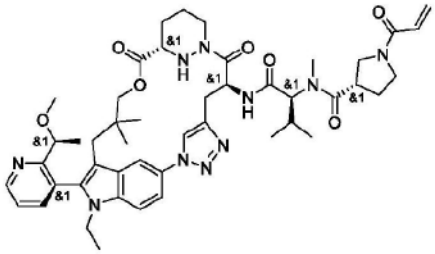
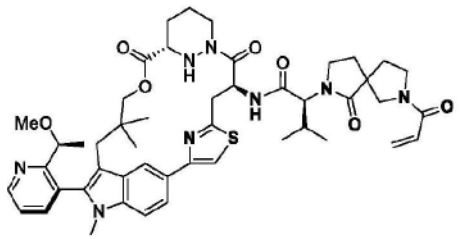
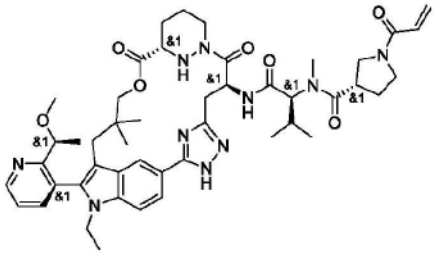
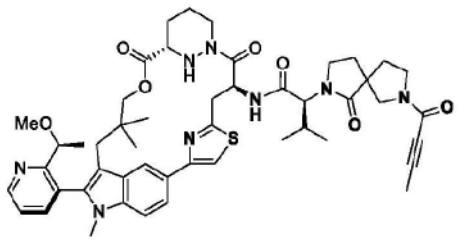
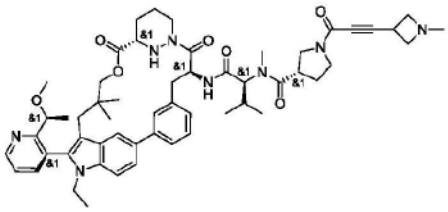
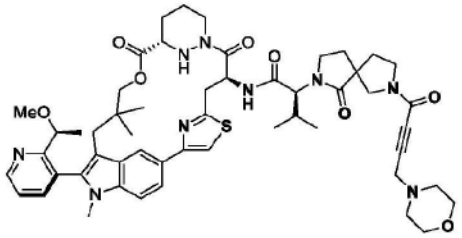
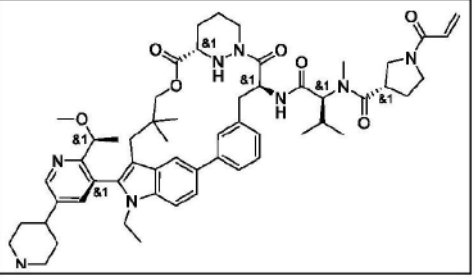
[1226]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 120		BB 311	
BB 121		BB 312	
BB 122		BB 313	
BB 123		BB 314	
BB 124		BB 315	

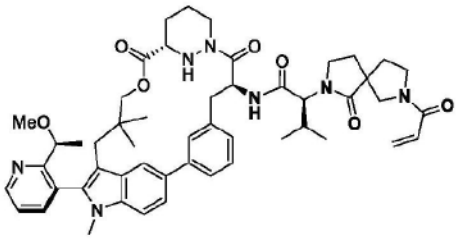
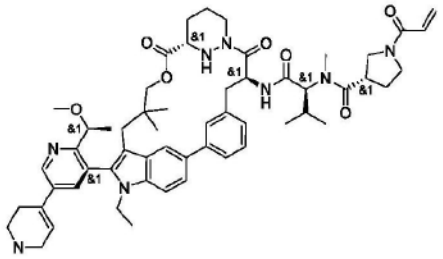
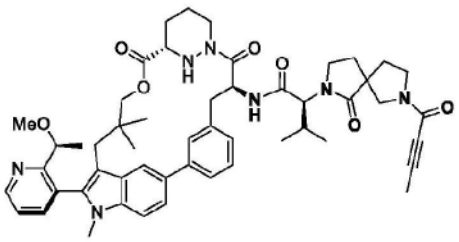
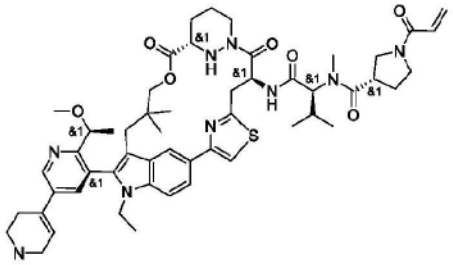
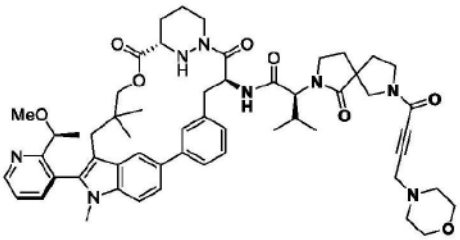
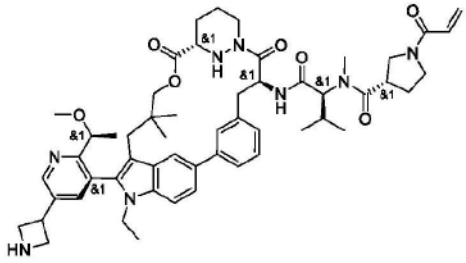
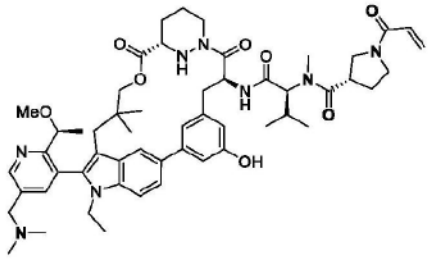
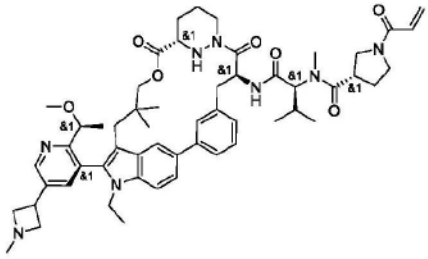
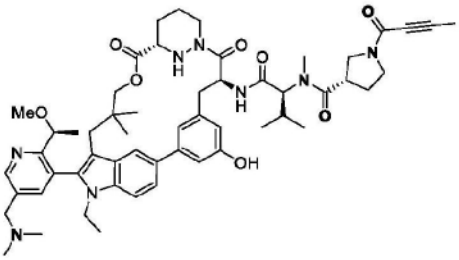
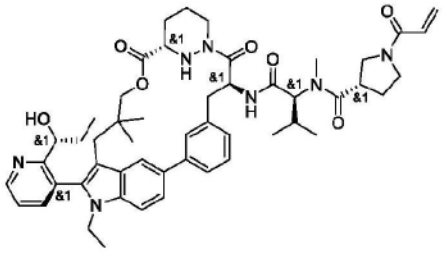
[1227]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 126		BB 316	
BB 127		BB 317	
BB 128		BB 318	
BB 129		BB 319	
BB 130		BB 320	

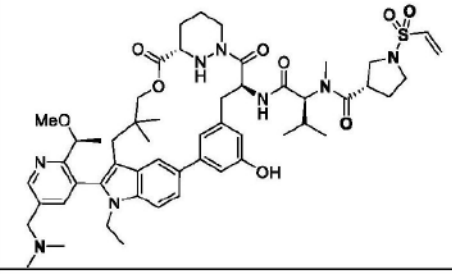
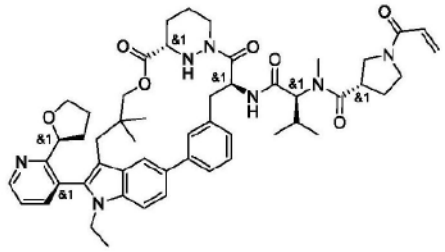
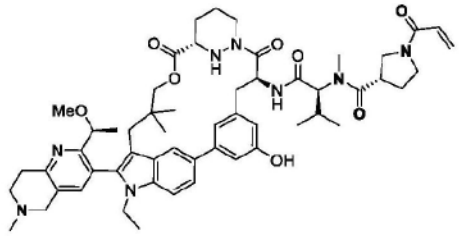
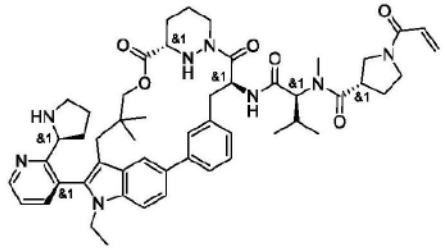
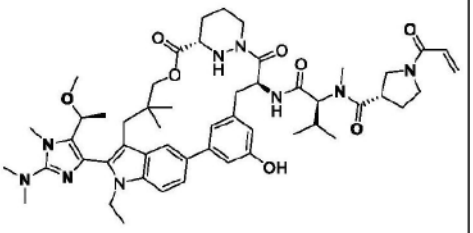
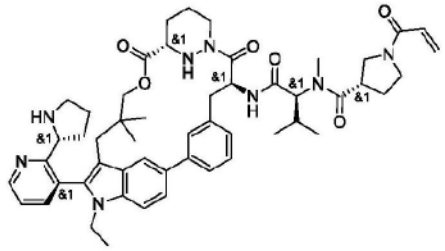
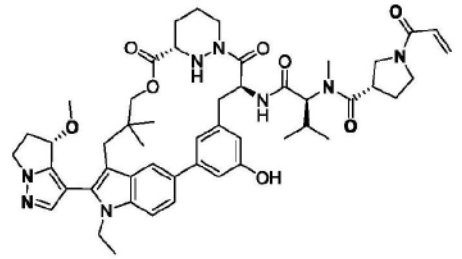
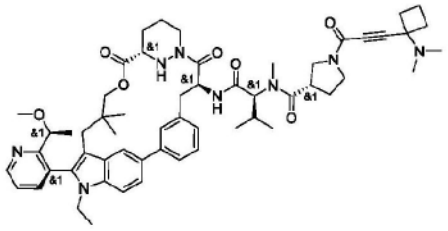
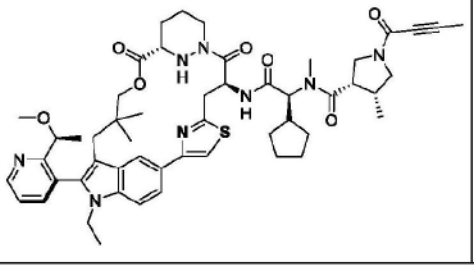
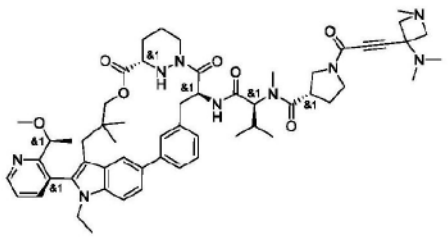
[1228]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 131		BB 321	
BB 132		BB 322	
BB 139		BB 323	
BB 140		BB 324	
BB 141		BB 325	

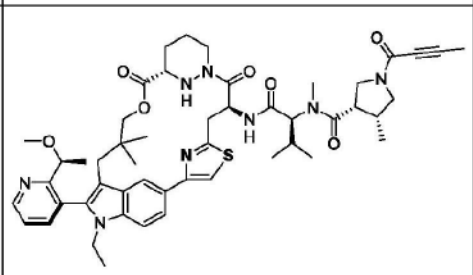
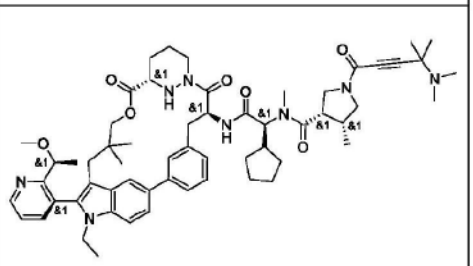
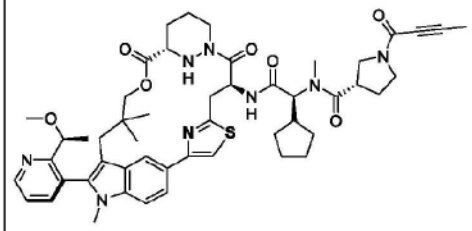
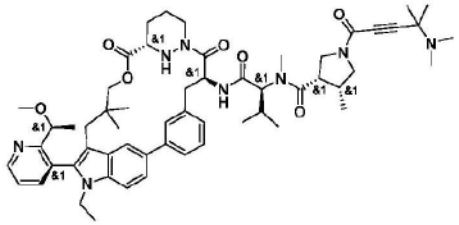
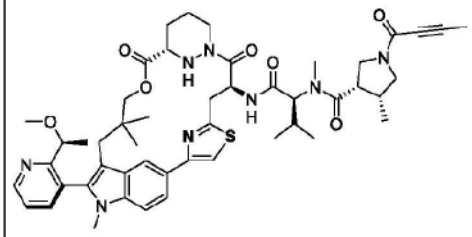
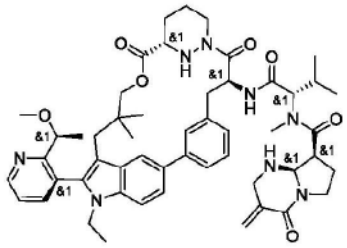
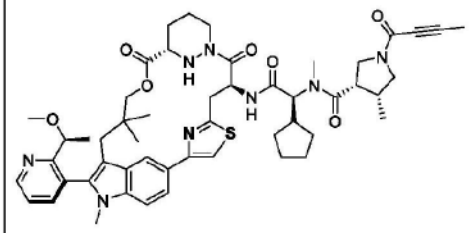
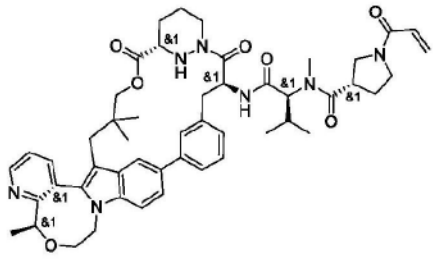
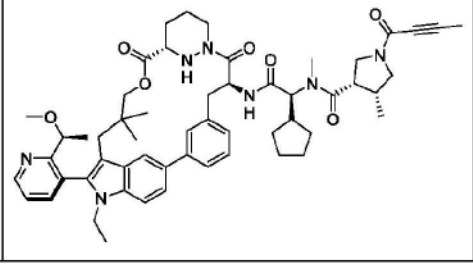
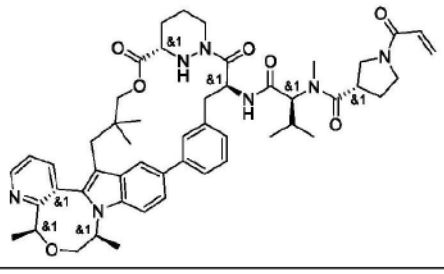
[1229]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 142		BB 326	
BB 143		BB 327	
BB 144		BB 328	
BB 145		BB 329	
BB 146		BB 330	

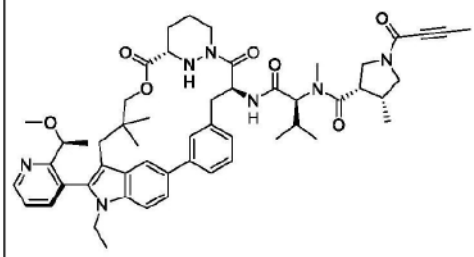
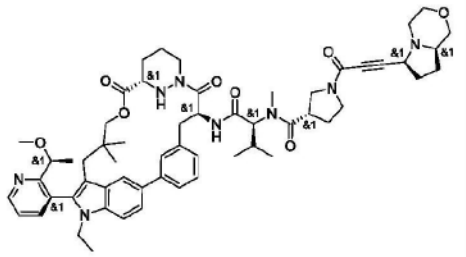
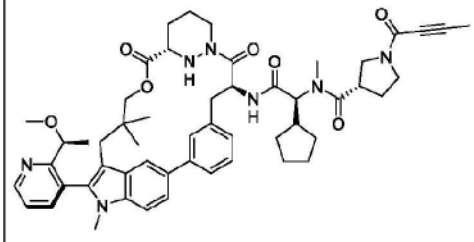
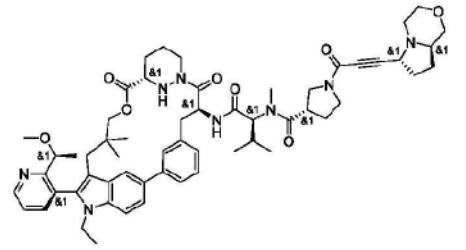
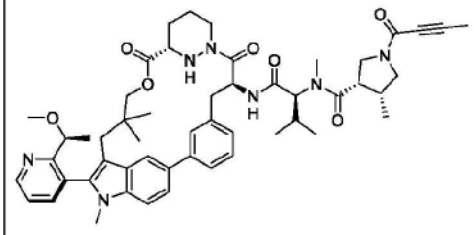
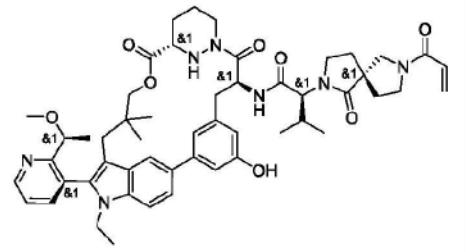
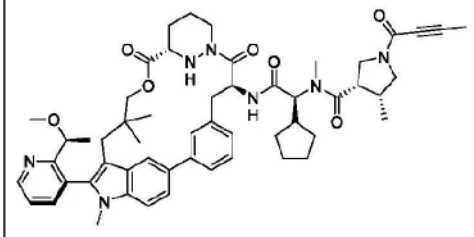
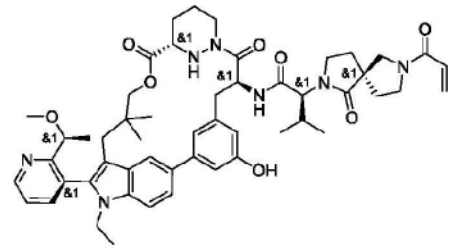
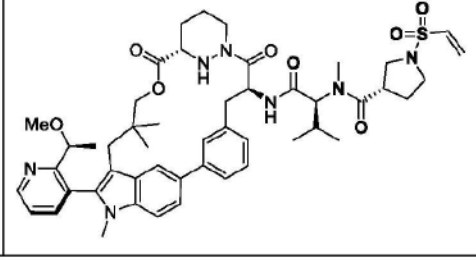
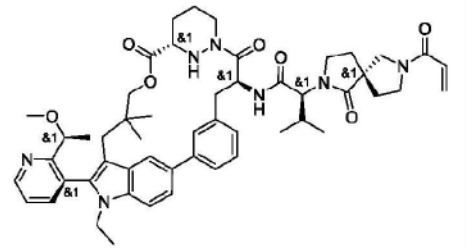
[1230]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 147		BB 331	
BB 148		BB 332	
BB 149		BB 333	
BB 150		BB 334	
BB 161		BB 335	

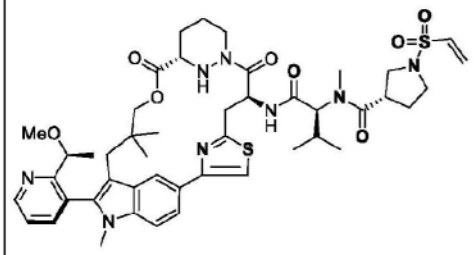
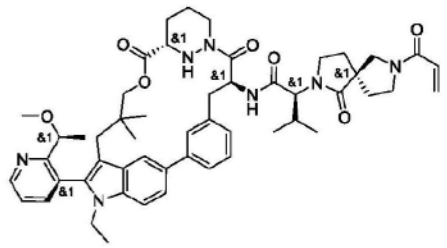
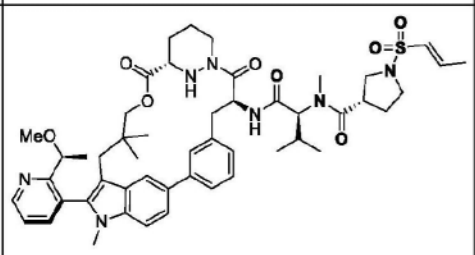
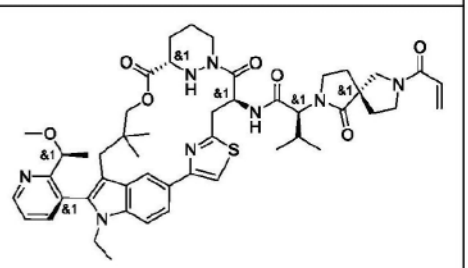
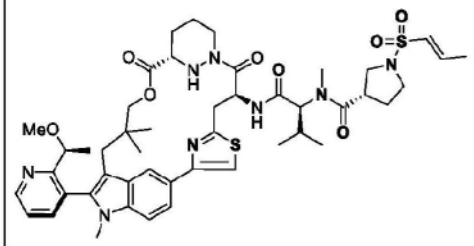
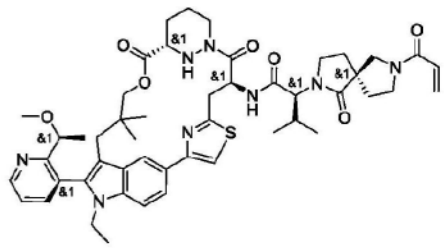
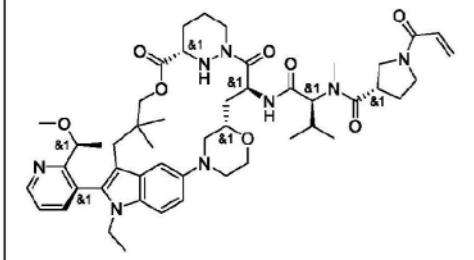
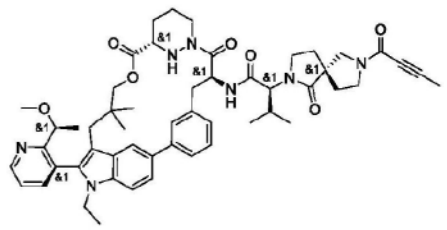
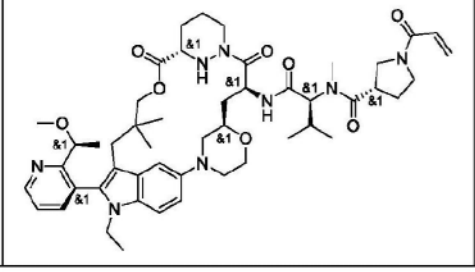
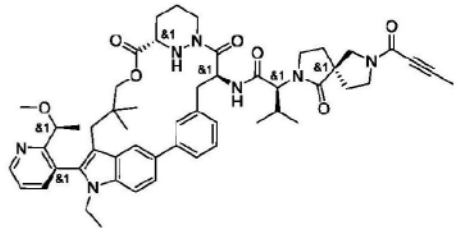
[1231]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 162		BB 336	
BB 163		BB 337	
BB 164		BB 338	
BB 165		BB 339	
BB 167		BB 340	

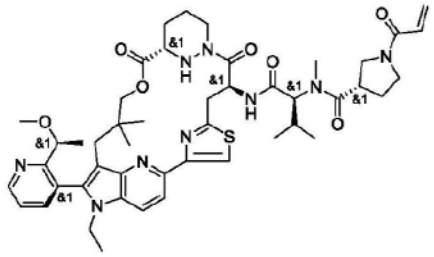
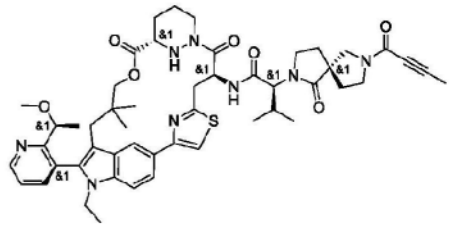
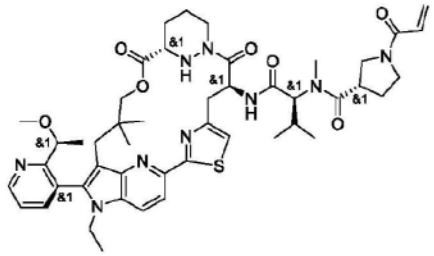
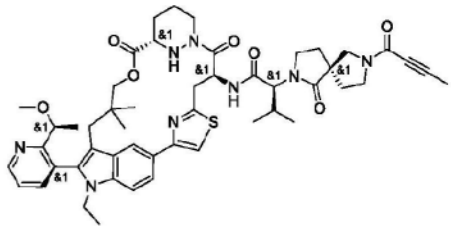
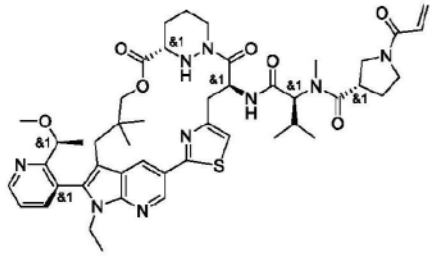
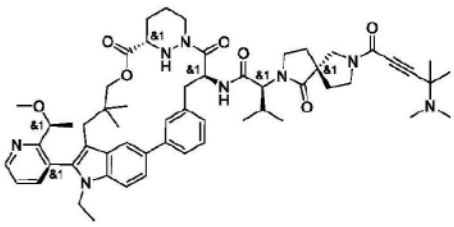
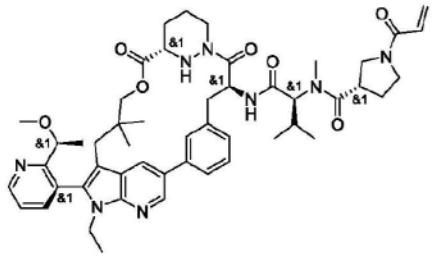
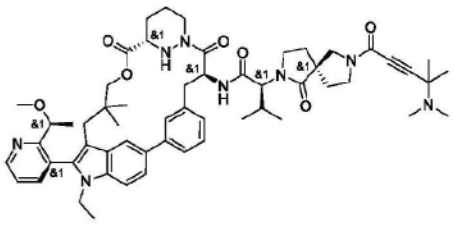
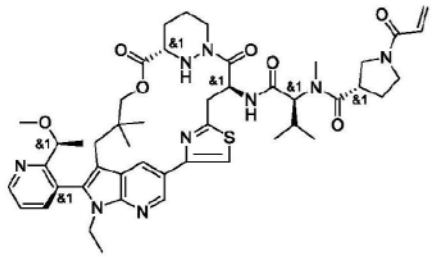
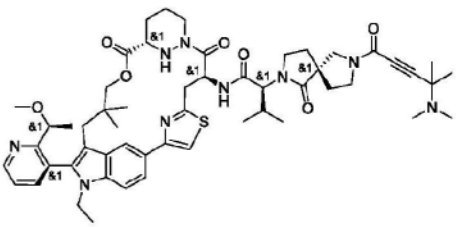
[1232]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 168		BB 341	
BB 169		BB 342	
BB 170		BB 343	
BB 171		BB 344	
BB 172		BB 345	

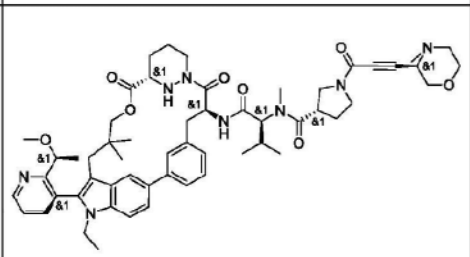
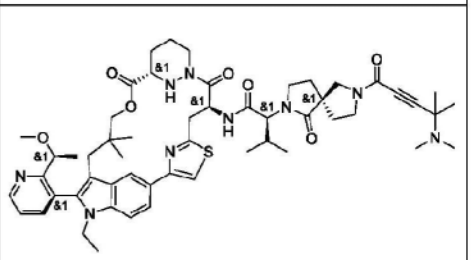
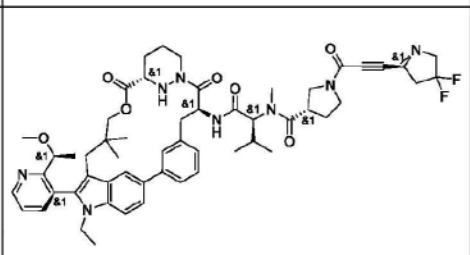
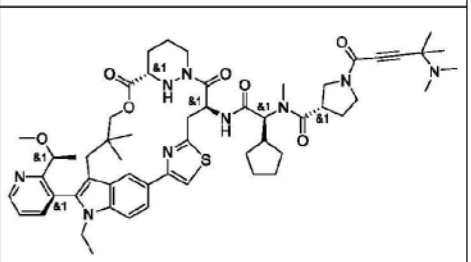
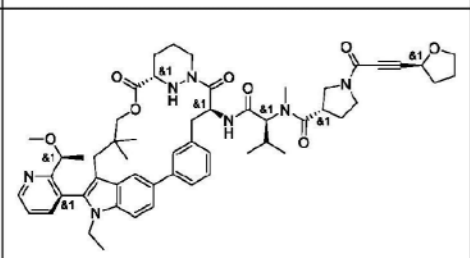
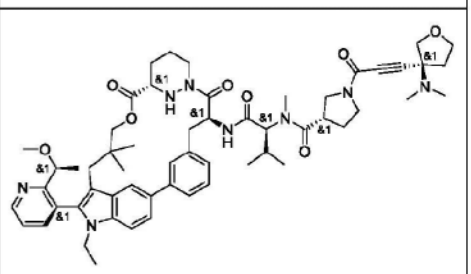
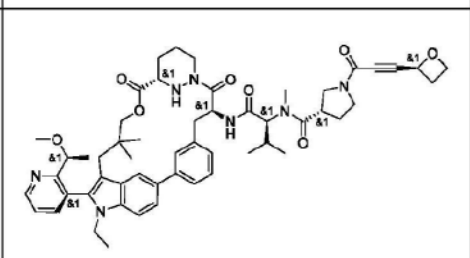
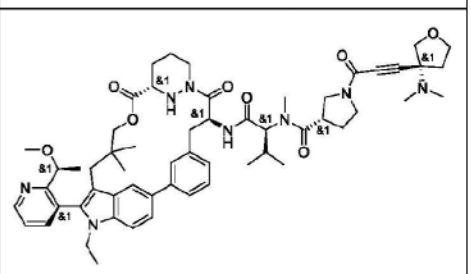
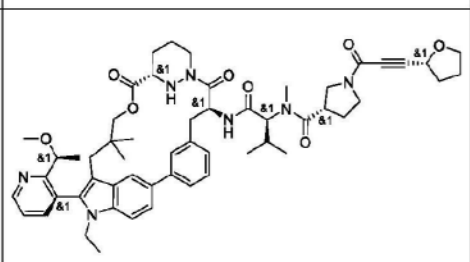
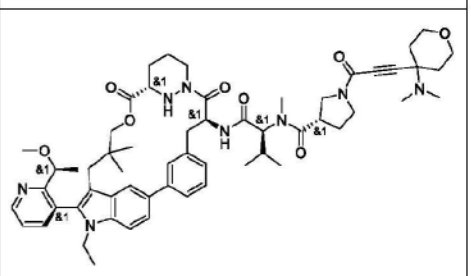
[1233]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 173		BB 346	
BB 174		BB 347	
BB 175		BB 348	
BB 176		BB 349	
BB 177		BB 350	

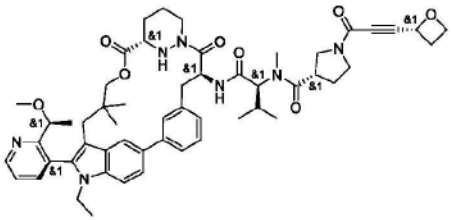
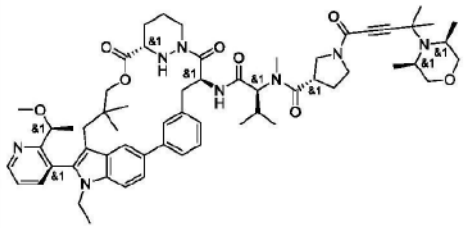
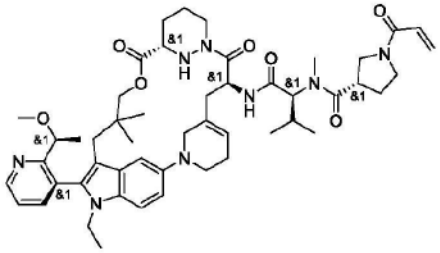
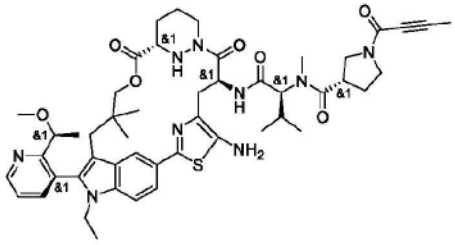
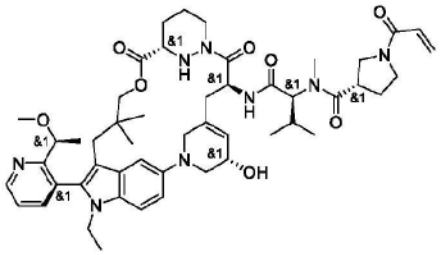
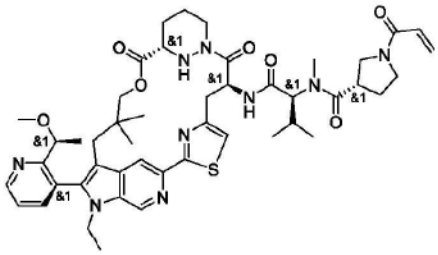
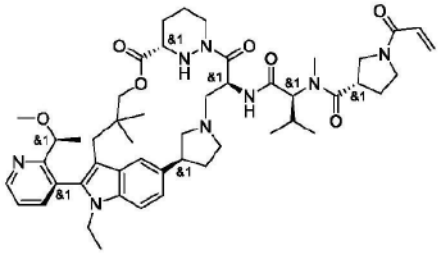
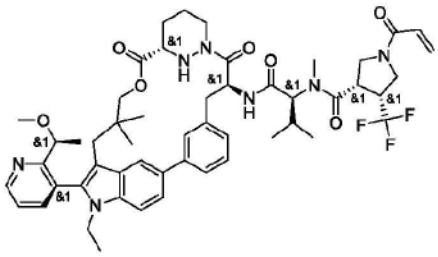
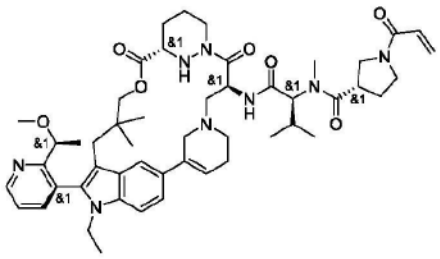
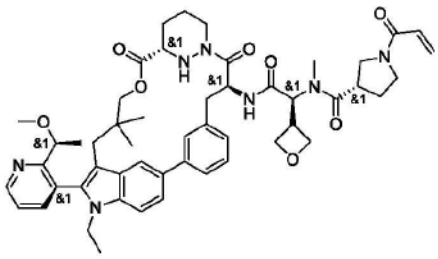
[1234]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 178		BB 351	
BB 179		BB 352	
BB 180		BB 353	
BB 181		BB 354	
BB 182		BB 355	

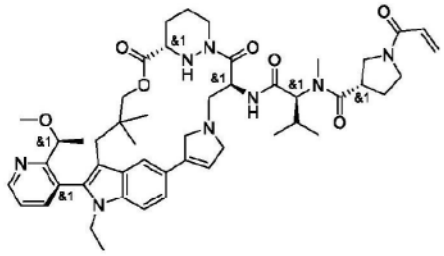
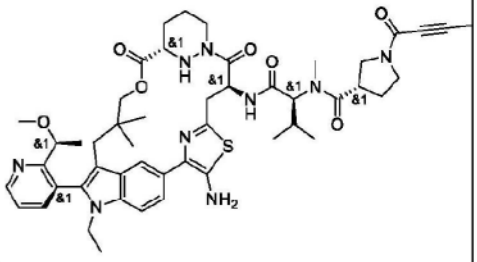
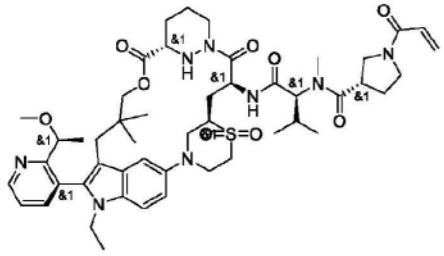
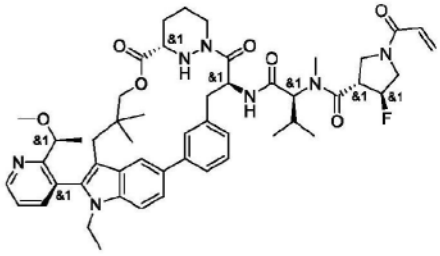
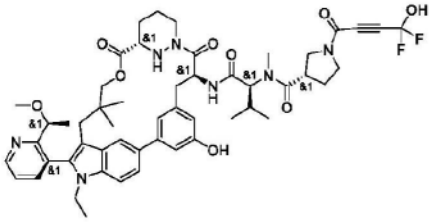
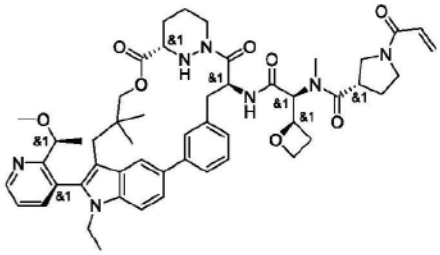
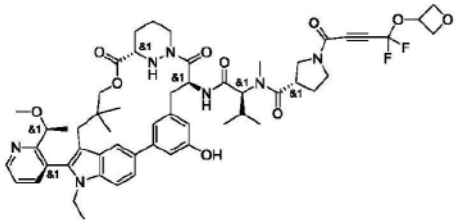
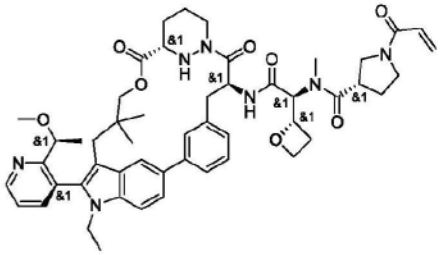
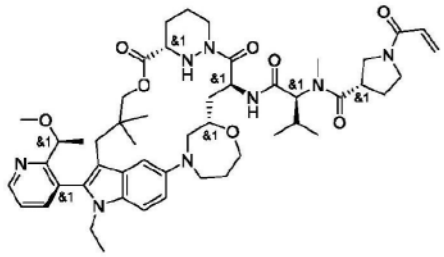
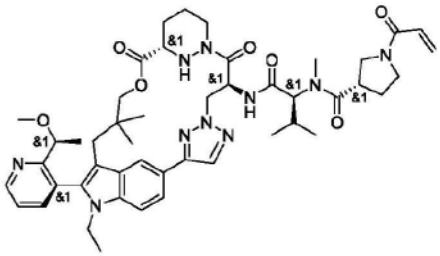
[1235]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 183		BB 356	
BB 184		BB 357	
BB 185		BB 358	
BB 186		BB 359	
BB 187		BB 360	

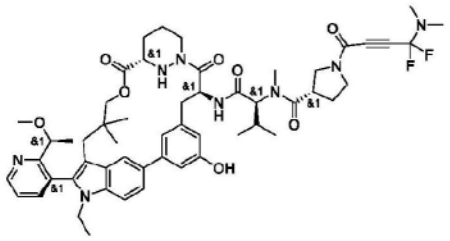
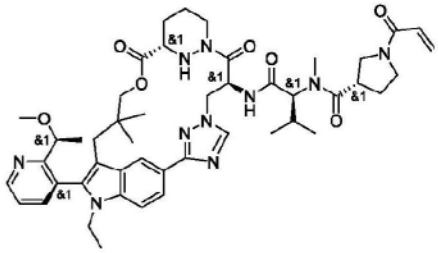
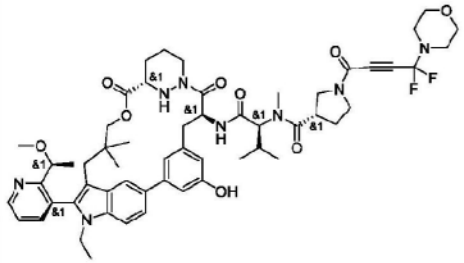
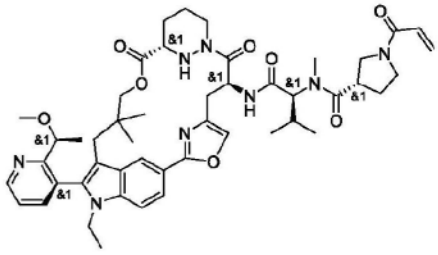
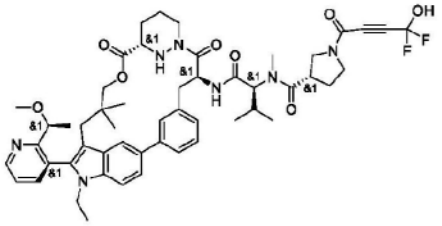
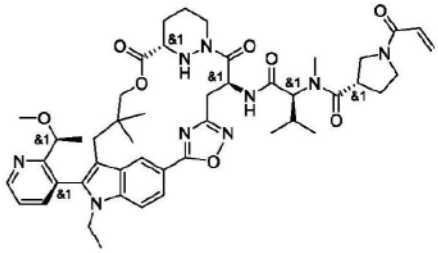
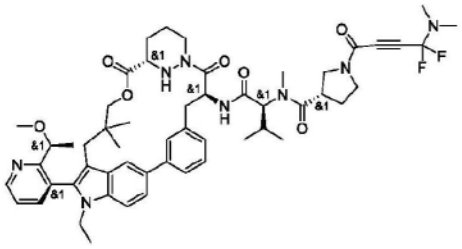
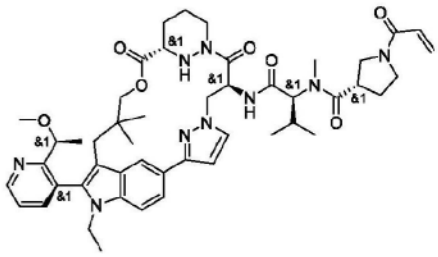
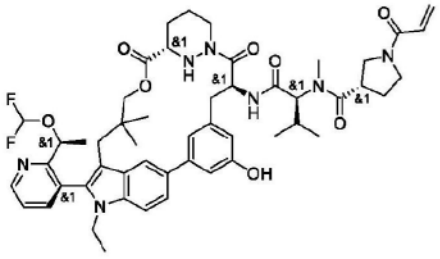
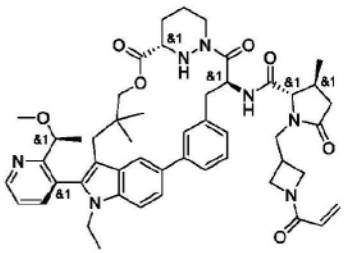
[1236]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 188		BB 361	
BB 189		BB 362	
BB 190		BB 363	
BB 191		BB 364	
BB 192		BB 365	

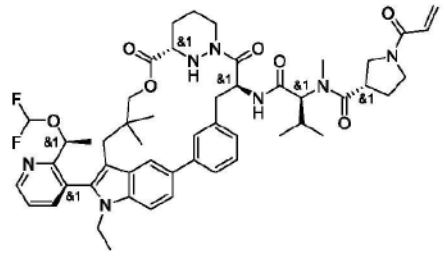
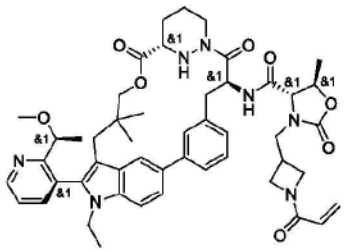
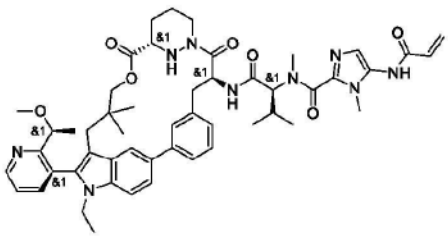
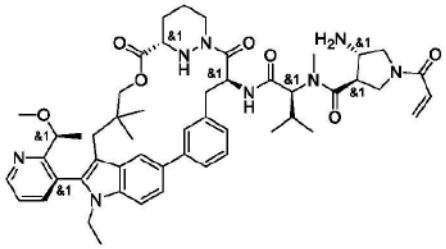
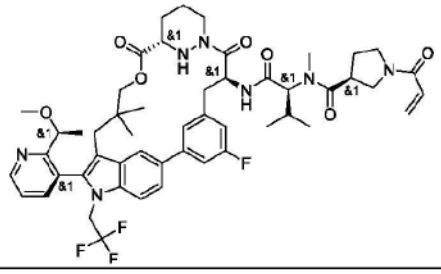
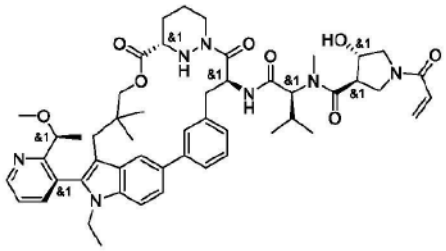
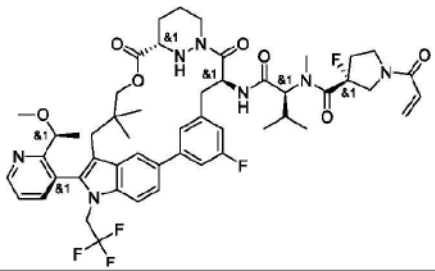
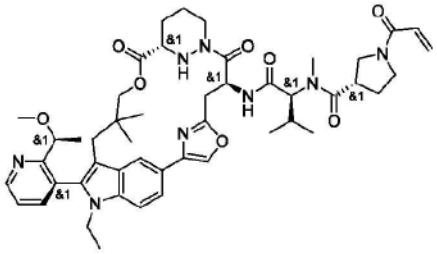
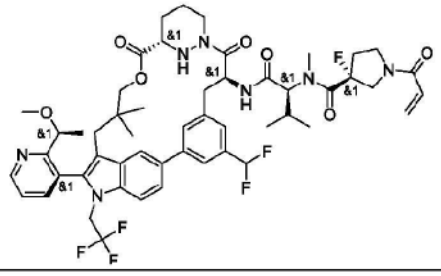
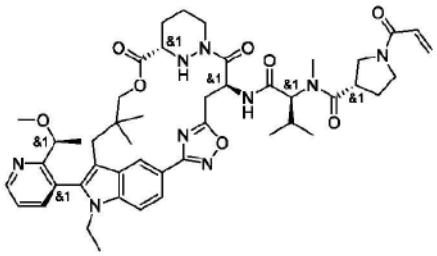
[1237]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 194		BB 366	
BB 195		BB 367	
BB 196		BB 368	
BB 197		BB 369	
BB 198		BB 370	

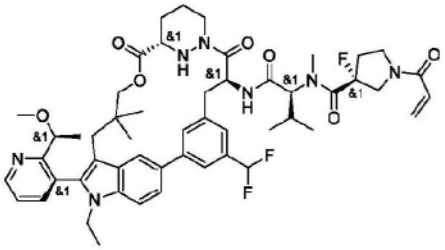
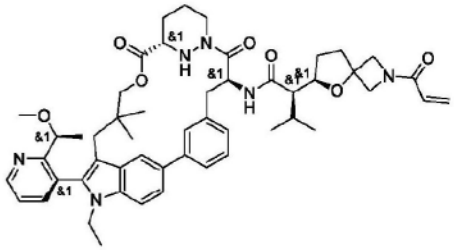
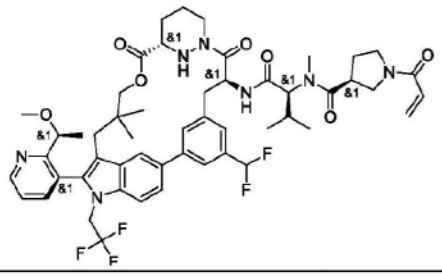
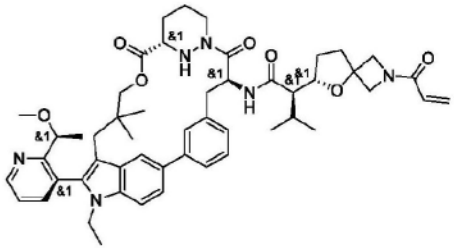
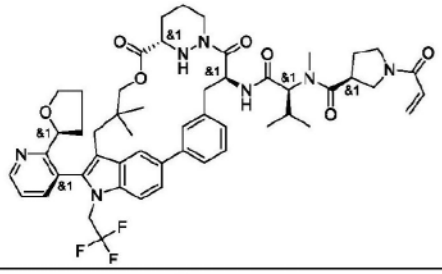
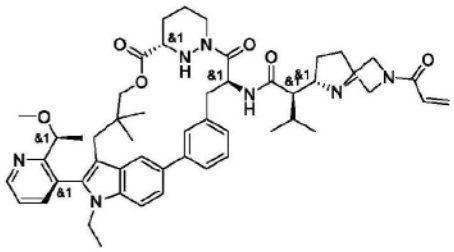
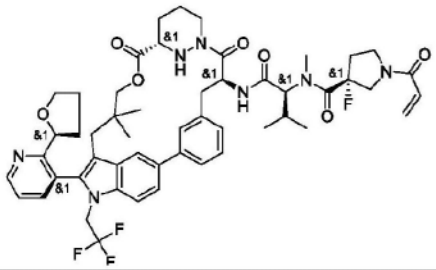
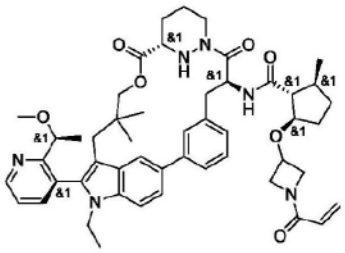
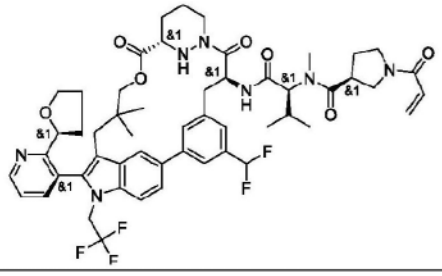
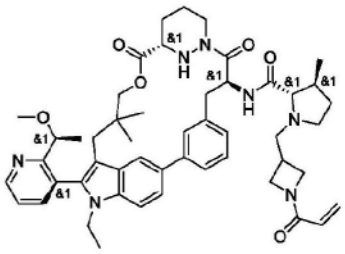
[1238]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 199		BB 371	
BB 200		BB 372	
BB 201		BB 373	
BB 202		BB 374	
BB 203		BB 375	

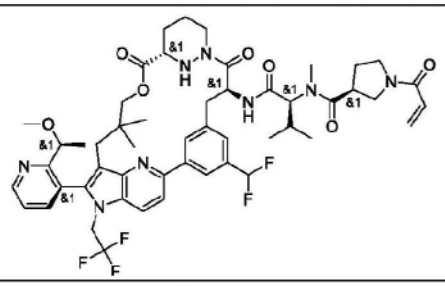
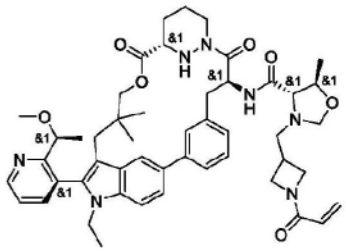
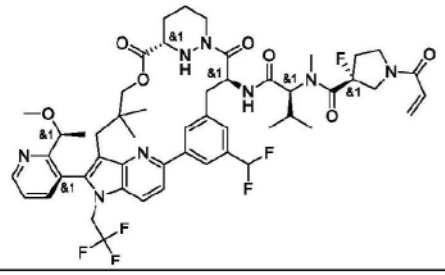
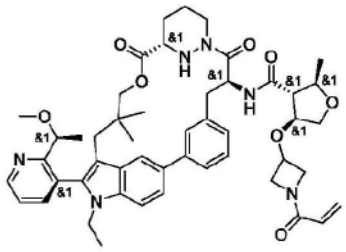
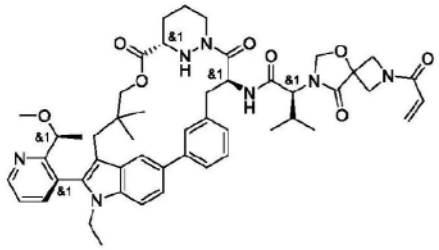
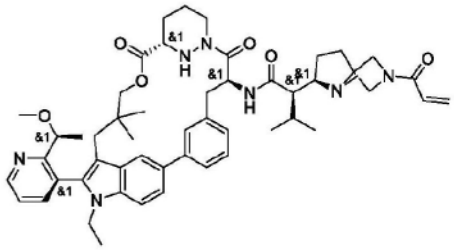
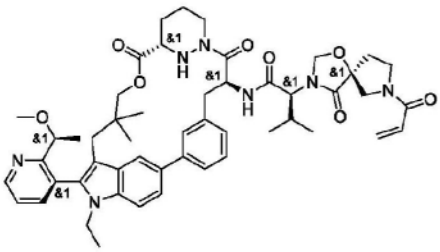
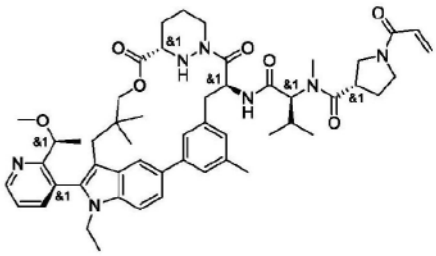
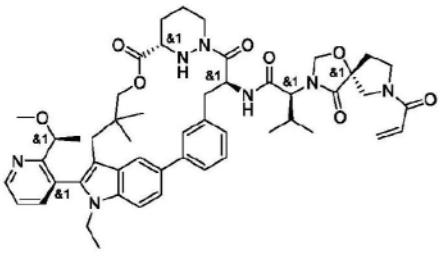
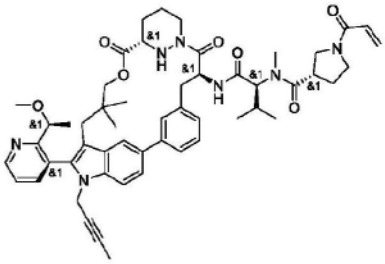
[1239]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 204		BB 376	
BB 205		BB 377	
BB 206		BB 378	
BB 207		BB 379	
BB 208		BB 380	

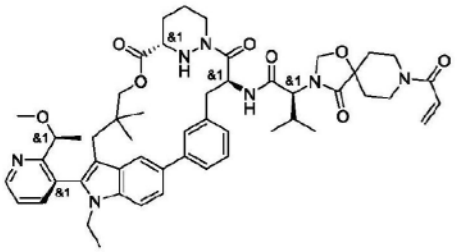
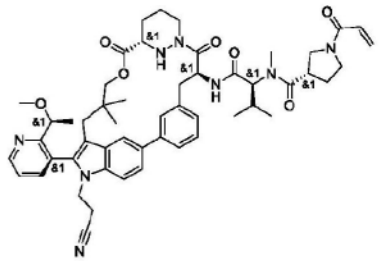
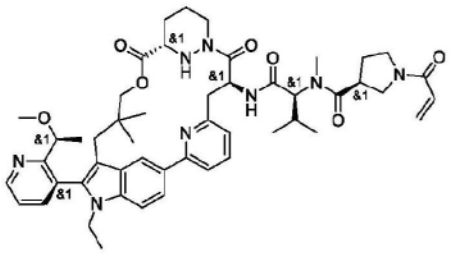
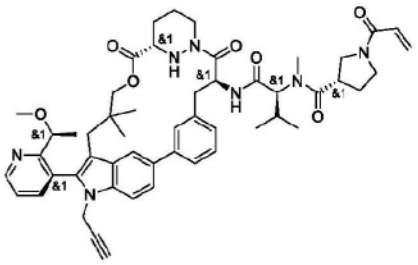
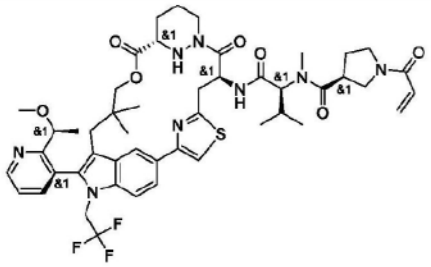
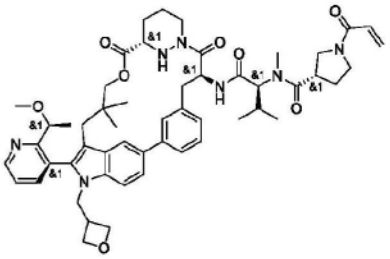
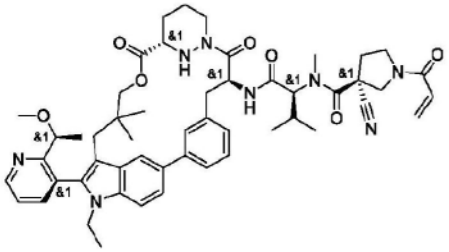
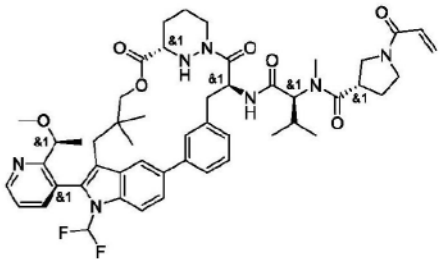
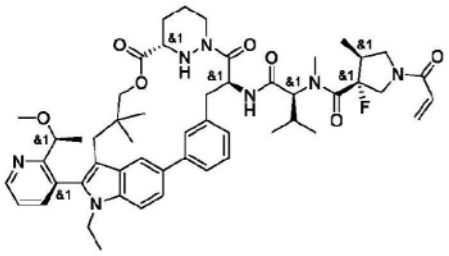
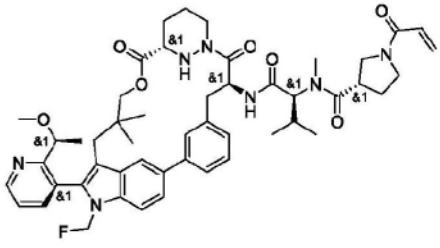
[1240]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 209		BB 381	
BB 210		BB 382	
BB 211		BB 383	
BB 212		BB 384	
BB 213		BB 385	

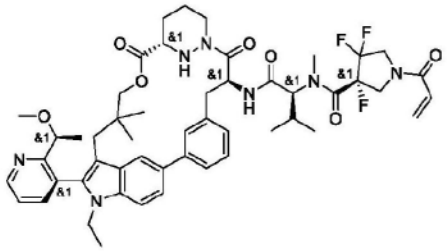
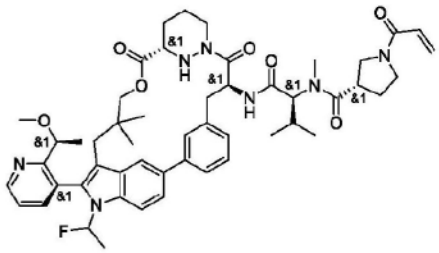
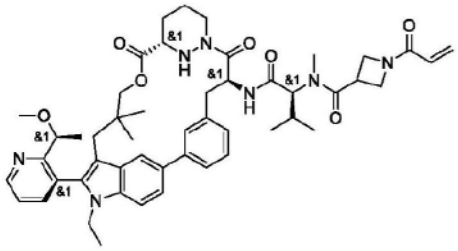
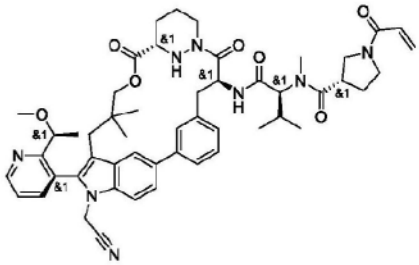
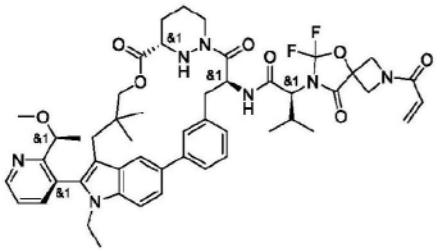
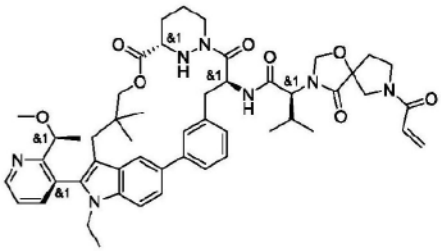
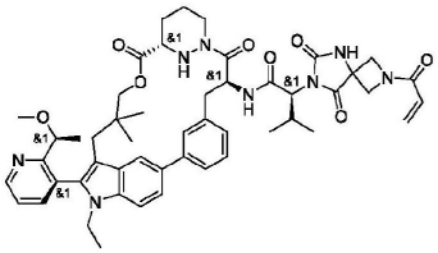
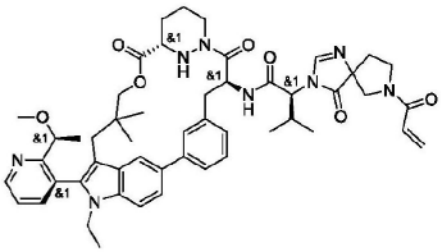
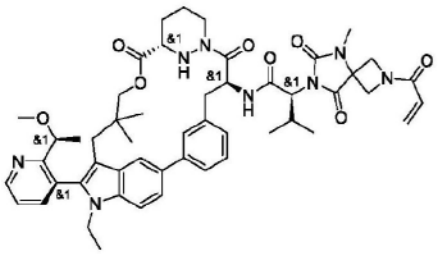
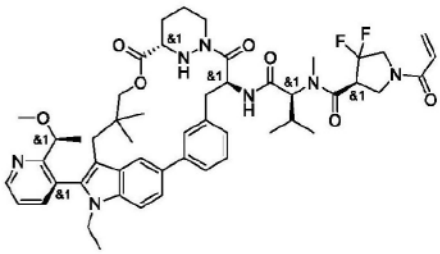
[1241]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 214		BB 386	
BB 215		BB 387	
BB 216		BB 388	
BB 217		BB 389	
BB 218		BB 390	

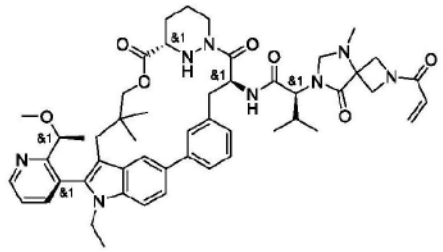
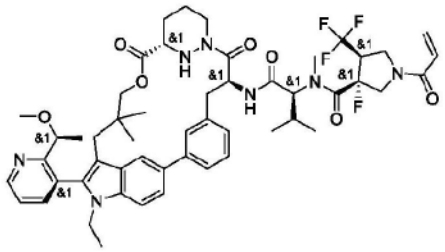
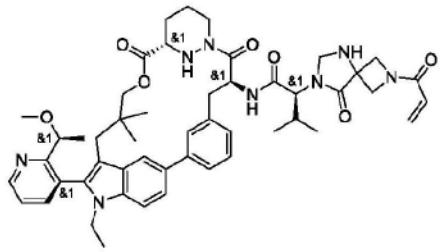
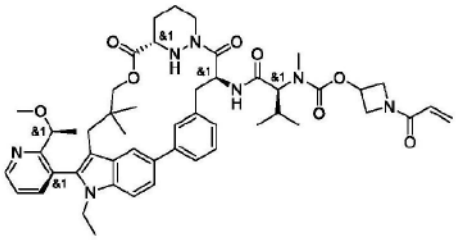
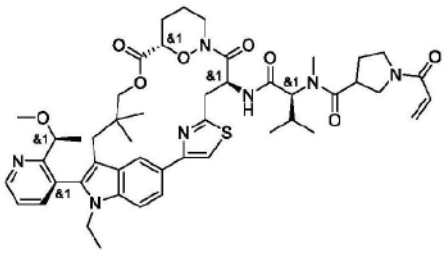
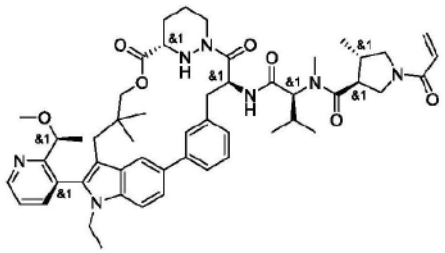
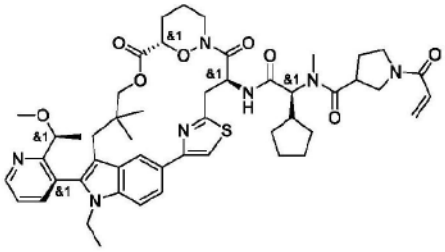
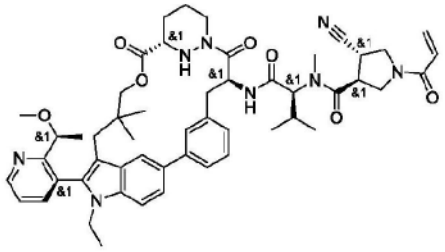
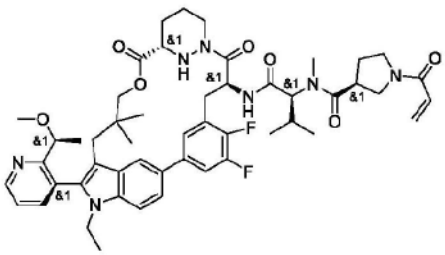
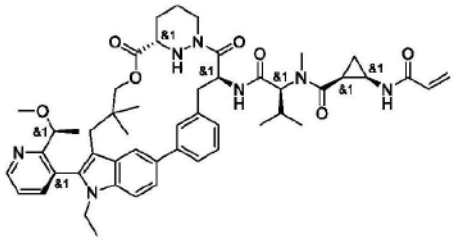
[1242]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 219		BB 391	
BB 220		BB 392	
BB 221		BB 393	
BB 222		BB 394	
BB 223		BB 395	

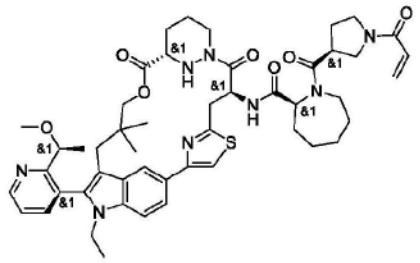
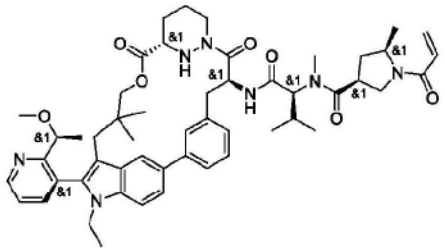
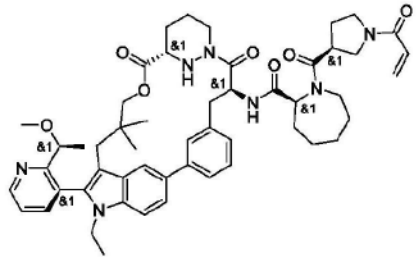
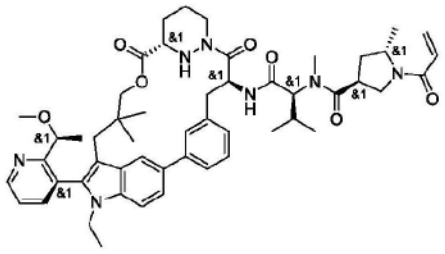
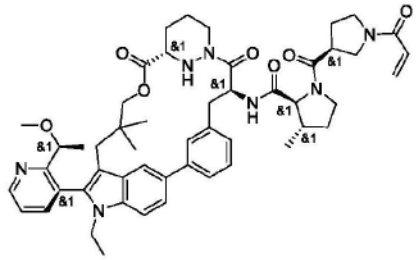
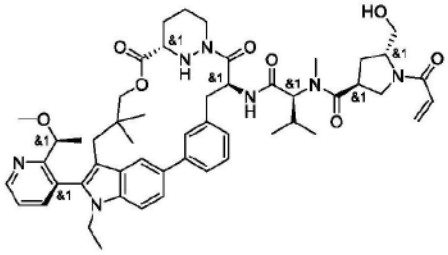
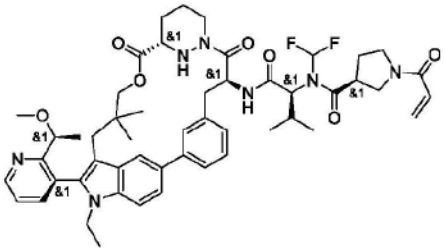
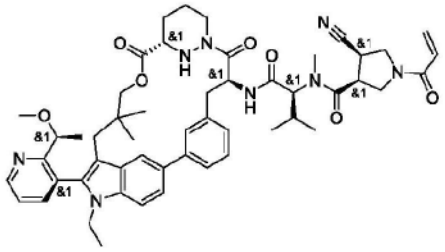
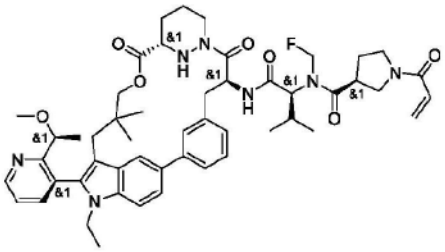
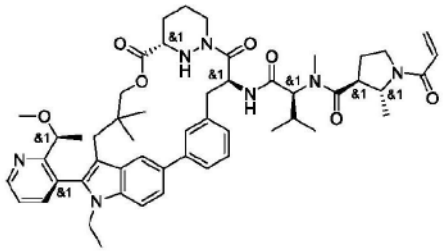
[1243]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 224		BB 396	
BB 225		BB 397	
BB 226		BB 398	
BB 227		BB 399	
BB 228		BB 400	

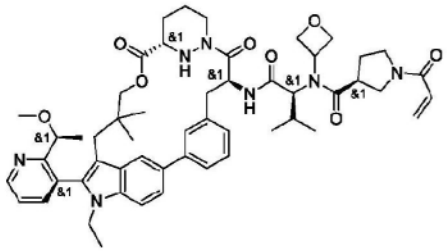
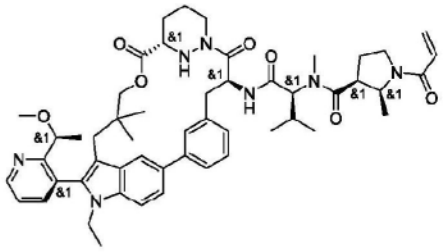
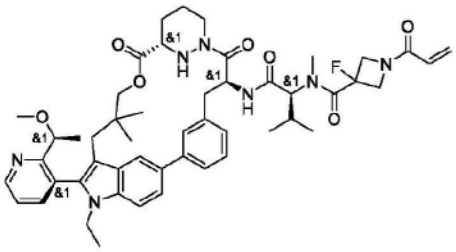
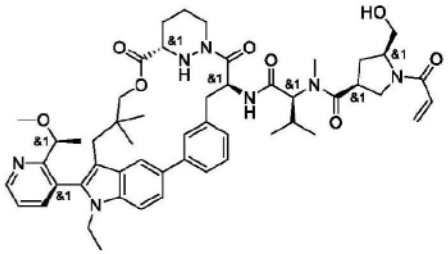
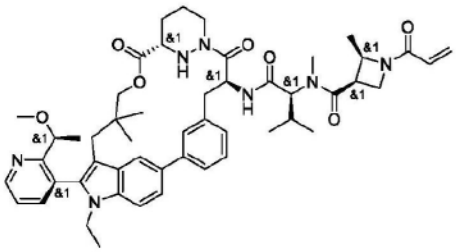
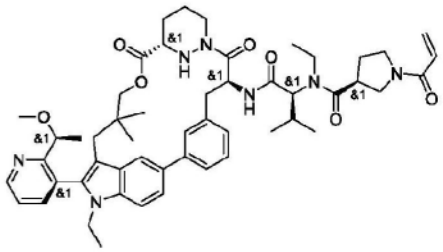
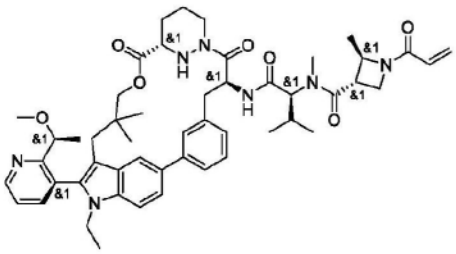
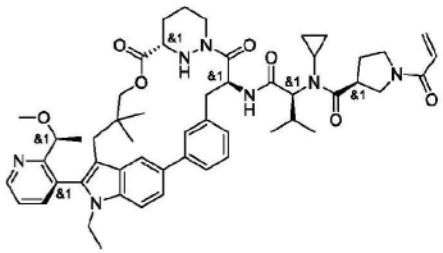
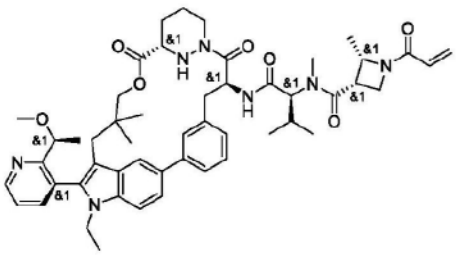
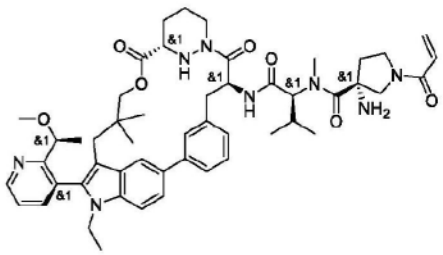
[1244]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 229		BB 401	
BB 230		BB 402	
BB 231		BB 403	
BB 232		BB 404	
BB 233		BB 405	

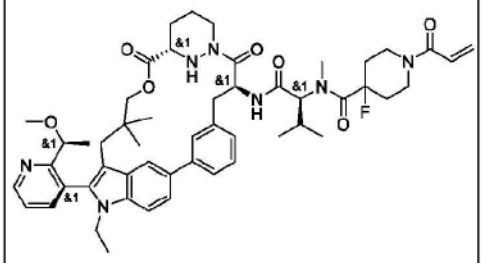
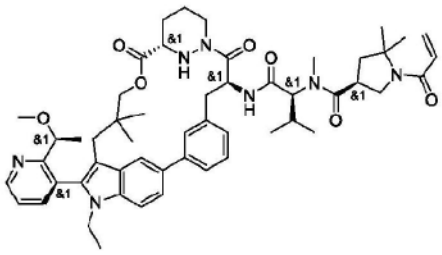
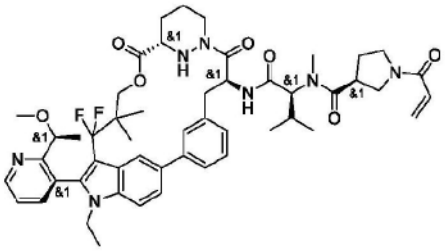
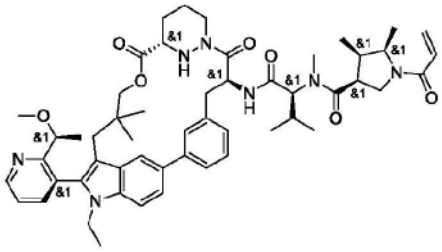
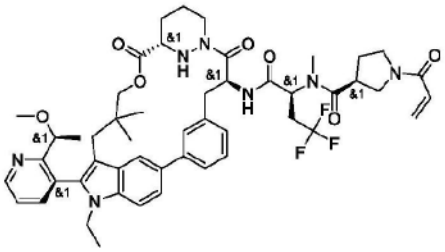
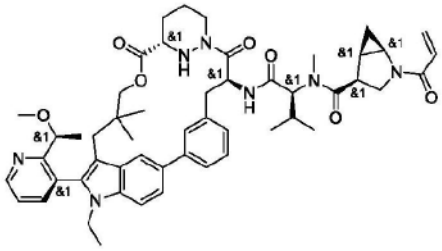
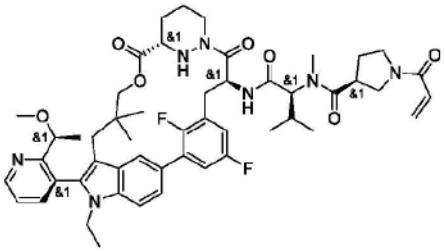
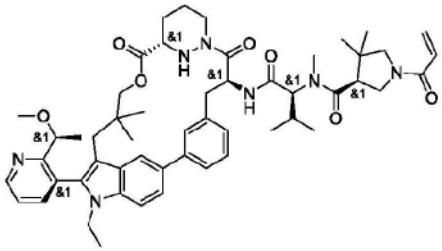
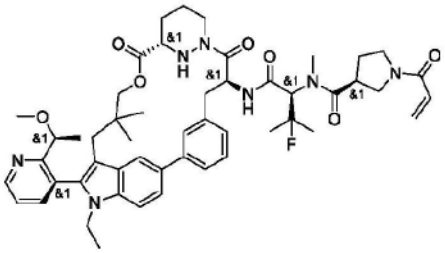
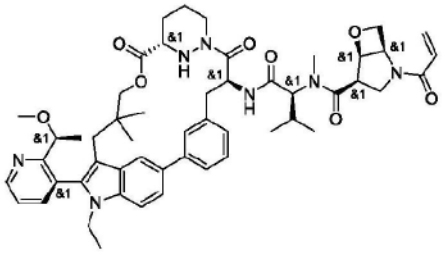
[1245]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 234		BB 406	
BB 235		BB 407	
BB 236		BB 408	
BB 237		BB 409	
BB 238		BB 410	

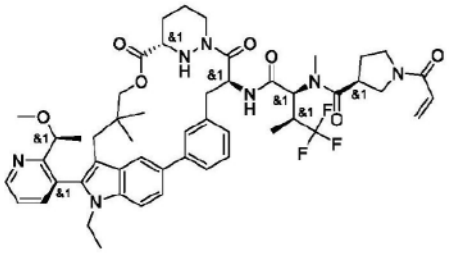
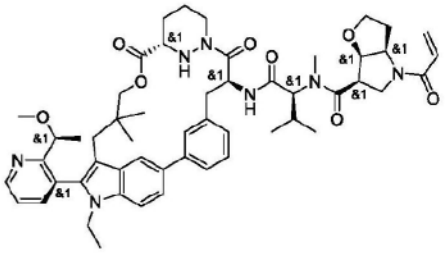
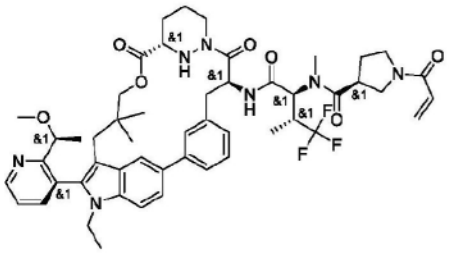
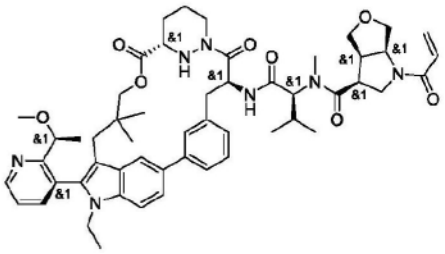
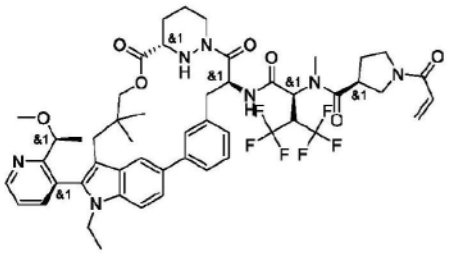
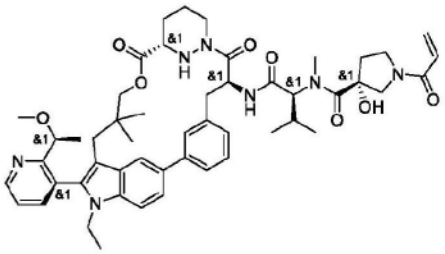
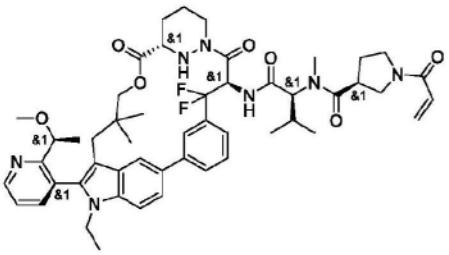
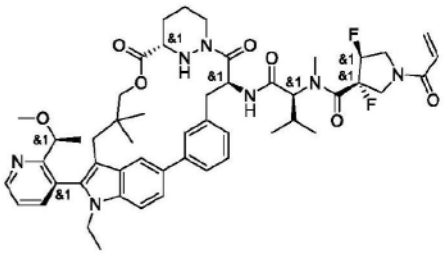
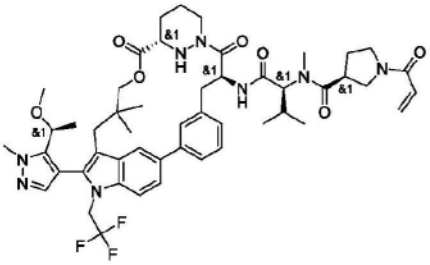
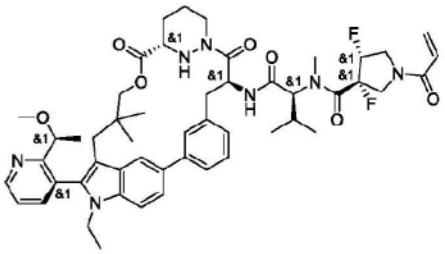
[1246]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 239		BB 411	
BB 240		BB 412	
BB 241		BB 413	
BB 242		BB 414	
BB 243		BB 415	

[1247]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 244		BB 416	
BB 245		BB 417	
BB 246		BB 418	
BB 247		BB 419	
BB 248		BB 420	

[1248]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
BB 249		BB 421	
BB 250		BB 422	
BB 251		BB 423	
BB 252		BB 424	
BB 253		BB 425	

[1249] 应注意,一些化合物中的键以平直线或楔形线显示。在一些情况下,立体异构体的相对立体化学已确定;在一些情况下,绝对立体化学已确定。本发明考虑上表化合物的所有立体异构体。在特定实施方案中,考虑上表化合物的阻转异构体。

[1250] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂为前药或用作前药,例如就向细胞或向有需要的受试者施用而言。

[1251] 还提供了药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[1252] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是以缀合物或其盐的形式提供,其包含式BIV

的结构：

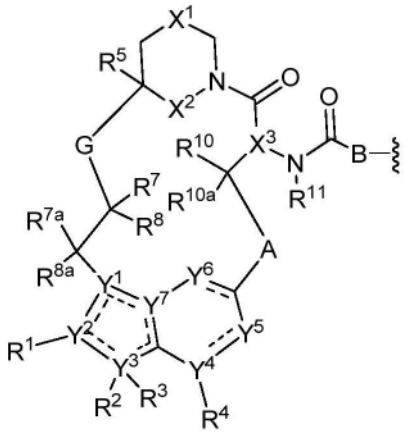
[1253] M-L-P

[1254] 式BIV

[1255] 其中L为接头；

[1256] P为单价有机部分；并且

[1257] M具有式BVa的结构：

[1258] 

式 BVa

[1259] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键；

[1260] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-，其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基；或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基；

[1261] B不存在；为-CH(R^9)-；>C=C$R^9R^{9'}$；或>C$R^9R^{9'}$，其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基；或5元至6元亚杂芳基；

[1262] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基；任选地被取代的C_1-C_4亚烯基；任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基；-C(O)O-CH(R^6)-，其中C结合至-C(R^7R^8)-；-C(O)NH-CH(R^6)-，其中C结合至-C(R^7R^8)-；任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基；或3元至8元亚杂芳基；

[1263] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或$S(O)_n$；

[1264] X^2为O或NH；

[1265] X^3为N或CH；

[1266] n为0、1或2；

[1267] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、$S(O)_2$R'或$S(O)_2$N(R')$_2$；

[1268] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基；

[1269] Y^1为C、CH或N；

[1270] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N；

[1271] Y^5为CH、CH_2或N；

[1272] Y^6为C(O)、CH、CH_2或N；

[1273] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代

的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基,或

[1274] R^1和R^2与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1275] R^2不存在,为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[1276] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1277] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[1278] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[1279] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[1280] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1281] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1282] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1283] R^{7a}和R^{8a}独立地为氢、卤基、任选地被取代的C_1-C_3烷基,或与它们所连接的碳组合形成羰基;

[1284] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1285] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1286] R^9为H、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基,或

[1287] R^9和L与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1288] $R^{9'}$为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;或

[1289] R^9和$R^{9'}$与它们所连接的原子组合形成3元至6元环烷基或3元至6元杂环烷基;

[1290] R^{10}为氢、卤基、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;

[1291] R^{10a}为氢或卤基;并且

[1292] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基。

[1293] 在一些实施方案中,缀合物或其盐包含式BIV的结构:

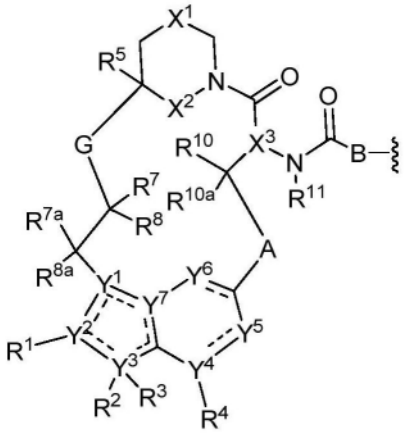
[1294] M-L-P

[1295] 式BIV

[1296] 其中L为接头;

[1297] P为单价有机部分;并且

[1298] M具有式BVb的结构:

[1299] 

式BVb

[1300] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键;

[1301] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[1302] B为-CH(R^9)-或>C=C$R^9R^{9'}$,其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[1303] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基;任选地被取代的C_1-C_4亚烯基;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;-C(O)O-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;-C(O)NH-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;或3元至8元亚杂芳基;

[1304] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或S(O)$_n$;

[1305] X^2为O或NH;

[1306] X^3为N或CH;

[1307] n为0、1或2;

[1308] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、S(O)$_2$R'或S(O)$_2$N(R')$_2$;

[1309] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[1310] Y^1为C、CH或N;

[1311] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N;

[1312] Y^5为CH、CH_2或N;

[1313] Y^6为C(O)、CH、CH_2或N;

[1314] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基,或

[1315] R^1和R^2与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1316] R^2不存在,为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[1317] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1318] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[1319] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[1320] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[1321] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1322] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1323] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1324] R^{7a}和R^{8a}独立地为氢、卤基、任选地被取代的C_1-C_3烷基,或与它们所连接的碳组合形成羰基;

[1325] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1326] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1327] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基,或

[1328] R^9和L与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1329] $R^{9'}$为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[1330] R^{10}为氢、卤基、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;

[1331] R^{10a}为氢或卤基;并且

[1332] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基。

[1333] 在一些实施方案中,缀合物具有式BIV的结构:

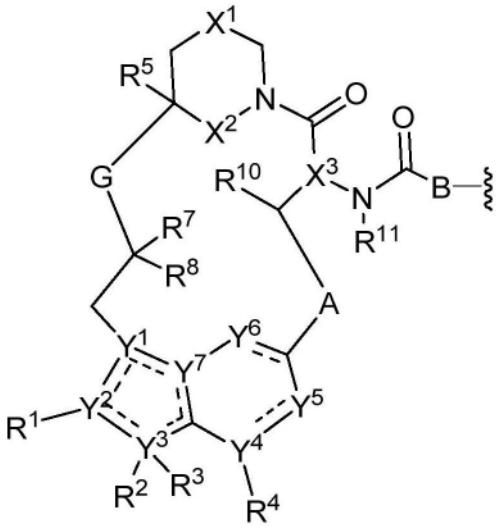
[1334] M-L-P

[1335] 式BIV

[1336] 其中L为接头;

[1337] P为单价有机部分;并且

[1338] M具有式BVc的结构:

[1339] 

式 BVc

[1340] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键;

[1341] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[1342] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[1343] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基;任选地被取代的C_1-C_4亚烯基;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;-C(O)O-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;-C(O)NH-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;或3元至8元亚杂芳基;

[1344] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或$S(O)_n$;

[1345] X^2为O或NH;

[1346] X^3为N或CH;

[1347] n为0、1或2;

[1348] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、$S(O)_2$R'或$S(O)_2$N(R')$_2$;

[1349] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[1350] Y^1为C、CH或N;

[1351] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N;

[1352] Y^5和Y^6独立地为CH或N;

[1353] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[1354] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[1355] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1356] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[1357] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[1358] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[1359] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1360] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1361] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1362] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1363] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1364] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1365] R^{10}为氢、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;并且

[1366] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基。

[1367] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式BIV的结构:

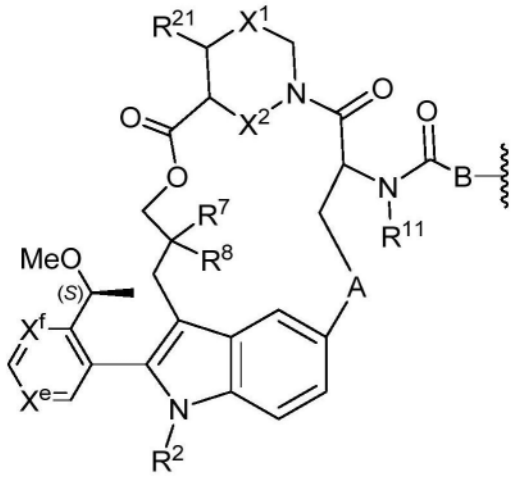
[1368] M-L-P

[1369] 式BIV

[1370] 其中L为接头;

[1371] P为单价有机部分;并且

[1372] M具有式BVd的结构:

[1373] 

式BVd

[1374] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的6元亚芳基(例如苯基或苯酚)或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[1375] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[1376] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或S(O)$_n$;

[1377] X^2为O或NH;

[1378] n为0、1或2;

[1379] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、S(O)$_2$R'或S(O)$_2$N(R')$_2$;

[1380] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[1381] R^2为C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基或3元至6元环烷基;

[1382] R^7为C_1-C_3烷基;

[1383] R^8为C_1-C_3烷基;并且

[1384] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1385] X^e和X^f独立地为N或CH;

[1386] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基;并且

[1387] R^{21}为氢或C_1-C_3烷基。

[1388] 在式BI和其子式的一些实施方案中,X^e为N并且X^f为CH。在一些实施方案中,X^e为CH并且X^f为N。

[1389] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式BIV的结构:

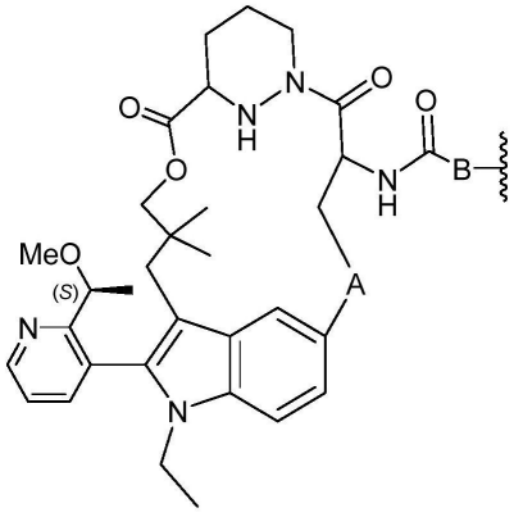
[1390] M-L-P

[1391] 式BIV

[1392] 其中L为接头;

[1393] P为单价有机部分;并且

[1394] M具有式BVe的结构:

[1395] 

式 BVe

[1396] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的6元亚芳基(例如苯基或苯酚)或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[1397] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;并且

[1398] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基。

[1399] 在式BIV缀合物的一些实施方案中,接头具有式BII的结构:

[1400] A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-(D^1)-$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-A^2

[1401] 式BII

[1402] 其中A^1为接头与B之间的键;A^2为P与接头之间的键;B^1、B^2、B^3和B^4各自独立地选自任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、任选地被取代的C_1-C_3亚杂烷基、O、S和NR^N;R^N为氢、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的C_1-C_7杂烷基;C^1和C^2各自独立地选自羰基、硫羰基、磺酰基或磷酰基;f、g、h、i、j和k各自独立地为0或1;并且D^1为任选地被取代的C_1-C_{10}亚烷基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚烯基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚炔基、任选地被取代的3元至14元亚杂环烷基、任选地被取代的5元至10元亚杂芳基、任选地被取代的3元至8元亚环烷基、任选地被取代的6元至10元亚芳基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚聚乙二醇或任选地被取代的C_1-C_{10}亚杂烷基,或将A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-连接至-$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-A^2的化学键。

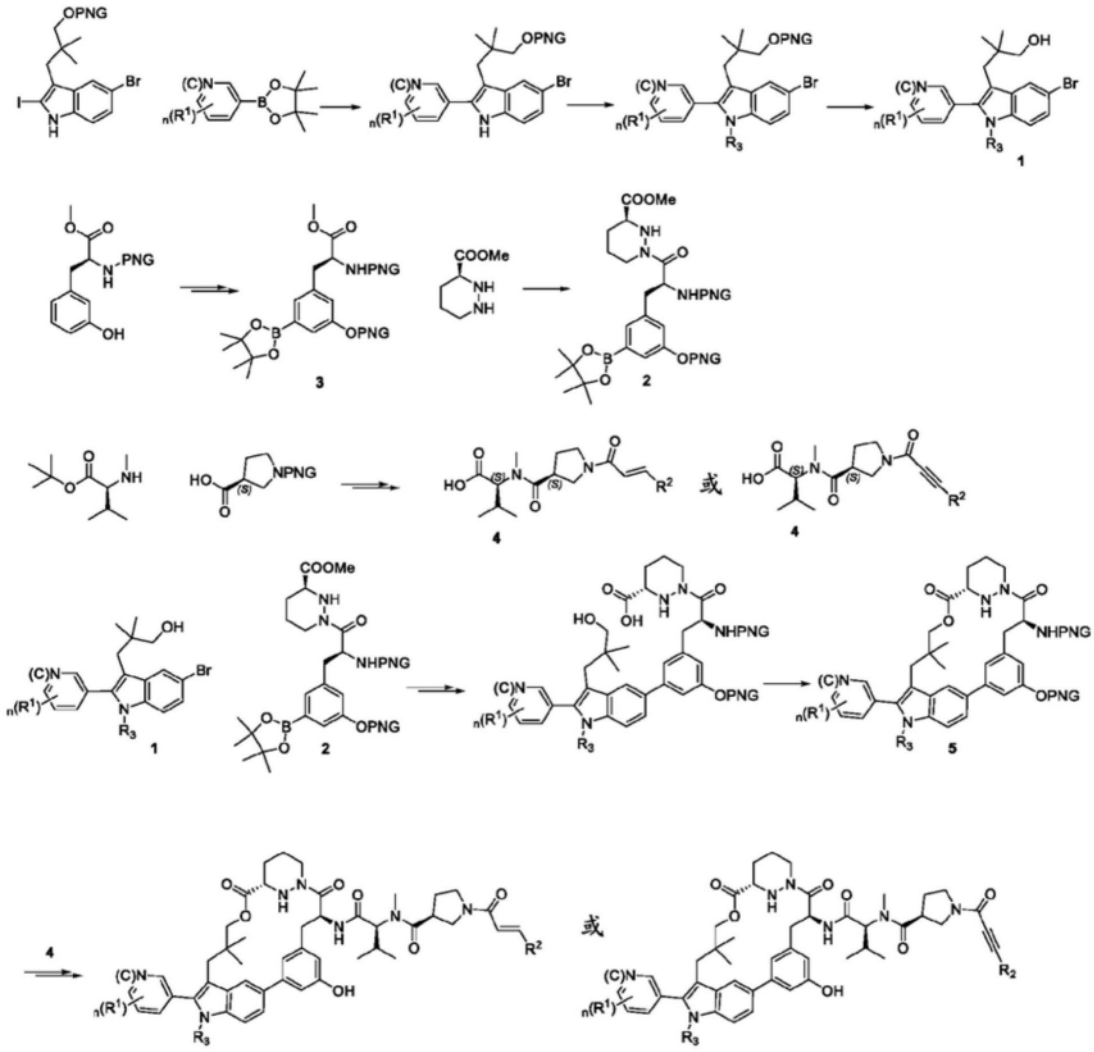
[1403] 在式BIV缀合物的一些实施方案中,单价有机部分为蛋白质,例如Ras蛋白。在一些实施方案中,Ras蛋白为K-Ras G12C、K-Ras G13C、H-Ras G12C、H-Ras G13C、N-Ras G12C或N-Ras G13C。本文阐述其他Ras蛋白。在一些实施方案中,接头经由与单价有机部分的氨基酸残基的硫氢基的键而结合至单价有机部分。在一些实施方案中,接头经由与单价有机部分的氨基酸残基的羧基的键而结合至单价有机部分。

[1404] 表B1和表B2中所阐述的化合物可由市售起始材料制得或使用已知的有机、无机或

酶促方法合成。

[1405] 本发明的化合物可以有机合成领域的技术人员熟知的多种方式制备。举例来说，本发明的化合物可使用以下方案中所阐述的方法，以及合成有机化学技术中已知的合成方法或本领域技术人员所了解的关于所述方法的变化形式来合成。这些方法包括(但不限于)以下方案中所阐述或如WO 2021/091982中所阐述的那些方法。

[1406] 方案B1.大环酯的一般合成

[1407] 

[1408] 方案B1中概述大环酯的一般合成。经适当取代的芳基-3-(5-溴-1-乙基-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(1)可从经保护的3-(5-溴-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇和经适当取代的硼酸开始以三步制备，包括钯介导的偶联、烷基化和脱保护反应。

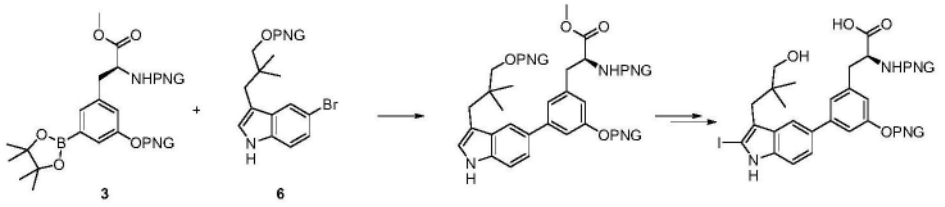
[1409] 氨基-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯-硼酸酯(2)可以三步制备，包括保护、铱催化剂介导的硼基化和与(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯偶联。

[1410] 经适当取代的乙酰基吡咯烷-3-羰基-N-甲基-L-缬氨酸(或替代性氨基酸衍生物(4))可通过使L-缬氨酸甲基酯与经保护的(S)-吡咯烷-3-甲酸偶联、接着脱保护、与含有经适当取代的迈克尔受体(Michael acceptor)的羧酸偶联和水解步骤来制得。

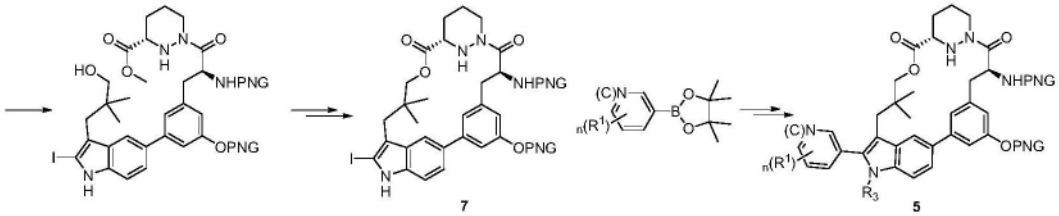
[1411] 最终的大环酯可通过以下制得：使氨基-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯-硼酸酯(2)与芳基-3-(5-溴-1-乙基-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(1)在Pd催化剂存在下偶联，接着进行水解和大环内酯化步骤，产生经适当保护的大环中间体(5)。脱保护并且与经适当取代

的中间体4偶联产生大环产物。可需要额外脱保护和/或官能化步骤以产生最终化合物。

[1412] 方案B2.大环酯的替代性一般合成



[1413]

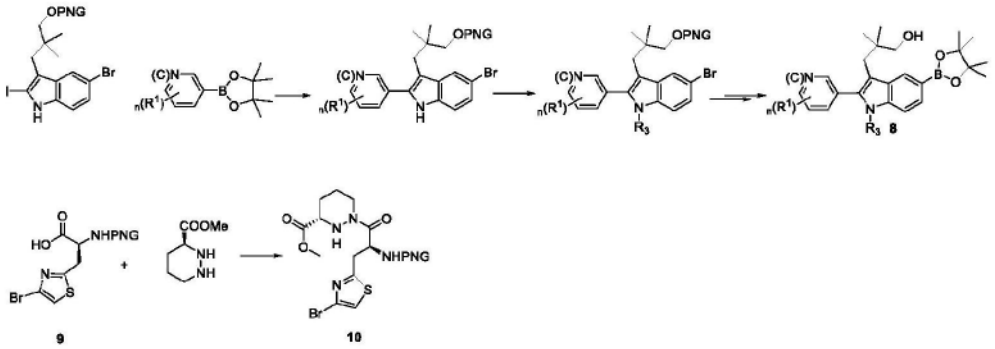


[1414] 或者,大环酯可如方案B2中所阐述来制备。经适当保护的溴-吲哚基(6)在Pd催化剂存在下与硼酸酯(3)偶联,接着进行碘化、脱保护和酯水解。随后与(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯偶联,接着进行水解和大环内酯化可产生碘中间体(7)。在Pd催化剂存在下与经适当取代的硼酸酯偶联并且进行烷基化可产生完全保护的大环(5)。需要额外脱保护或官能化步骤以产生最终化合物。

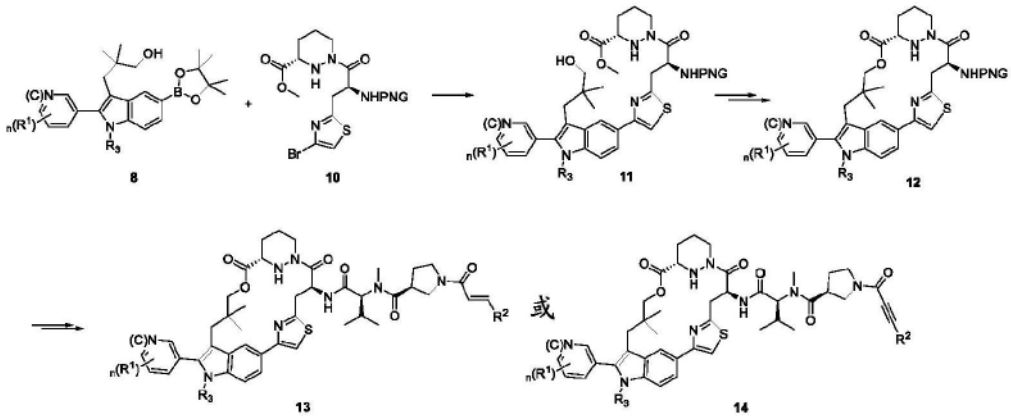
[1415] 另外,本公开的化合物可使用下文实施例中所阐述或如WO 2021/091982中所阐述的方法,以及合成有机化学技术中已知的合成方法或本领域技术人员所了解的关于所述方法的变化形式来合成。这些方法包括(但不限于)下文实施例中所阐述的那些方法。例如,本领域技术人员将能够将式(BI)化合物的期望-B-L-W基团(其中B、L和W定义于本文中)装载至大环酯中,包括通过使用本文实施例部分中和WO 2021/091982中所示例的方法。

[1416] 本文中表B1的化合物是使用本文所公开的方法制备,或使用本文所公开的方法结合本领域技术人员的知识制备。表B2的化合物可使用本文所公开的方法制备,或可使用本文所公开的方法结合本领域技术人员的知识制备。

[1417] 方案B3.大环酯的一般合成



[1418]

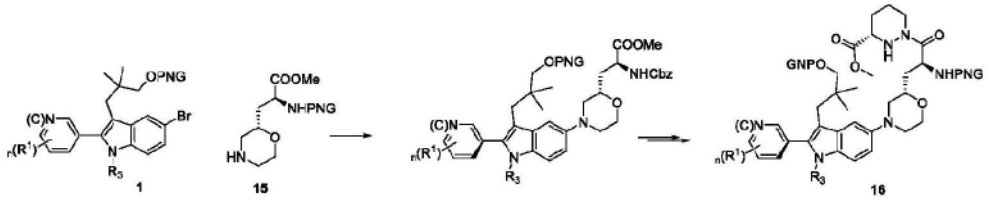


[1419] 方案B3中概述大环酯的替代性一般合成。经适当取代的吲哚基硼酸酯(8)可从经保护的3-(5-溴-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇和经适当取代的硼酸开始以四步制备,包括钯介导的偶联、烷基化、脱保护和钯介导的硼基化反应。

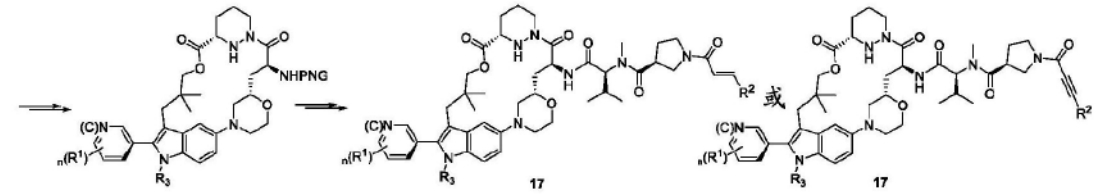
[1420] 氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(10)可经由使(S)-2-氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸(9)与(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯偶联来制备。

[1421] 最终的大环酯可通过以下制得:使氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(10)与经适当取代的吲哚基硼酸酯(8)在Pd催化剂存在下偶联,接着进行水解和大环内酯化步骤,产生经适当保护的大环中间体(11)。脱保护并且与经适当取代的中间体4偶联可产生大环产物。可能需要额外脱保护或官能化步骤以产生最终化合物13或14。

[1422] 方案B4.大环酯的一般合成



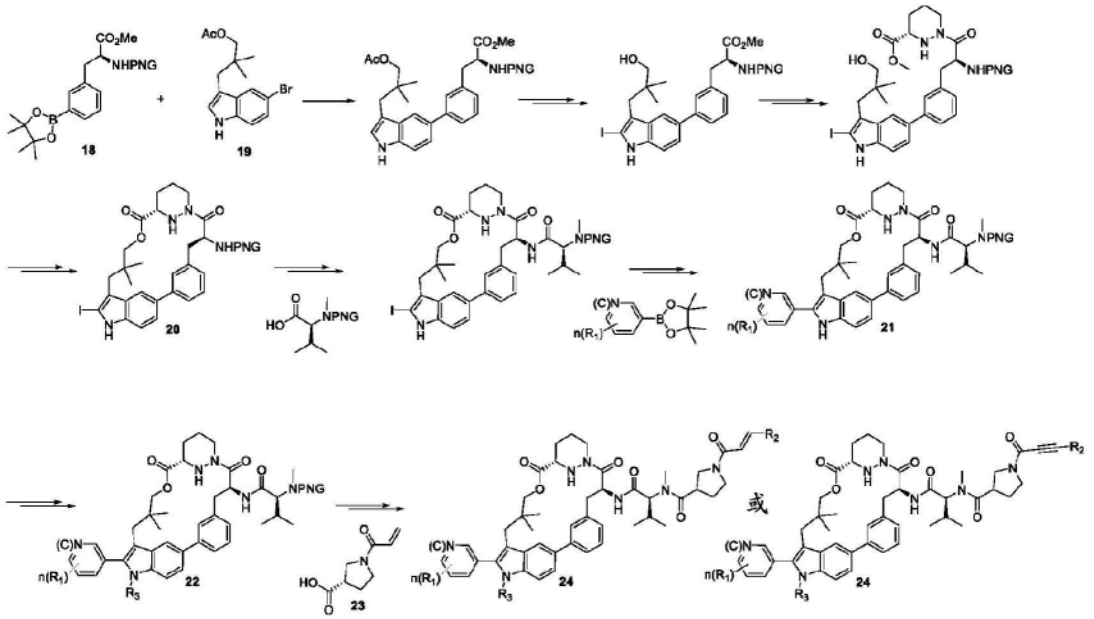
[1423]



[1424] 方案B4中概述大环酯的替代性一般合成。可经由钯介导的偶联使经适当取代的吗啉或替代性杂环中间体(15)与经适当保护的中间体1偶联。随后进行酯水解,并且与哌嗪酸酯偶联产生中间体16。

[1425] 大环酯可通过水解、脱保护和大环化顺序制得。随后进行脱保护并且与中间体4(或类似物)偶联产生经适当取代的最终大环产物。可能需要额外脱保护或官能化步骤以产生最终化合物17。

[1426] 方案B5.大环酯的一般合成

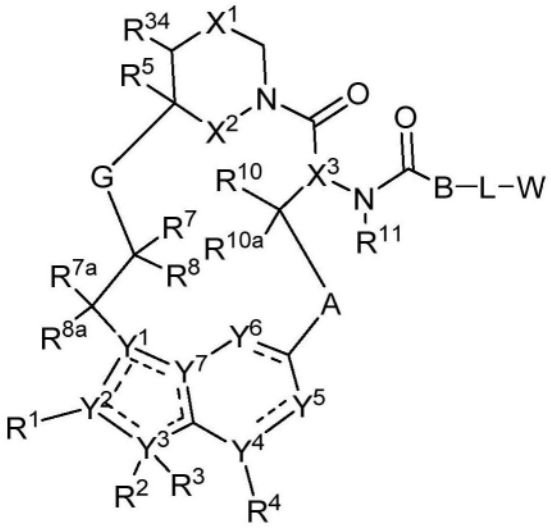
[1427] 

[1428] 方案B5中概述大环酯的替代性一般合成。可从经适当保护的硼酸酯18和溴吲哚基中间体(19)开始制备经适当取代的大环(20),包括钯介导的偶联、水解、与哌嗪酸酯偶联、水解、脱保护和大环化步骤。随后与经适当取代的经保护氨基酸进行偶联、接着进行钯介导的偶联,产生中间体21。此时可能需要额外脱保护和衍生化步骤,包括烷基化。

[1429] 最终的大环酯可通过使中间体(22)与经适当取代的羧酸中间体(23)偶联来制得。可能需要额外脱保护或官能化步骤以产生最终化合物(24)。

[1430] 另外,本公开的化合物可使用下文实施例中和WO 2021/091982中所阐述的方法,以及合成有机化学技术中已知的合成方法或本领域技术人员所了解的关于所述方法的变化形式来合成。这些方法包括(但不限于)下文实施例中所阐述的那些方法。例如,本领域技术人员将能够将式(BI)化合物的期望-B-L-W基团(其中B、L和W定义于本文中)装载至大环酯中,包括通过使用WO 2021/091982中所示例的方法。

[1431] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是具有式CI结构的化合物或其药学上可接受的盐:

[1432] 

式 CI

[1433] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键;

[1434] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基;

[1435] B为-CH(R^9)-或>C=C$R^9R^{9'}$,其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[1436] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基;任选地被取代的C_1-C_4亚烯基;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;-C(O)O-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;-C(O)NH-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;或3元至8元亚杂芳基;

[1437] L不存在或为接头;

[1438] W为交联基团,其包含碳化二亚胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、氨基甲酸氯乙酯、硫代氨基甲酸氯乙酯、氮丙啶、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、异EEDQ或其他EEDQ衍生物、环氧化物、噁唑鎓或烯糖;

[1439] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或S(O)$_n$;

[1440] X^2为O或NH;

[1441] X^3为N或CH;

[1442] n为0、1或2;

[1443] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、S(O)$_2$R'或S(O)$_2$N(R')$_2$;

[1444] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[1445] Y^1为C、CH或N;

[1446] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N;

[1447] Y^5为CH、CH_2或N;

[1448] Y^6为C(O)、CH、CH_2或N;

[1449] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代

的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基,或

[1450] R^1和R^2与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1451] R^2不存在,为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[1452] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1453] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[1454] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[1455] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[1456] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1457] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1458] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1459] R^{7a}和R^{8a}独立地为氢、卤基、任选地被取代的C_1-C_3烷基,或与它们所连接的碳组合形成羰基;

[1460] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1461] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1462] R^9为氢、F、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基,或

[1463] R^9和L与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1464] $R^{9'}$为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[1465] R^{10}为氢、卤基、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;

[1466] R^{10a}为氢或卤基;并且

[1467] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基;并且

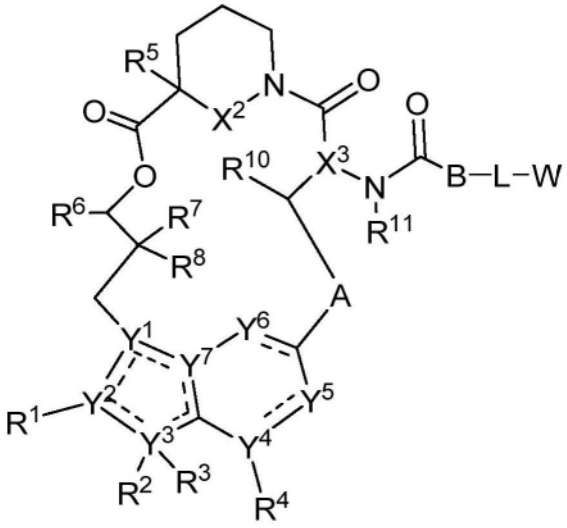
[1468] R^{34}为氢或C_1-C_3烷基(例如甲基)。

[1469] 在式CI和其子式的一些实施方案中,R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基。

[1470] 在式CI和其子式的一些实施方案中,R^{34}为氢。

[1471] 在式CI和其子式的一些实施方案中,G为任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基。

[1472] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式CIa的结构,或其药学上可接受的盐:

[1473] 

式 CIa

[1474] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键;

[1475] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[1476] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[1477] L不存在或为接头;

[1478] W为交联基团,其包含碳化二亚胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、氨基甲酸氯乙酯、硫代氨基甲酸氯乙酯、氮丙啶、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、异EEDQ或其他EEDQ衍生物、环氧化物、噁唑鎓或烯糖;

[1479] X^2为O或NH;

[1480] X^3为N或CH;

[1481] n为0、1或2;

[1482] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、S(O)$_2$R'或S(O)$_2$N(R')$_2$;

[1483] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[1484] Y^1为C、CH或N;

[1485] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N;

[1486] Y^5和Y^6独立地为CH或N;

[1487] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[1488] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的3

元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[1489] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1490] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[1491] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[1492] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[1493] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1494] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1495] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1496] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1497] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1498] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

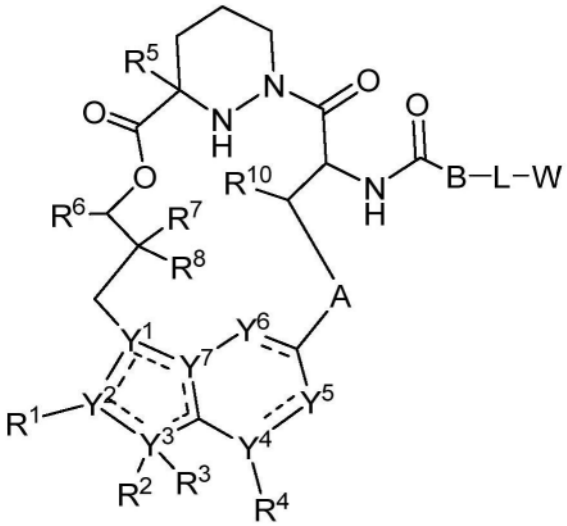
[1499] R^{10}为氢、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;并且

[1500] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基。

[1501] 在式CI和其子式的一些实施方案中,X^2为NH。在一些实施方案中,X^3为CH。

[1502] 在式CI和其子式的一些实施方案中,R^{11}为氢。在一些实施方案中,R^{11}为C_1-C_3烷基,例如甲基。

[1503] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式CIb的结构,或其药学上可接受的盐:

[1504] 

式 CIb

[1505] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键;

[1506] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[1507] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[1508] L不存在或为接头;

[1509] W为交联基团,其包含碳化二亚胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、氨基甲酸氯乙酯、硫代氨基甲酸氯乙酯、氮丙啶、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、异EEDQ或其他EEDQ衍生物、环氧化物、噁唑鎓或烯糖;

[1510] n为0、1或2;

[1511] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、S(O)$_2$R'或S(O)$_2$N(R')$_2$;

[1512] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[1513] Y^1为C、CH或N;

[1514] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N;

[1515] Y^5和Y^6独立地为CH或N;

[1516] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[1517] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[1518] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1519] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[1520] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[1521] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[1522] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1523] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1524] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1525] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1526] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1527] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;并且

[1528] R^{10}为氢、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基。

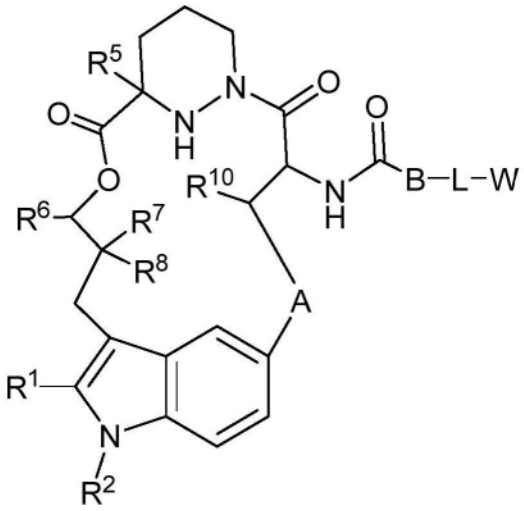
[1529] 在式CI和其子式的一些实施方案中,X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基。在一些实施方案中,X^1为亚甲基。

[1530] 在式CI和其子式的一些实施方案中,R^4为氢。

[1531] 在式CI和其子式的一些实施方案中,R^5为氢。在一些实施方案中,R^5为任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,R^5为甲基。

[1532] 在式CI和其子式的一些实施方案中,Y^4为C。在式CI和其子式的一些实施方案中,R^4为氢。在式CI和其子式的一些实施方案中,Y^5为CH。在式CI和其子式的一些实施方案中,Y^6为CH。在式CI和其子式的一些实施方案中,Y^1为C。在式CI和其子式的一些实施方案中,Y^2为C。在式CI和其子式的一些实施方案中,Y^3为N。在式CI和其子式的一些实施方案中,R^3不存在。在式CI和其子式的一些实施方案中,Y^7为C。

[1533] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式CIc的结构,或其药学上可接受的盐:

[1534] 

式 CIc

[1535] 其中A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[1536] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[1537] L不存在或为接头;

[1538] W为交联基团,其包含碳化二亚胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、氨基甲酸氯乙酯、硫代氨基甲酸氯乙酯、氮丙啶、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、异EEDQ或其他EEDQ衍生物、环氧化物、噁唑鎓或烯糖;

[1539] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[1540] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[1541] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1542] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[1543] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[1544] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1545] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取

代的6元至10元芳基,或

[1546] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1547] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1548] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1549] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;并且

[1550] R^{10}为氢、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基。

[1551] 在式CI和其子式的一些实施方案中,R^6为氢。

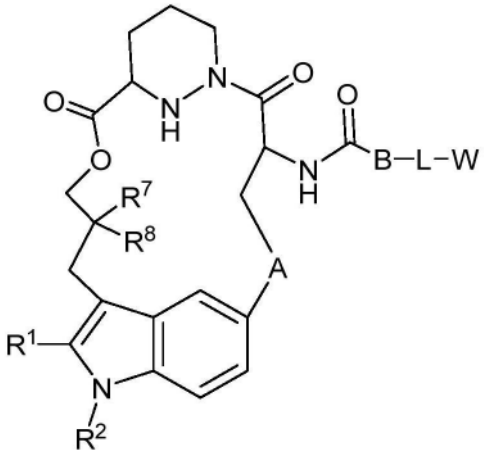
[1552] 在式CI和其子式的一些实施方案中,R^2为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至6元杂环烷基。在一些实施方案中,R^2为任选地被取代的C_1-C_6烷基,例如乙基。

[1553] 在式CI和其子式的一些实施方案中,R^7为任选地被取代的C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^7为C_1-C_3烷基。

[1554] 在式CI和其子式的一些实施方案中,R^8为任选地被取代的C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^8为C_1-C_3烷基。

[1555] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式CId的结构,或其药学上可接受的盐:

[1556]



式 CId

[1557] 其中A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[1558] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[1559] L不存在或为接头;

[1560] W为交联基团,其包含碳化二亚胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、氨基甲酸氯乙酯、硫代氨基甲酸氯乙酯、氮丙啶、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、异EEDQ或其他EEDQ衍生物、环氧化物、噁唑鎓或烯糖;

[1561] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[1562] R^2为C_1-C_6烷基或3元至6元环烷基;

[1563] R^7为C_1-C_3烷基;

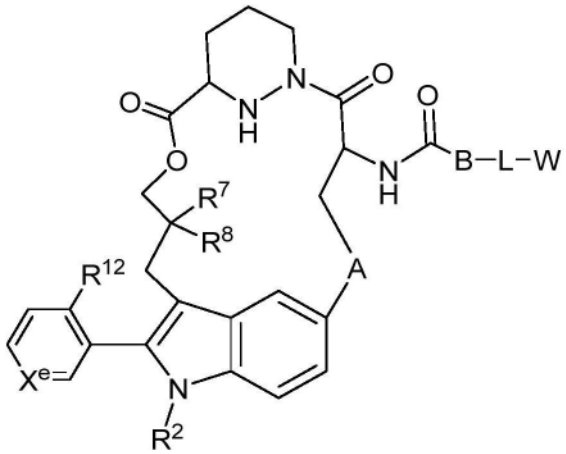
[1564] R^8为C_1-C_3烷基;并且

[1565] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基。

[1566] 在式CI和其子式的一些实施方案中,R^1为5元至10元杂芳基。在一些实施方案中,R^1为任选地被取代的6元芳基或任选地被取代的6元杂芳基。

[1567] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式CIe的结构,或其药学上可接受的盐:

[1568]



式 CIe

[1569] 其中A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[1570] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[1571] L不存在或为接头;

[1572] W为交联基团,其包含碳化二亚胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、氨基甲酸氯乙酯、硫代氨基甲酸氯乙酯、氮丙啶、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、异EEDQ或其他EEDQ衍生物、环氧化物、噁唑鎓或烯糖;

[1573] R^2为C_1-C_6烷基或3元至6元环烷基;

[1574] R^7为C_1-C_3烷基;

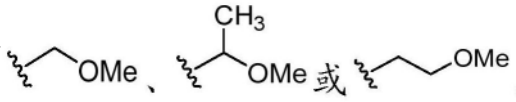
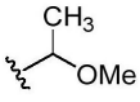
[1575] R^8为C_1-C_3烷基;并且

[1576] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

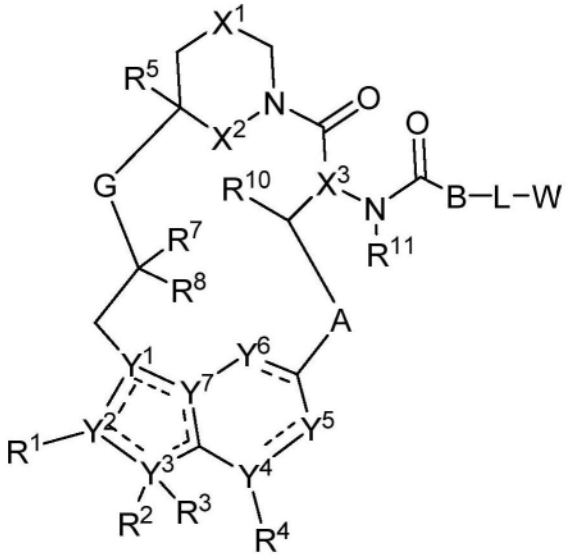
[1577] X^e为N或CH;并且

[1578] R^{12}为任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_6杂烷基。

[1579] 在式CI和其子式的一些实施方案中,X^e为N。在一些实施方案中,X^e为CH。

[1580] 在式CI和其子式的一些实施方案中,R^{12}为任选地被取代的C_1-C_6杂烷基。在一些实施方案中,R^{12}为  。在一些实施方案中,R^{12}为  。

[1581] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式CIf的结构,或其药学上可接受的盐:

[1582] 

式 CIf

[1583] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键;

[1584] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[1585] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[1586] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基;任选地被取代的C_1-C_4亚烯基;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;-C(O)O-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;-C(O)NH-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;或3元至8元亚杂芳基;

[1587] L不存在或为接头;

[1588] W为交联基团,其包含碳化二亚胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、氨基甲酸氯乙酯、硫代氨基甲酸氯乙酯、氮丙啶、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、异EEDQ或其他EEDQ衍生物、环氧化物、噁唑鎓或烯糖;

[1589] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或$S(O)_n$;

[1590] X^2为O或NH;

[1591] X^3为N或CH;

[1592] n为0、1或2;

[1593] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、$C(O)N(R')_2$、S(O)R'、$S(O)_2R'$或$S(O)_2N(R')_2$;

[1594] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[1595] Y^1为C、CH或N;

[1596] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N;

[1597] Y^5和Y^6独立地为CH或N;

[1598] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[1599] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[1600] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1601] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[1602] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[1603] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[1604] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1605] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1606] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成$C=CR^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、$C=N(O\text{-}C_1\text{-}C_3$烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1607] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

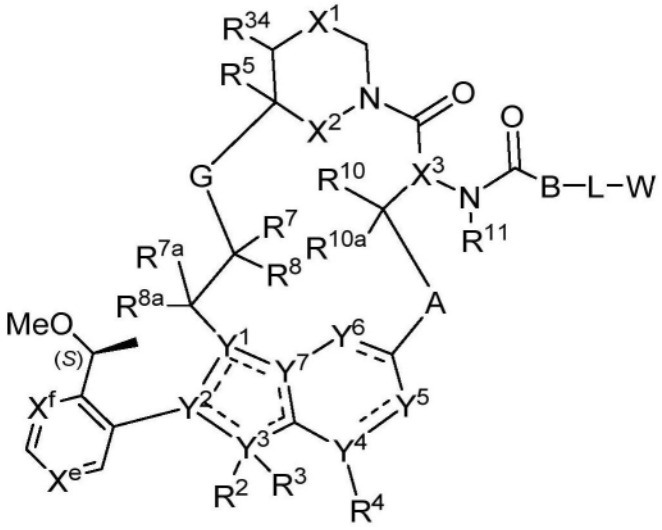
[1608] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1609] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1610] R^{10}为氢、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;并且

[1611] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基。

[1612] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式CVI的结构,或其药学上可接受的盐:

[1613] 

式 CVI

[1614] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键;

[1615] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基(例如苯基或苯酚);或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基;

[1616] B为-CH(R^9)-或>C=C$R^9R^{9'}$,其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[1617] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基;任选地被取代的C_1-C_4亚烯基;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;-C(O)O-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;-C(O)NH-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;或3元至8元亚杂芳基;

[1618] L不存在或为接头;

[1619] W为交联基团,其包含碳化二亚胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、氨基甲酸氯乙酯、硫代氨基甲酸氯乙酯、氮丙啶、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、异EEDQ或其他EEDQ衍生物、环氧化物、噁唑鎓或烯糖;

[1620] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或S(O)$_n$;

[1621] X^2为O或NH;

[1622] X^3为N或CH;

[1623] n为0、1或2;

[1624] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、S(O)$_2$R'或S(O)$_2$N(R')$_2$;

[1625] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[1626] Y^1为C、CH或N;

[1627] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N;

[1628] Y^5为CH、CH_2或N;

[1629] Y^6为C(O)、CH、CH_2或N;

[1630] R^2不存在,为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[1631] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1632] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[1633] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[1634] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[1635] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1636] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1637] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1638] R^{7a}和R^{8a}独立地为氢、卤基、任选地被取代的C_1-C_3烷基,或与它们所连接的碳组合形成羰基;

[1639] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1640] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1641] R^9为氢、F、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基,或

[1642] R^9和L与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1643] $R^{9'}$为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[1644] R^{10}为氢、卤基、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;

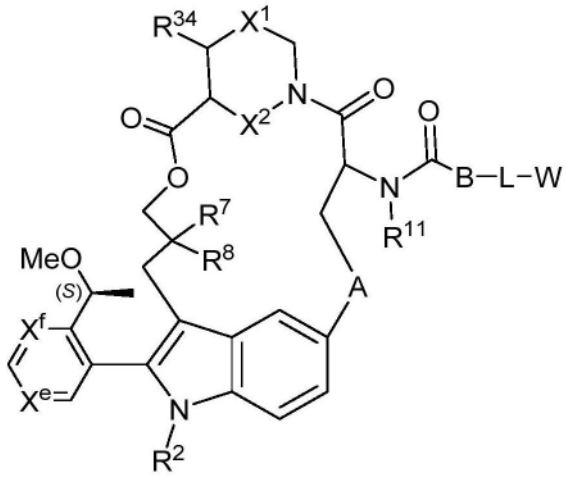
[1645] R^{10a}为氢或卤基;

[1646] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基;

[1647] R^{34}为氢或C_1-C_3烷基;并且

[1648] X^e和X^f独立地为N或CH。

[1649] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式CVIa的结构,或其药学上可接受的盐:

[1650] 

式 CVIa

[1651] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的6元亚芳基(例如苯基或苯酚)或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[1652] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[1653] L不存在或为接头;

[1654] W为交联基团,其包含碳化二亚胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、氨基甲酸氯乙酯、硫代氨基甲酸氯乙酯、氮丙啶、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、异EEDQ或其他EEDQ衍生物、环氧化物、噁唑鎓或烯糖;

[1655] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或S(O)$_n$;

[1656] X^2为O或NH;

[1657] n为0、1或2;

[1658] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、S(O)$_2$R'或S(O)$_2$N(R')$_2$;

[1659] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[1660] R^2为C_1-C_6烷基或3元至6元环烷基;

[1661] R^7为C_1-C_3烷基;

[1662] R^8为C_1-C_3烷基;并且

[1663] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

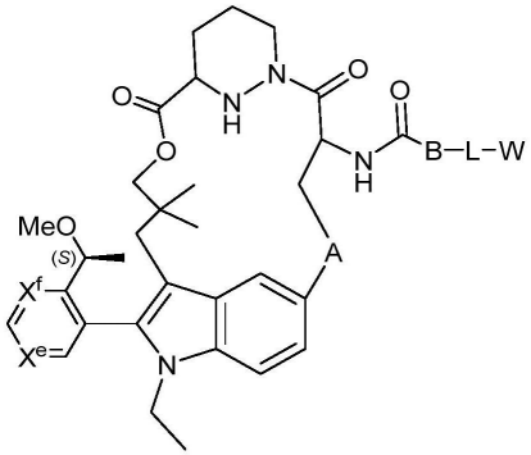
[1664] X^e和X^f独立地为N或CH;

[1665] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基;并且

[1666] R^{21}为氢或C_1-C_3烷基。

[1667] 在式CI和其子式的一些实施方案中,X^e为N并且X^f为CH。在一些实施方案中,X^e为CH并且X^f为N。

[1668] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式CVIb的结构,或其药学上可接受的盐:

[1669] 

式 CVIb

[1670] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的6元亚芳基(例如苯基或苯酚)或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[1671] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[1672] L不存在或为接头;

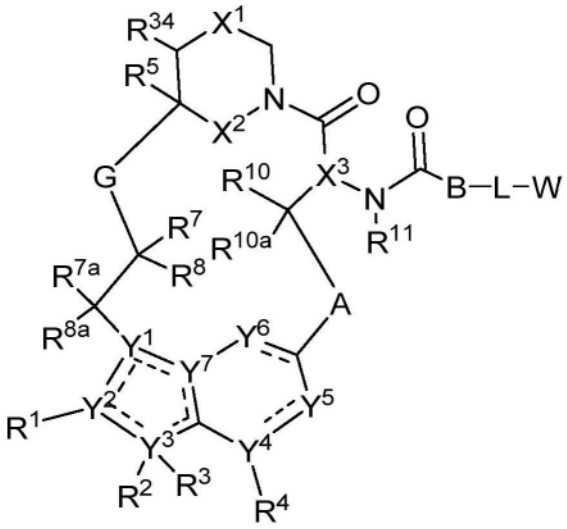
[1673] W为交联基团,其包含碳化二亚胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、氨基甲酸氯乙酯、硫代氨基甲酸氯乙酯、氮丙啶、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、异EEDQ或其他EEDQ衍生物、环氧化物、噁唑鎓或烯糖;

[1674] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;并且

[1675] X^e和X^f独立地为N或CH。

[1676] 在式CI和其子式的一些实施方案中,X^e为N并且X^f为CH。在一些实施方案中,X^e为CH并且X^f为N。

[1677] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式CVII的结构,或其药学上可接受的盐:

[1678] 

式 CVII

[1679] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键;

[1680] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基;

[1681] B为-CH(R^9)-或>C=C$R^9R^{9'}$,其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[1682] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基;任选地被取代的C_1-C_4亚烯基;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;-C(O)O-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;-C(O)NH-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;或3元至8元亚杂芳基;

[1683] L不存在或为接头;

[1684] W为交联基团,其包含碳化二亚胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、氨基甲酸氯乙酯、硫代氨基甲酸氯乙酯、氮丙啶、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、异EEDQ或其他EEDQ衍生物、环氧化物、噁唑鎓或烯糖;

[1685] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或S(O)$_n$;

[1686] X^2为O或NH;

[1687] X^3为N或CH;

[1688] n为0、1或2;

[1689] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、S(O)$_2$R'或S(O)$_2$N(R')$_2$;

[1690] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

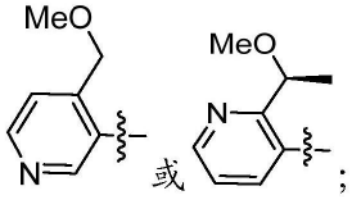
[1691] Y^1为C、CH或N;

[1692] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N;

[1693] Y^5为CH、CH_2或N;

[1694] Y^6为C(O)、CH、CH_2或N;

[1695] R^1为

[1696] 

;

[1697] R^2不存在,为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[1698] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1699] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[1700] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[1701] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[1702] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1703] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1704] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1705] R^{7a}和R^{8a}独立地为氢、卤基、任选地被取代的C_1-C_3烷基,或与它们所连接的碳组合形成羰基;

[1706] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1707] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1708] R^9为氢、F、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基,或

[1709] R^9和L与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1710] $R^{9'}$为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[1711] R^{10}为氢、卤基、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;

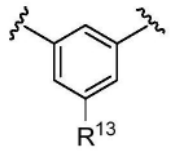
[1712] R^{10a}为氢或卤基;

[1713] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基;并且

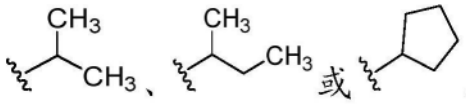
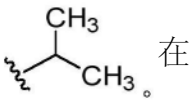
[1714] R^{34}为氢或C_1-C_3烷基(例如甲基)。

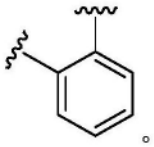
[1715] 在式CI和其子式的一些实施方案中,A为任选地被取代的6元亚芳基。在一些实施

方案中,A具有如下结构:

[1716] 

[1717] 其中R^{13}为氢、羟基、氨基、任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_6杂烷基。在一些实施方案中,R^{13}为氢。在一些实施方案中,R^{13}为羟基。

[1718] 在式CI和其子式的一些实施方案中,B为-CHR^9-。在一些实施方案中,R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的3元至6元环烷基。在一些实施方案中,R^9为:  。在一些实施方案中,R^9为:  。在一些实施方案中,R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基。

[1719] 在式CI和其子式的一些实施方案中,B为任选地被取代的6元亚芳基。在一些实施方案中,B为6元亚芳基。在一些实施方案中,B为:  。

[1720] 在式CI和其子式的一些实施方案中,R^7为甲基。

[1721] 在式CI和其子式的一些实施方案中,R^8为甲基。

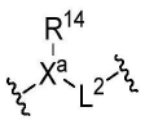
[1722] 在式CI和其子式的一些实施方案中,R^{34}为氢。

[1723] 在式CI和其子式的一些实施方案中,接头为式CII的结构:

[1724] A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-(D^1)-$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-A^2

[1725] 式CII

[1726] 其中A^1为接头与B之间的键;A^2为W与接头之间的键;B^1、B^2、B^3和B^4各自独立地选自任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、任选地被取代的C_1-C_3亚杂烷基、O、S和NR^N;R^N为氢、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的C_1-C_7杂烷基;C^1和C^2各自独立地选自羰基、硫羰基、磺酰基或磷酰基;f、g、h、i、j和k各自独立地为0或1;并且D^1为任选地被取代的C_1-C_{10}亚烷基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚烯基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚炔基、任选地被取代的3元至14元亚杂环烷基、任选地被取代的5元至10元亚杂芳基、任选地被取代的3元至8元亚环烷基、任选地被取代的6元至10元亚芳基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚聚乙二醇或任选地被取代的C_1-C_{10}亚杂烷基,或将A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-连接至-$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-A^2的化学键。在式CI和其子式的一些实施方案中,接头是非环状接头。在式CI和其子式的一些实施方案中,接头具有式CIIa的结构:

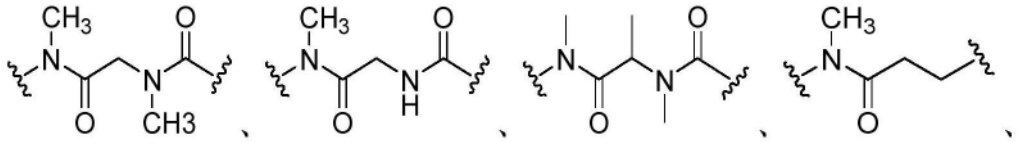
[1727] 

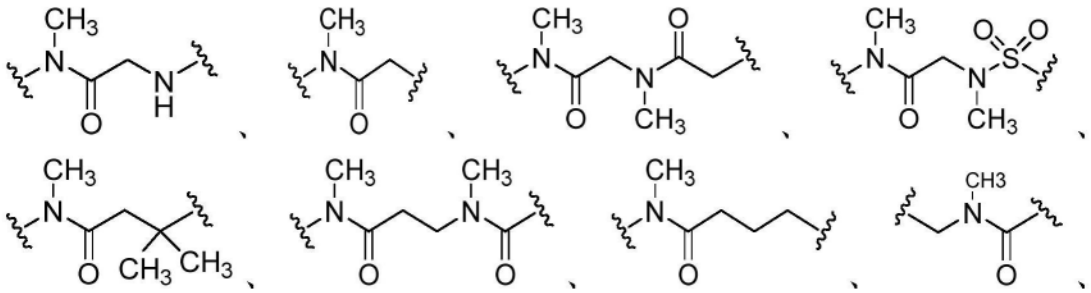
式 CIIa

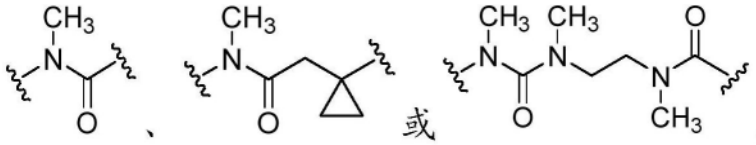
[1728] 其中X^a不存在或为N;

[1729] R^{14}不存在,为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;并且

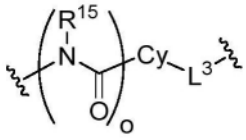
[1730] L^2不存在,为-SO_2-、任选地被取代的C_1-C_4亚烷基或任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基,其中存在X^a、R^{14}或L^2中的至少一者。在一些实施方案中,接头具有以下结构:

[1731] 

[1732] 



在式CI和其子式的一些实施方案中,接头是环状基团或包含环状基团。在一些实施方案中,接头具有式CIIb的结构:

[1733] 

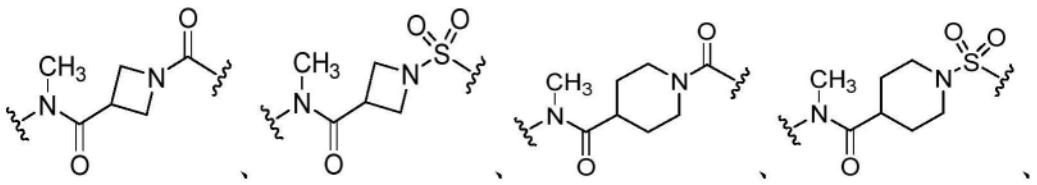
式 CIIb

[1734] 其中o为0或1;

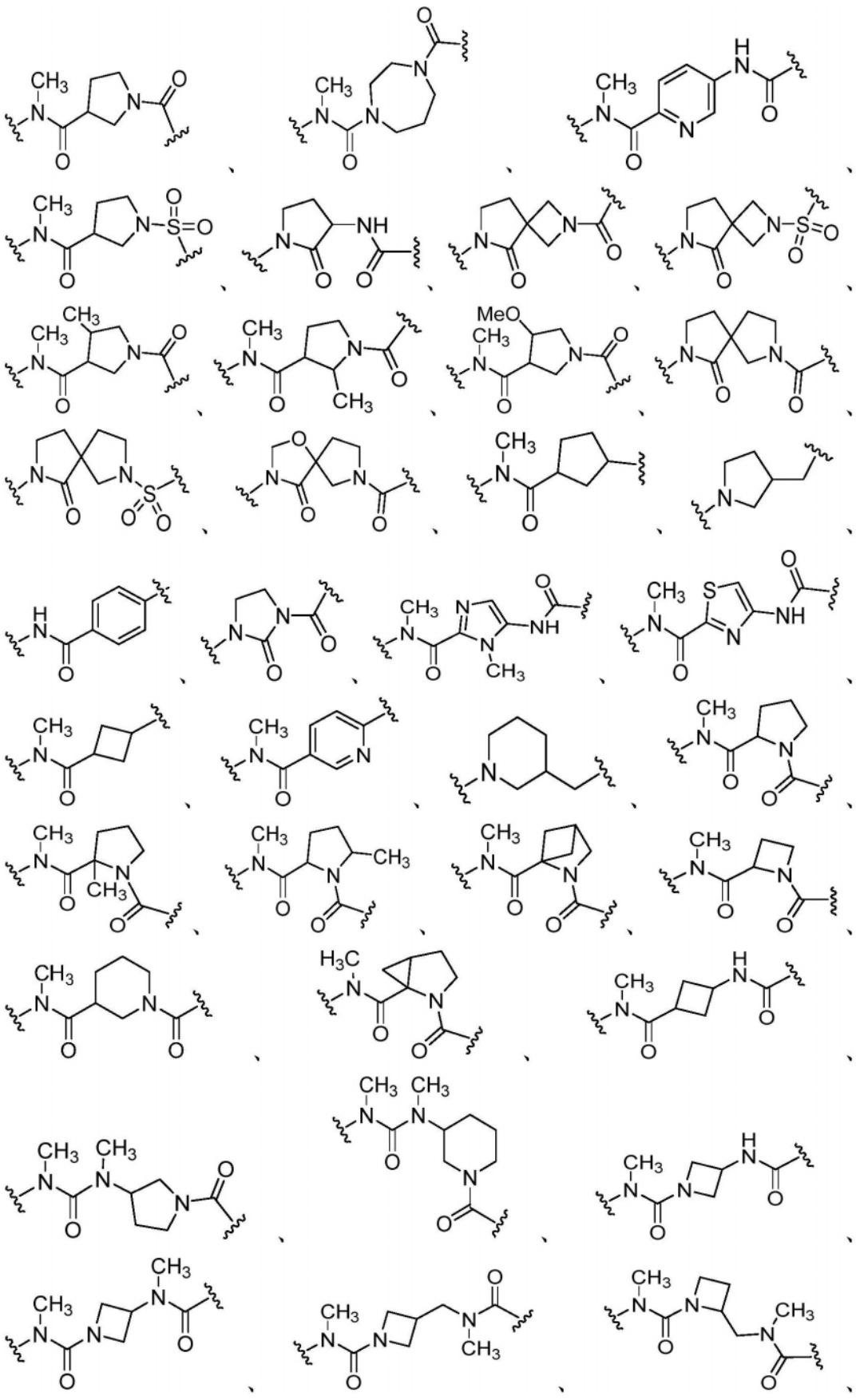
[1735] R^{15}为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

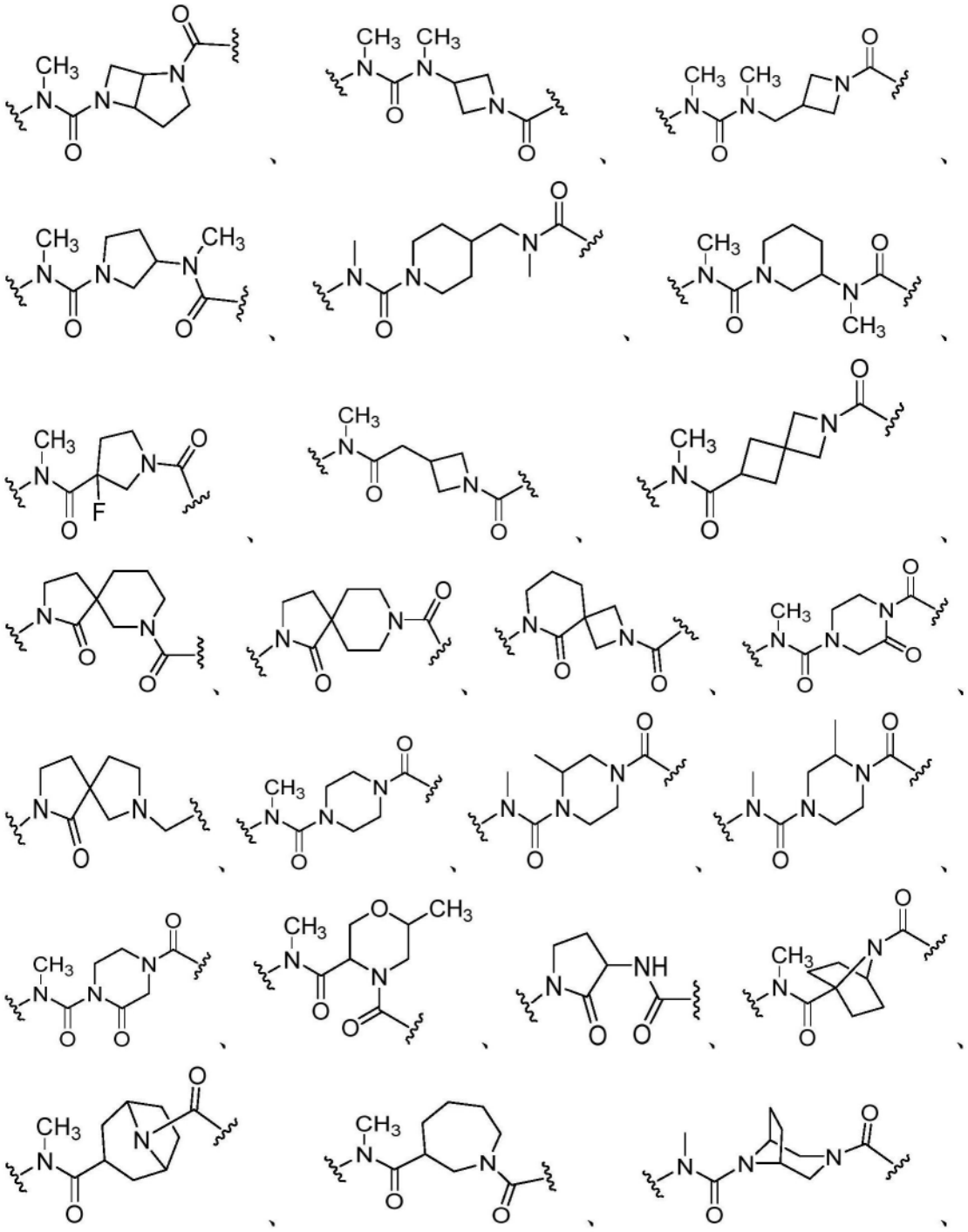
[1736] Cy为任选地被取代的3元至8元亚环烷基、任选地被取代的3元至8元亚杂环烷基、任选地被取代的6元至10元亚芳基或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基;并且

[1737] L^3不存在,为-SO_2-、任选地被取代的C_1-C_4亚烷基或任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基。在一些实施方案中,接头具有以下结构:

[1738] 

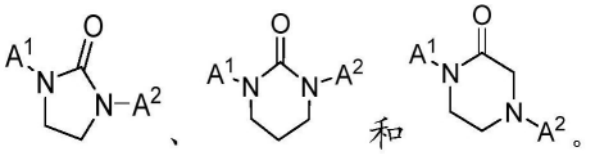
[1739]



[1740] 

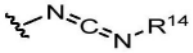


在一些实施方案中,式CII的接头选自由以下组成的组:

[1741] 

[1742] 在式CI和其子式的一些实施方案中,W包含碳化二亚胺。在一些实施方案中,W具有

式CIIIa的结构：

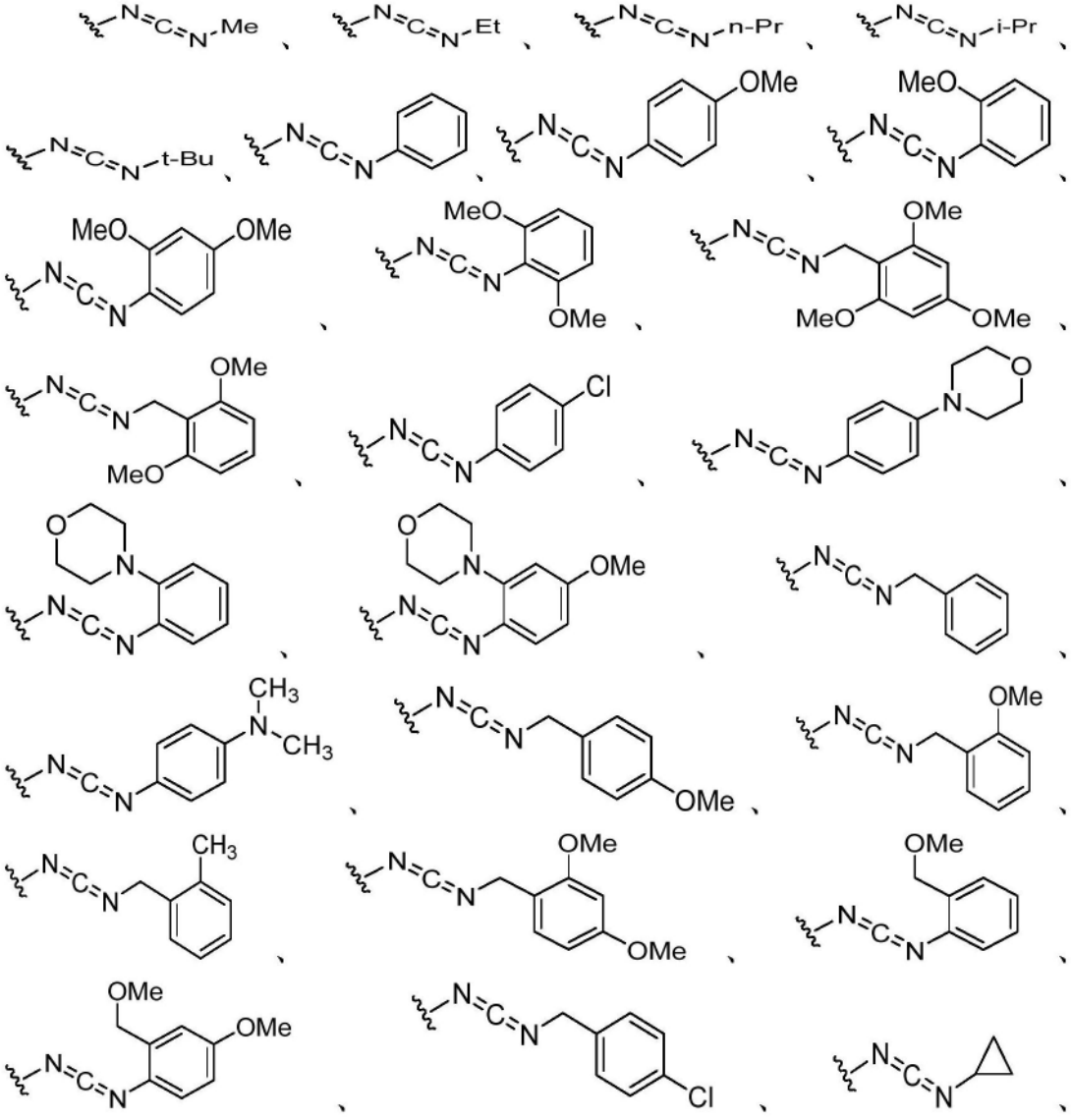


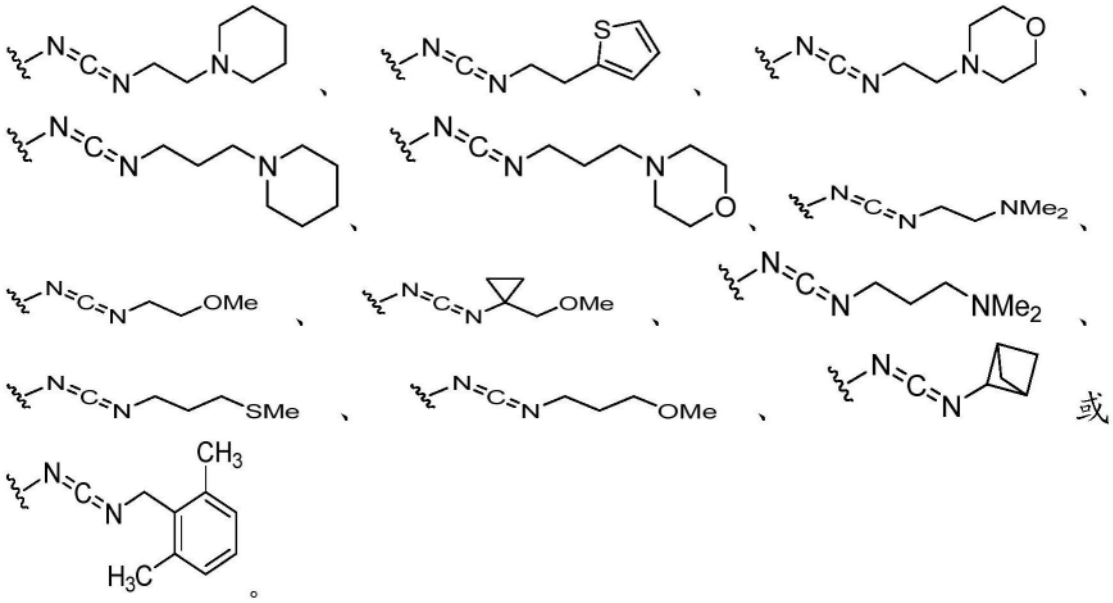
[1743]

式 CIIIa

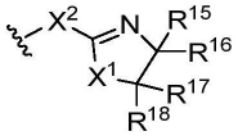
[1744] 其中R^{14}为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。在一些实施方案中,W具有以下结构：

[1745]



[1746] 

[1747] 在式CI和其子式的一些实施方案中,W包含噁唑啉或噻唑啉。在一些实施方案中,W具有式CIIIb的结构:

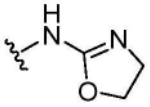
[1748] 

式 CIIIb

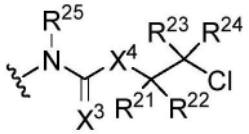
[1749] 其中X^1为O或S;

[1750] X^2不存在或为NR^{19};

[1751] R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;并且

[1752] R^{19}为氢、C(O)(任选地被取代的C_1-C_6烷基)、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的6元至10元芳基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。在一些实施方案中,W为  。

[1753] 在式CI和其子式的一些实施方案中,W包含氯乙基脲、氯乙基硫脲、氨基甲酸氯乙酯或硫代氨基甲酸氯乙酯。在一些实施方案中,W具有式CIIIc的结构:

[1754] 

式 CIIIc

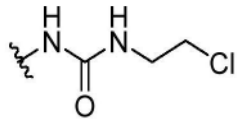
[1755] 其中X^3为O或S;

[1756] X^4为O、S、NR^{26};

[1757] R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{26}独立地为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;并且

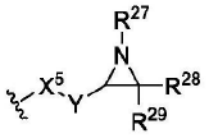
[1758] R^{25}为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的6元至10元芳基、任选地被取

代的3元至14元杂环烷基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。在一些实施方案中,W为

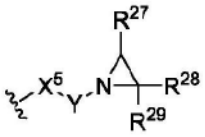


。

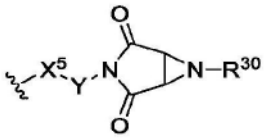
[1759] 在式CI和其子式的一些实施方案中,W包含氮丙啶。在一些实施方案中,W具有式CIIId1、式CIIId2、式CIIId3或式CIIId4的结构:

[1760] 

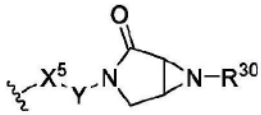
式CIIId1



式CIIId2



式CIIId3



式CIIId4

[1761] 其中X^5不存在或为NR^{30};

[1762] Y不存在或为C(O)、C(S)、S(O)、SO_2或任选地被取代的C_1-C_3亚烷基;

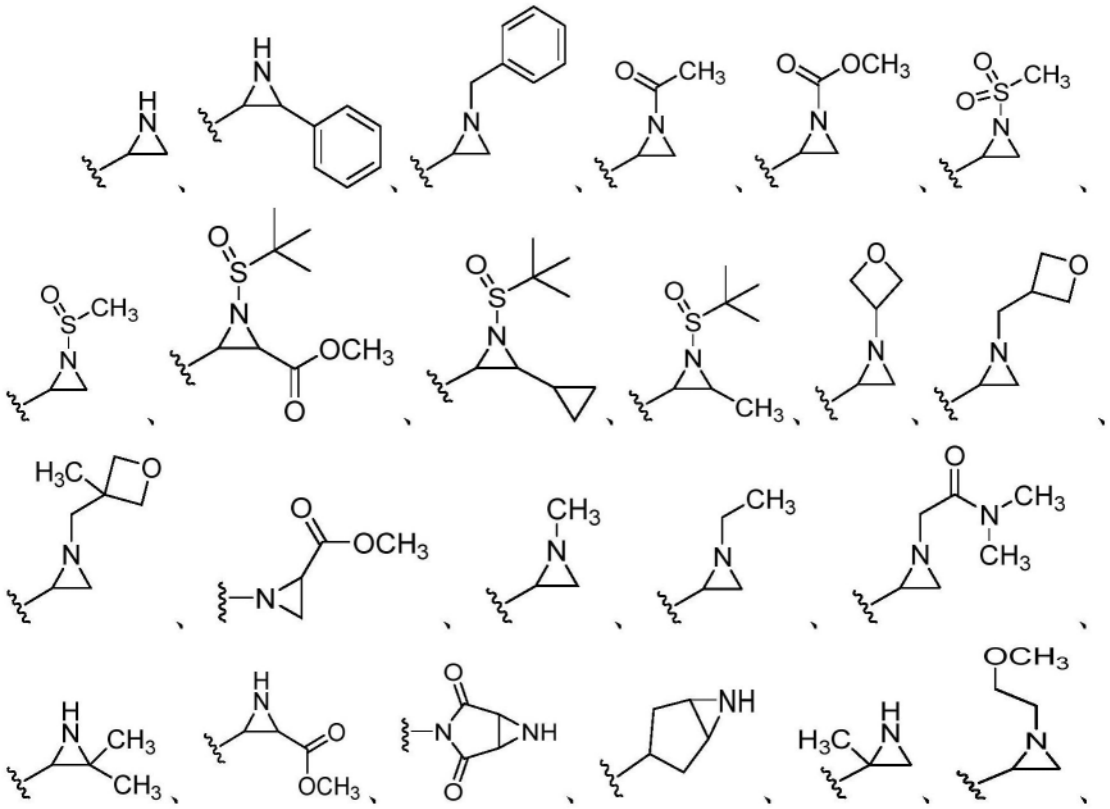
[1763] R^{27}为氢、-C(O)R^{32}、-C(O)OR^{32}、-SOR^{33}、-SO_2R^{33}、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的6元至10元芳基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

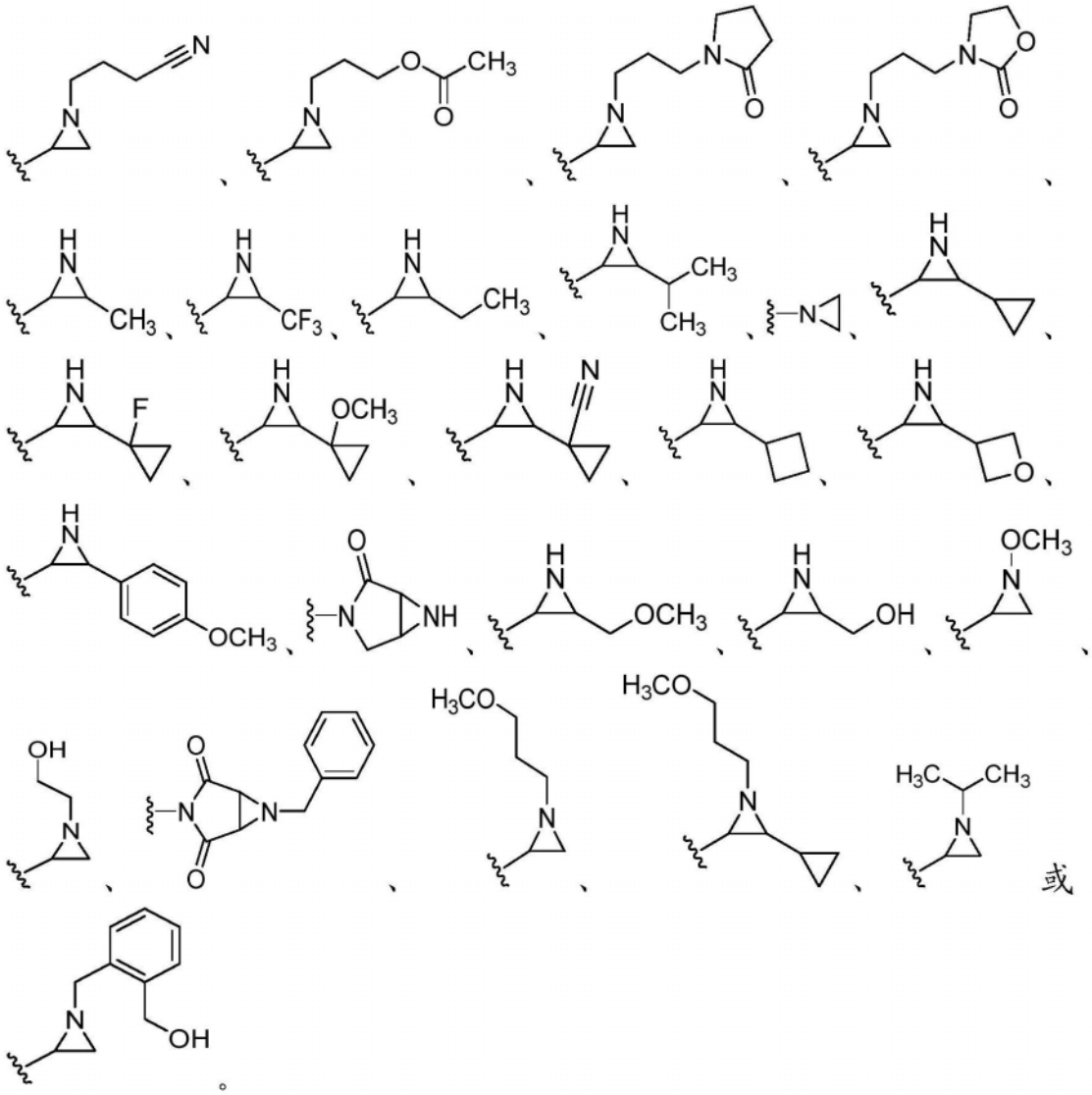
[1764] R^{28}和R^{29}独立地为氢、CN、C(O)R^{31}、CO_2R^{31}、C(O)$R^{31}R^{31}$、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[1765] 每个R^{31}独立地为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的6元至10元芳基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

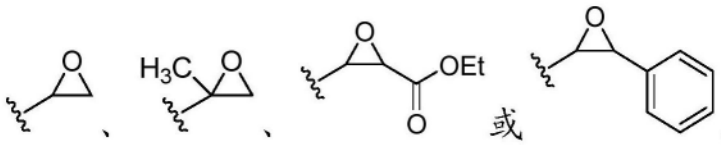
[1766] R^{30}为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;并且

[1767] R^{32}和R^{33}独立地为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的6元至10元芳基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。在一些实施方案中,W为:

[1768] 

[1769] 

[1770] 在式CI和其子式的一些实施方案中,W包含环氧化物。在一些实施方案中,W为



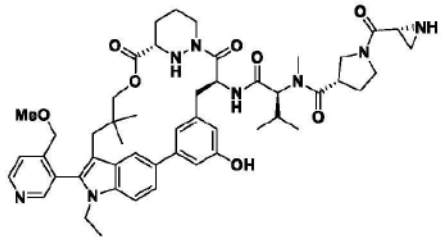
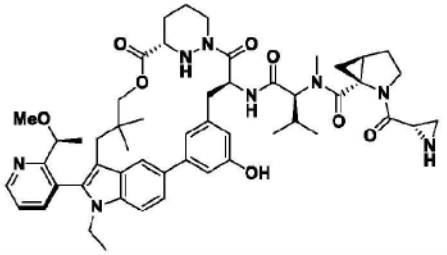
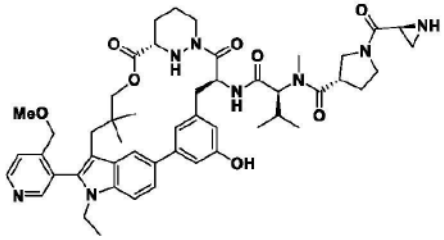
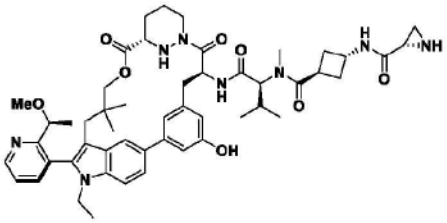
[1771] 在式CI和其子式的一些实施方案中,W为结合至有机部分的交联基团,所述有机部分为Ras结合部分,即RBM-W,其中在RBM-W化合物与Ras蛋白接触后,所述RBM-W结合至所述Ras蛋白以形成缀合物。例如,RBM-W化合物的W部分可与Ras蛋白的氨基酸结合(例如交联),以形成缀合物。在一些实施方案中,Ras结合部分为K-Ras结合部分。在一些实施方案中,K-Ras结合部分结合至K-Ras蛋白的K-Ras Switch-II结合口袋的残基。在一些实施方案中,Ras结合部分为H-Ras结合部分,其结合至H-Ras蛋白的H-Ras Switch-II结合口袋的残基。在一些实施方案中,Ras结合部分为N-Ras结合部分,其结合至N-Ras蛋白的N-Ras Switch-II结合口袋的残基。RBM-W化合物的W可包含本文所阐述的任何W。Ras结合部分的分子量通常低于1200Da。关于Ras蛋白结构域的阐述,参见例如Johnson等人,292:12981-12993(2017),其通过引用并入本文。

[1772] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自表C1,或其药学上可接受的盐或立体异构

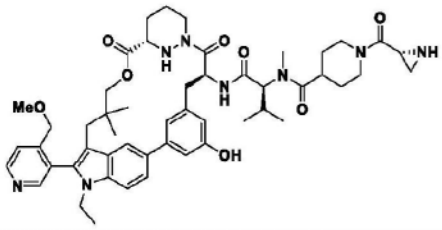
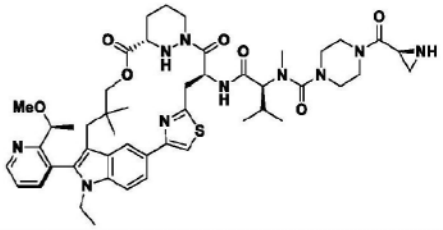
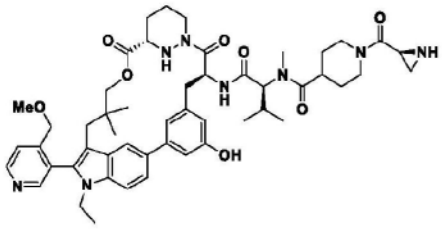
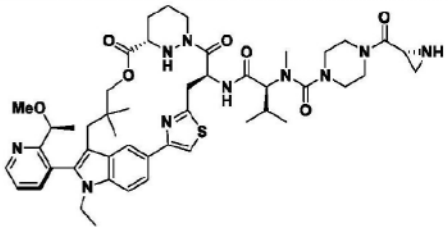
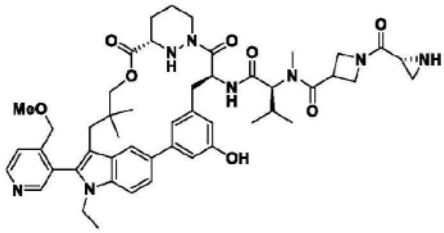
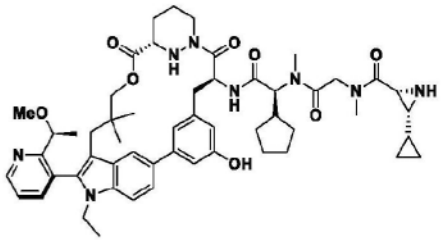
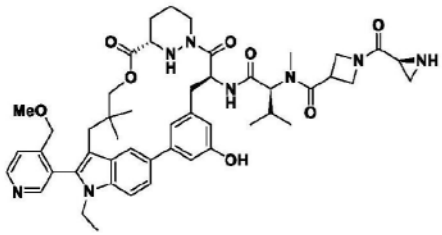
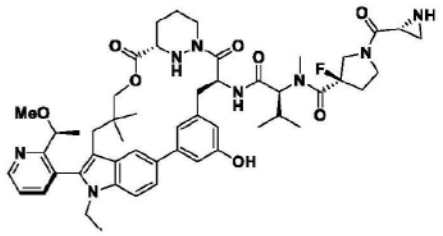
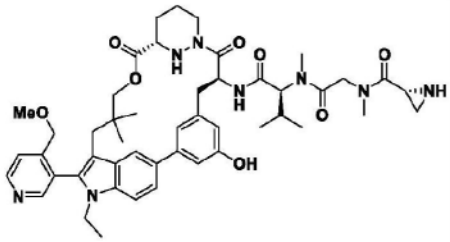
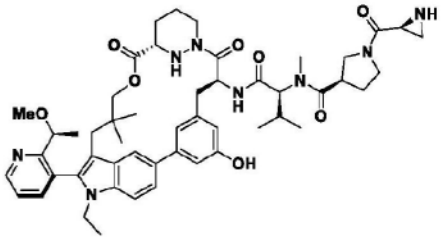
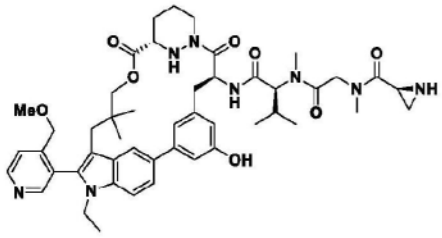
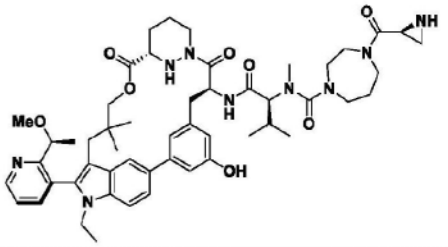
体。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自表C1,或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

[1773] 表C1:某些本发明化合物

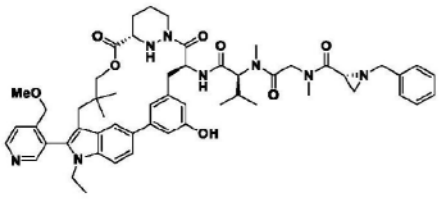
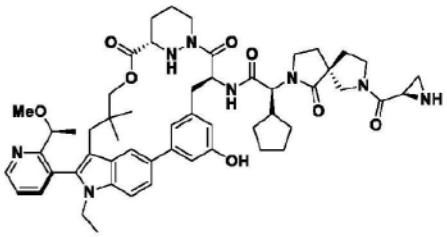
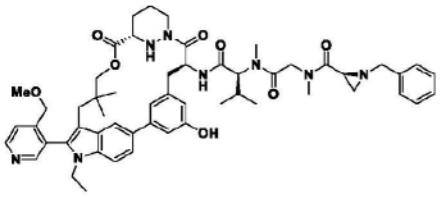
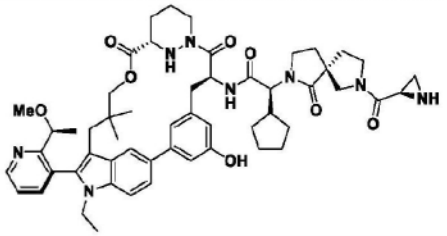
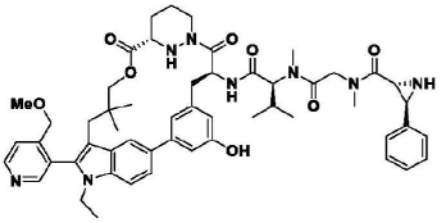
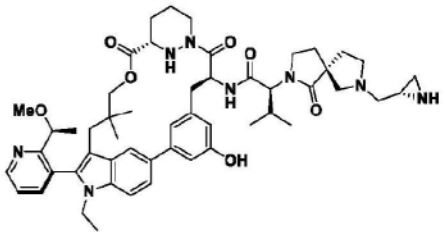
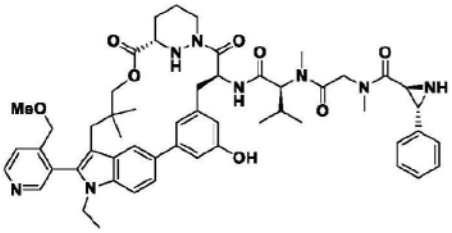
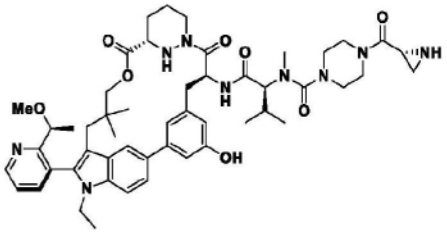
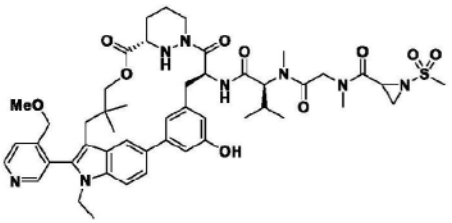
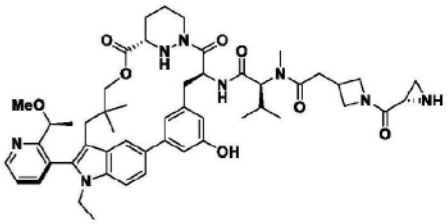
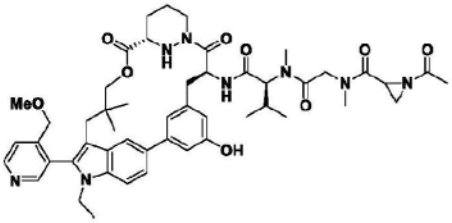
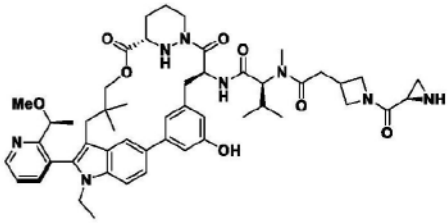
[1774]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 1		C 166	
C 2		C 167	

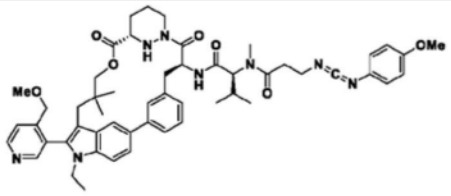
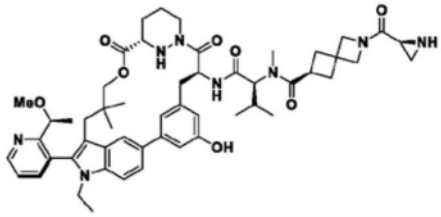
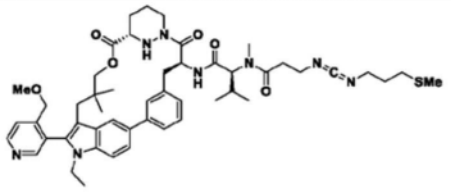
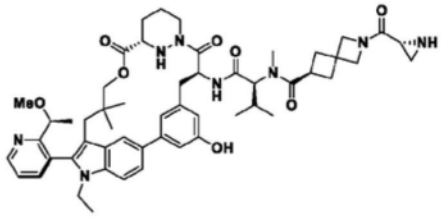
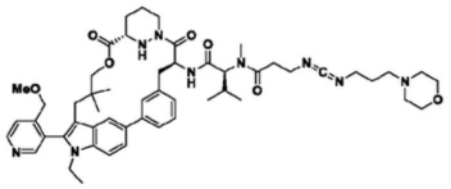
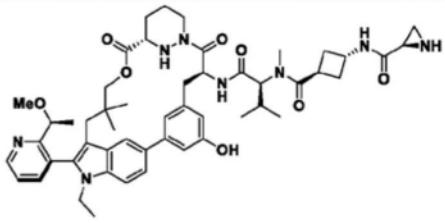
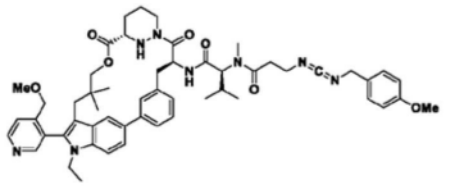
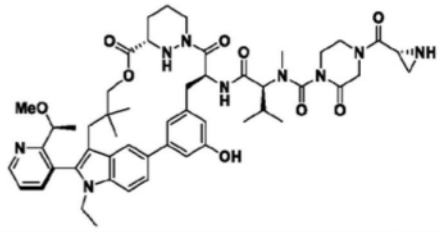
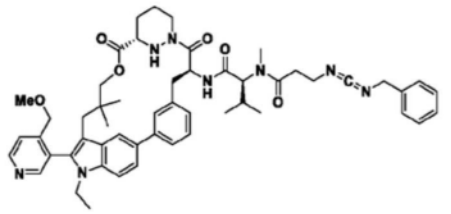
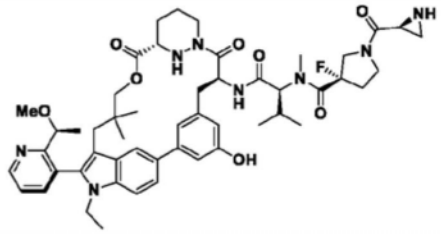
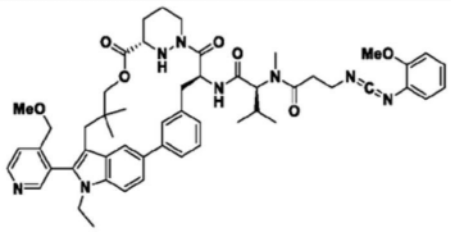
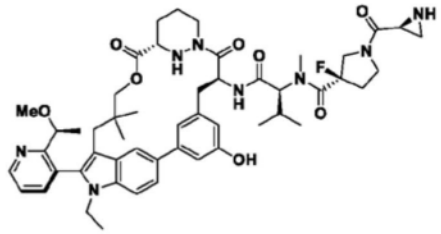
[1775]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 3		C 168	
C 4		C 169	
C 5		C 170	
C 6		C 171	
C 7		C 172	
C 8		C 173	

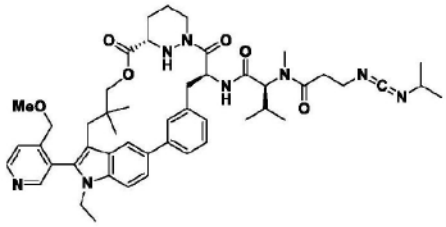
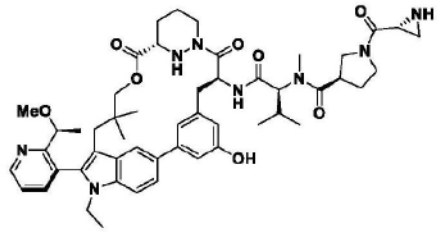
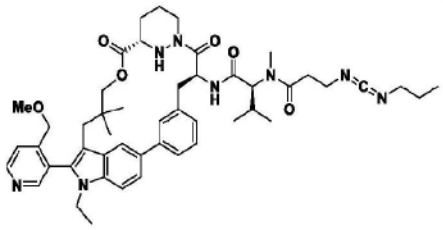
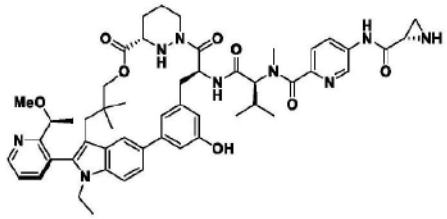
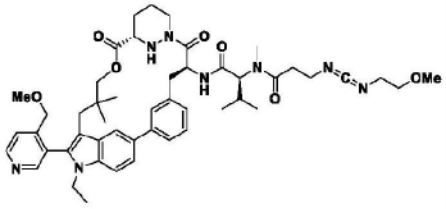
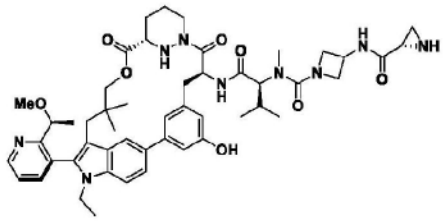
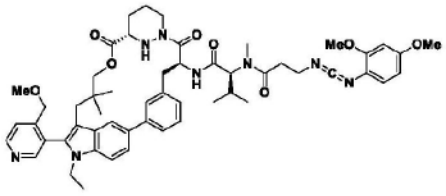
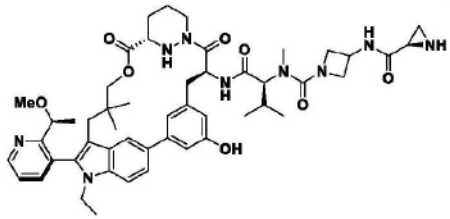
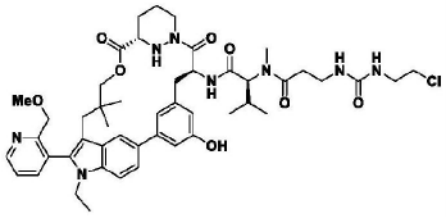
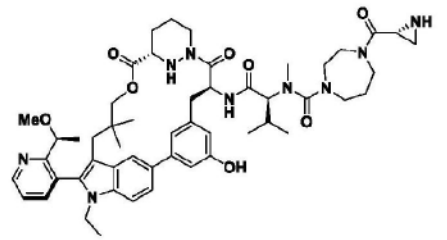
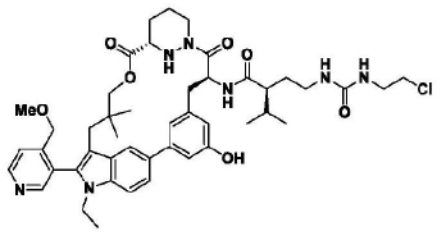
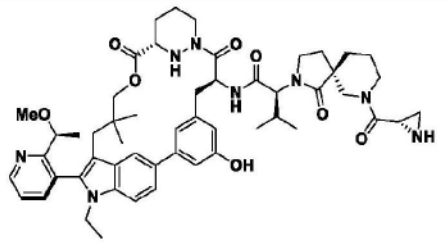
[1776]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 9		C 174	
C 10		C 175	
C 11		C 176	
C 12		C 177	
C 13		C 178	
C 14		C 179	

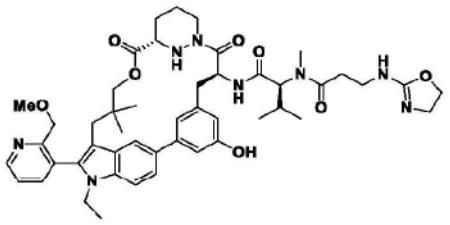
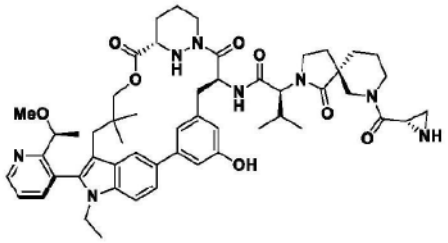
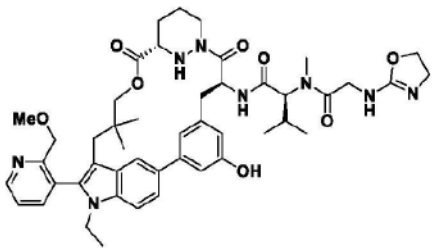
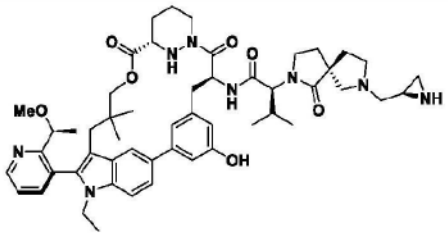
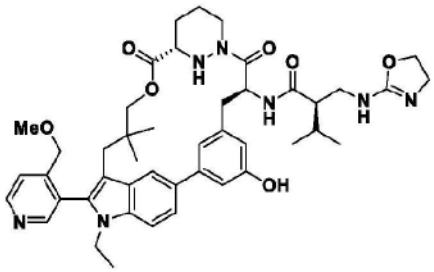
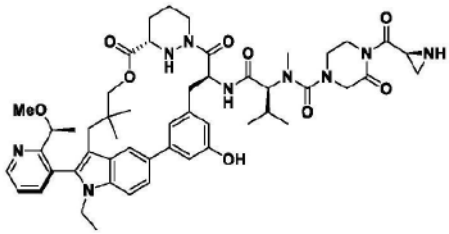
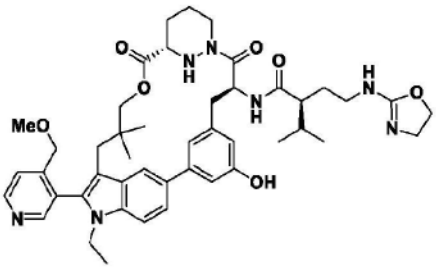
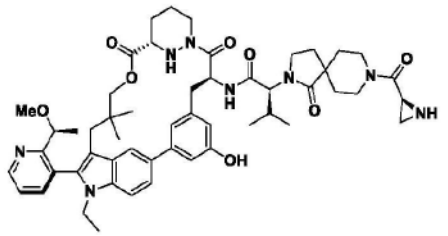
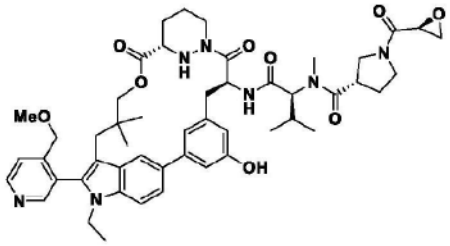
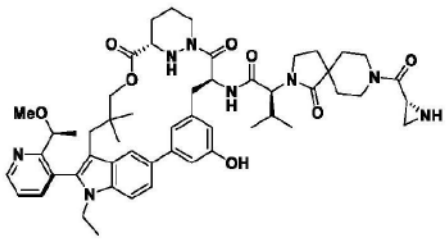
[1777]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 15 A 和 B		C 180	
C 16 A 和 B		C 181	
C 17 A 和 B		C 182	
C 18 A 和 B		C 183	
C 19 A 和 B		C 184	
C 20 A 和 B		C 185	

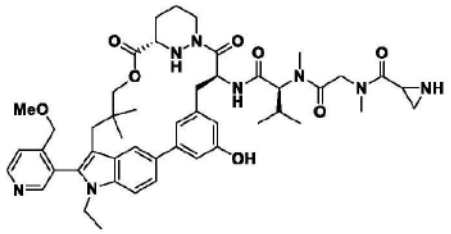
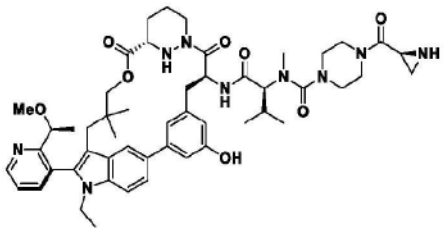
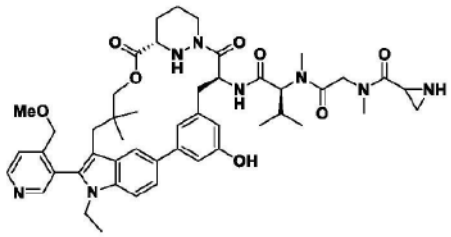
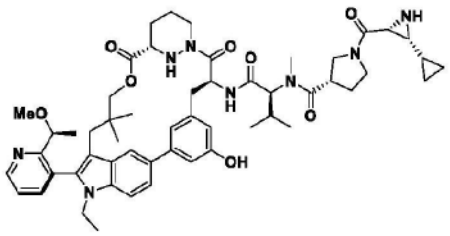
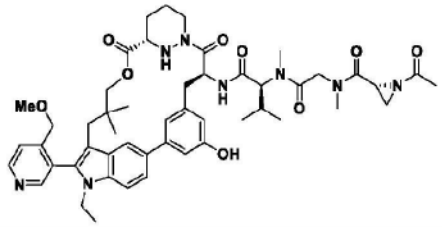
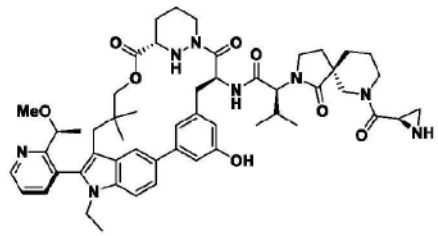
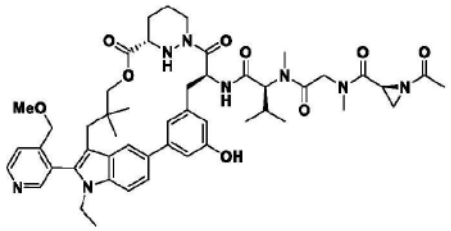
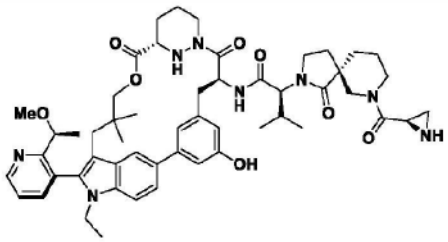
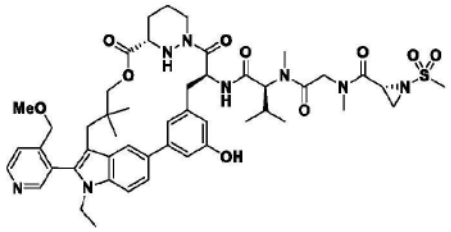
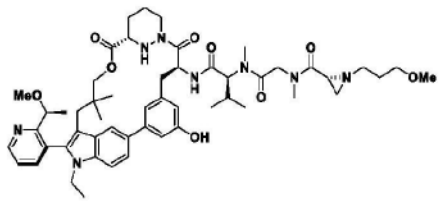
[1778]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 21 A 和 B		C 186	
C 22 A 和 B		C 187	
C 23 A 和 B		C 188	
C 24 A 和 B		C 189	
C 25		C 190	
C 26		C 191	

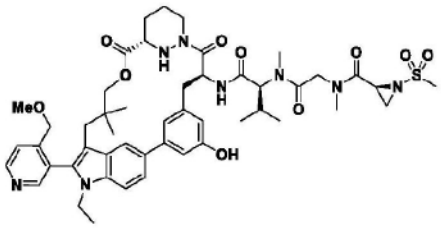
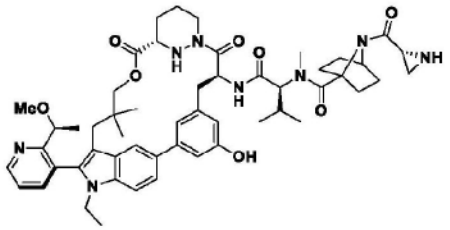
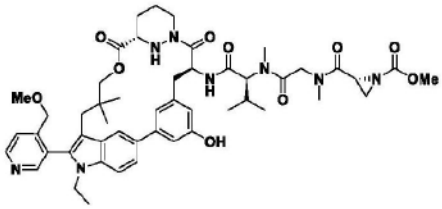
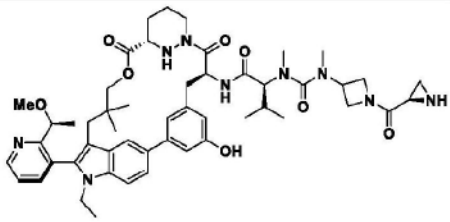
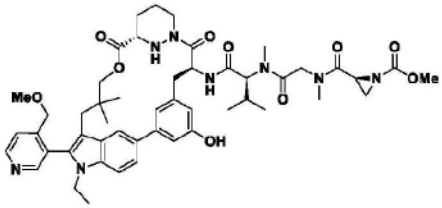
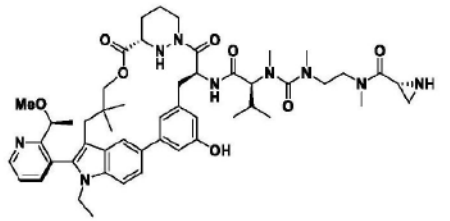
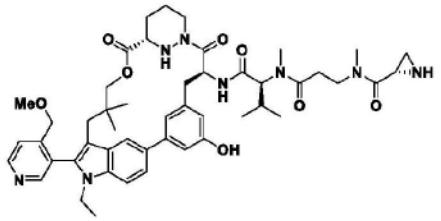
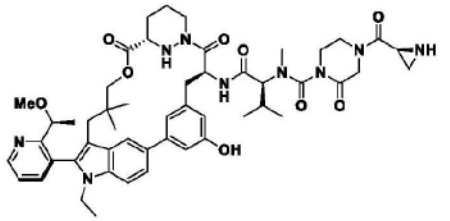
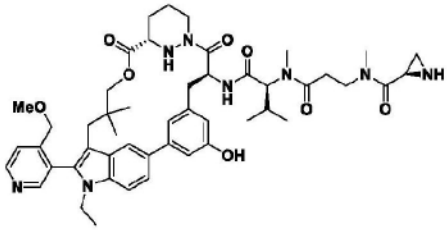
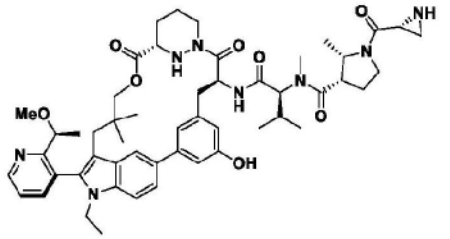
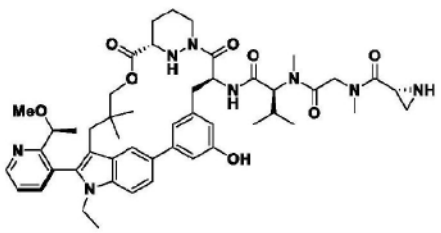
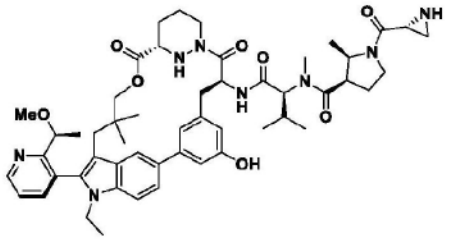
[1779]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 27		C 192	
C 28		C 193	
C 29		C 194	
C 30		C 195	
C 31		C 196	

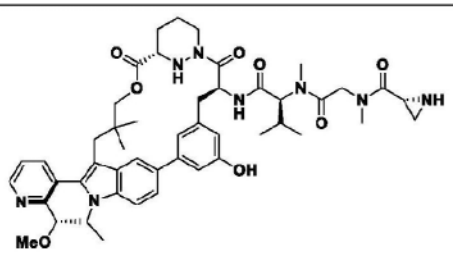
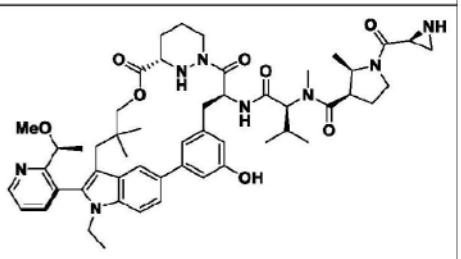
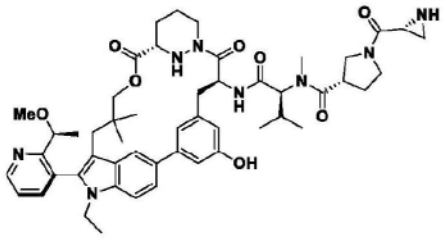
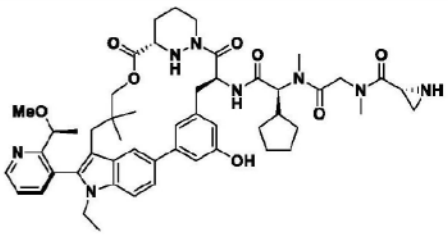
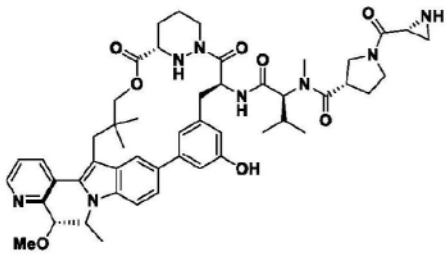
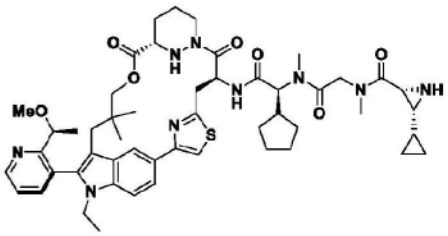
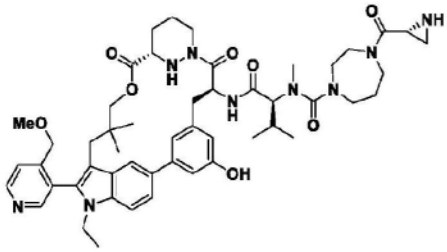
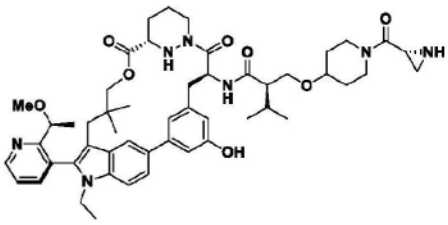
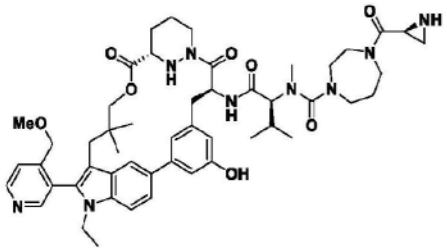
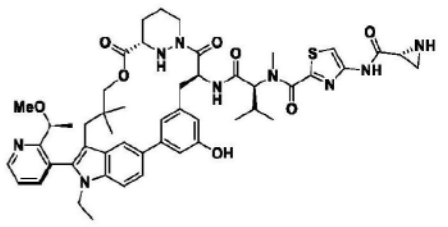
[1780]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 32 A 和 B		C 197	
C 33		C 198	
C 34		C 199	
C 35		C 200	
C 36		C 201	

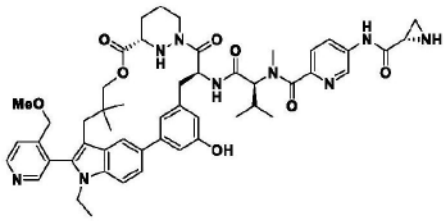
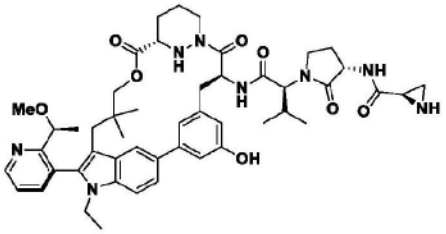
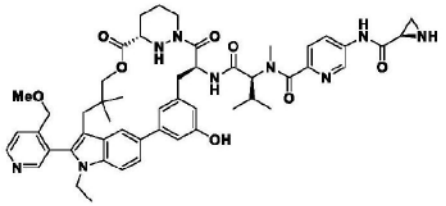
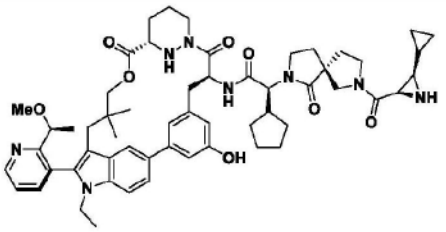
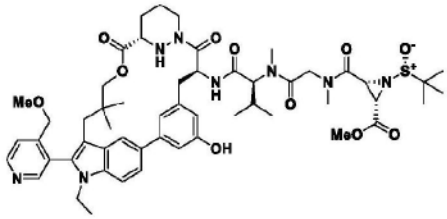
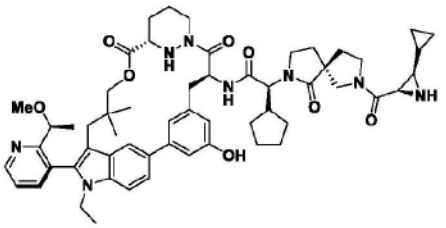
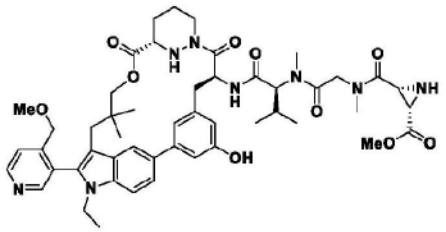
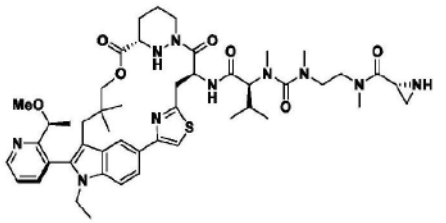
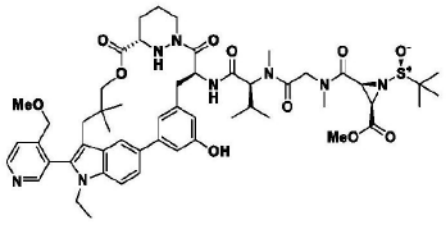
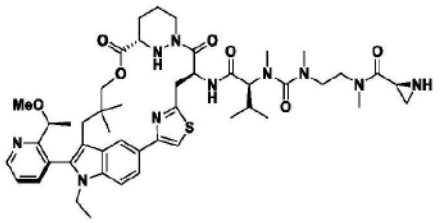
[1781]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 37		C 202	
C 38		C 203	
C 39		C 204	
C 40		C 205	
C 41		C 206	
C 42A		C 207	

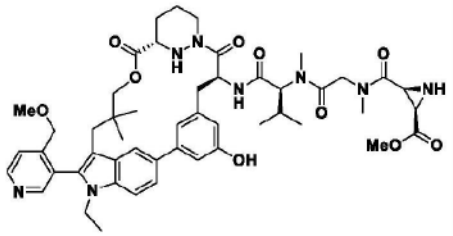
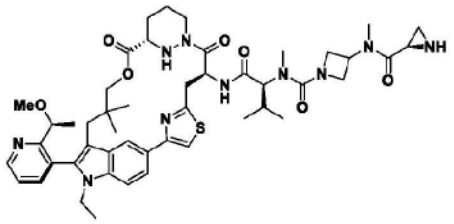
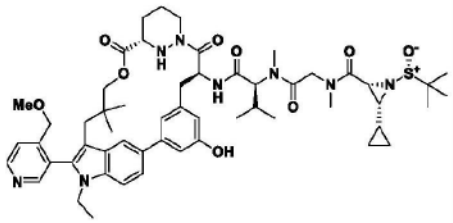
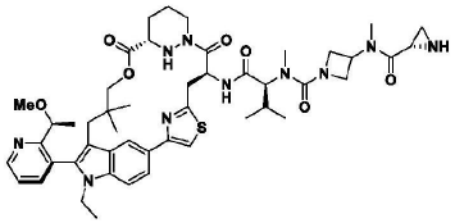
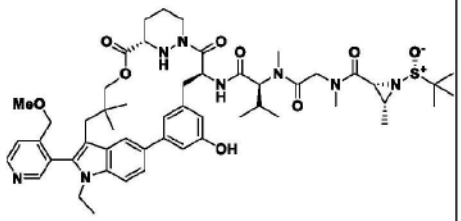
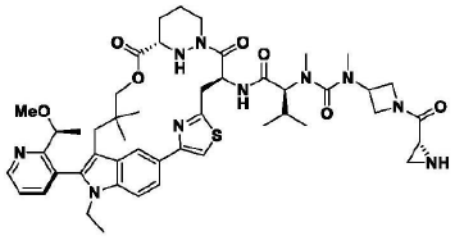
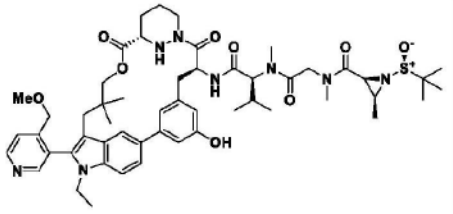
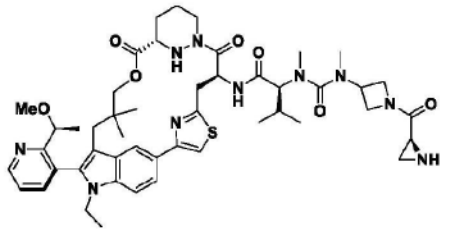
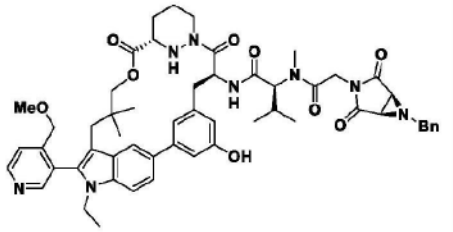
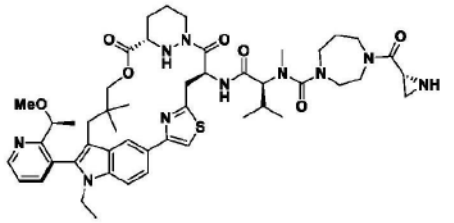
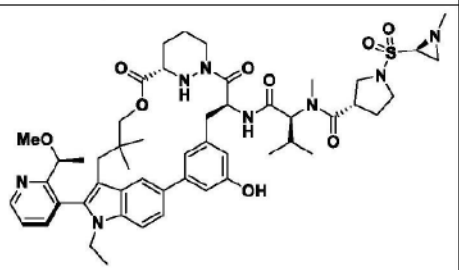
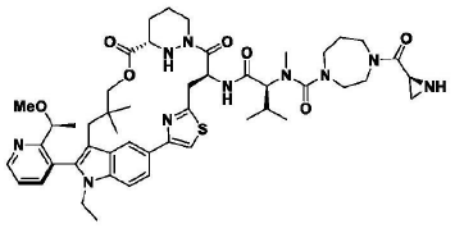
[1782]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 42B		C 208	
C 43A		C 209	
C 43B		C 210	
C 44		C 211	
C 45		C 212	

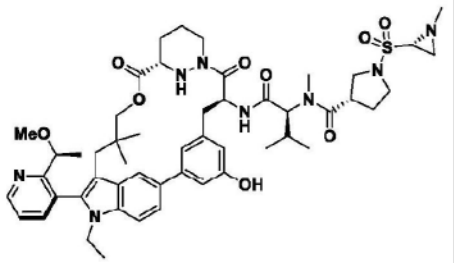
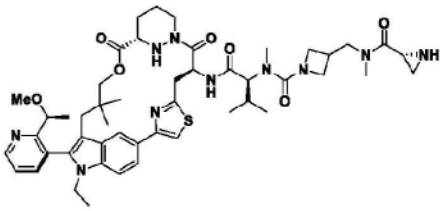
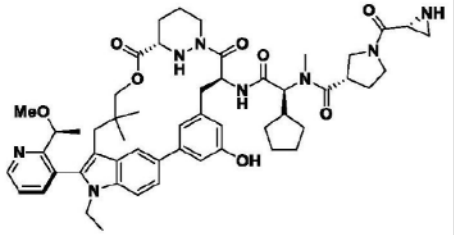
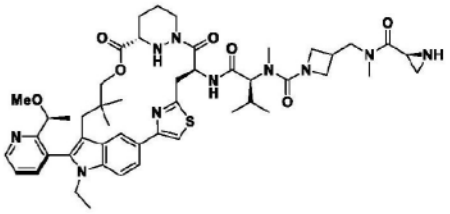
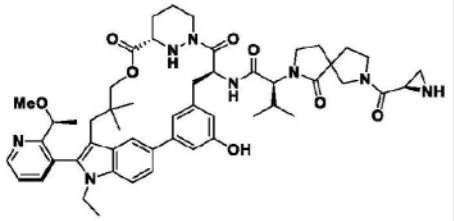
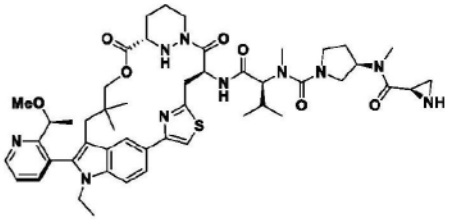
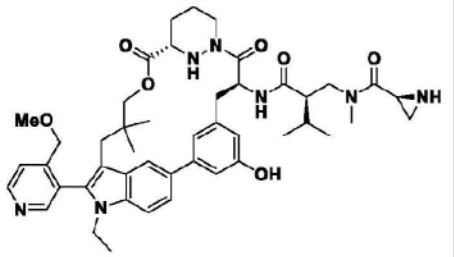
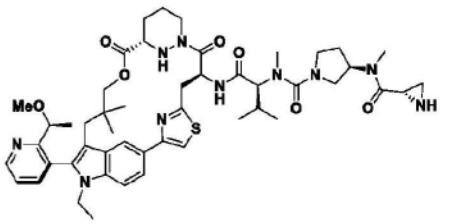
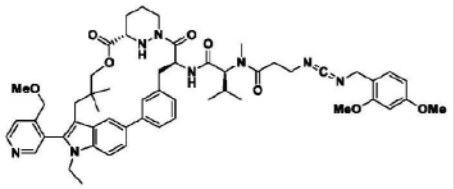
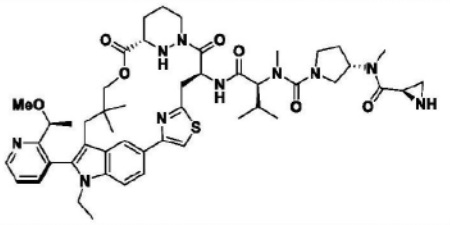
[1783]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 46		C 213	
C 47 A 和 B		C 214	
C 48		C 215	
C 49		C 216	
C 50		C 217	

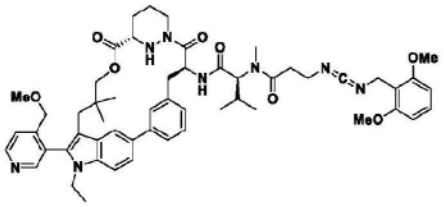
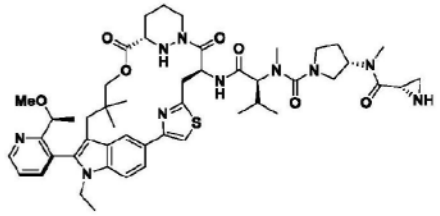
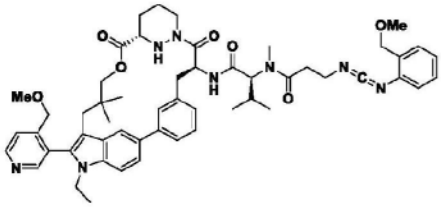
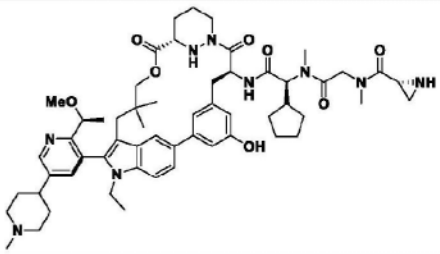
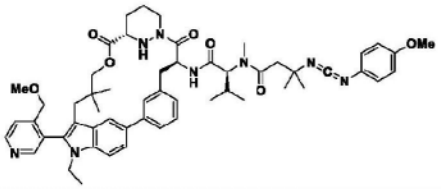
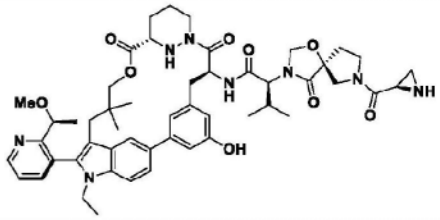
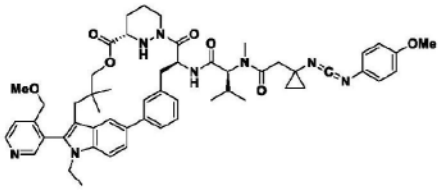
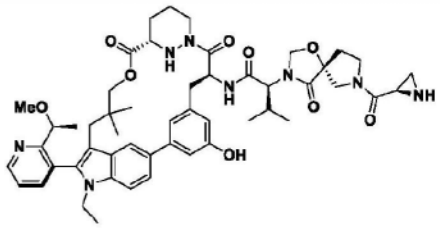
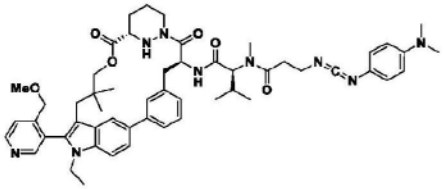
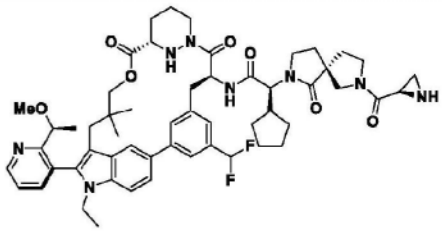
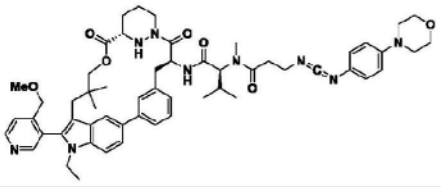
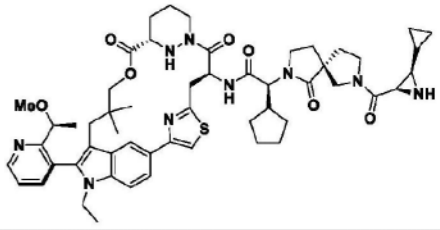
[1784]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 51		C 218	
C 52		C 219	
C 53		C 220	
C 54		C 221	
C 55		C 222	
C 56*		C 223	

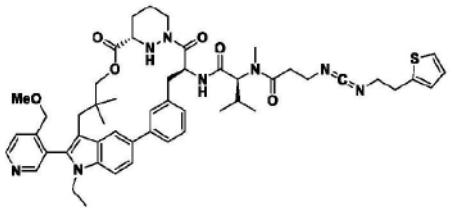
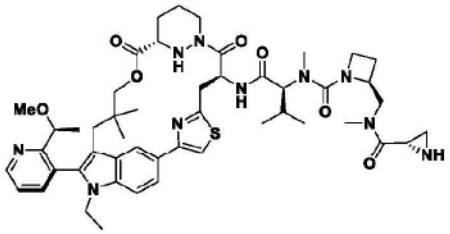
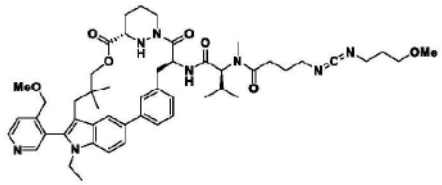
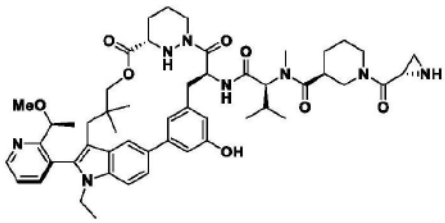
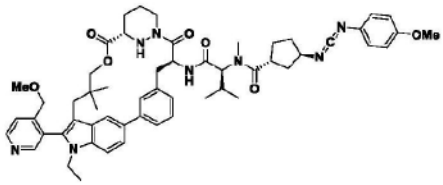
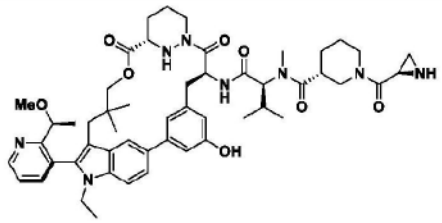
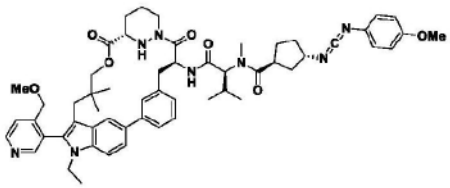
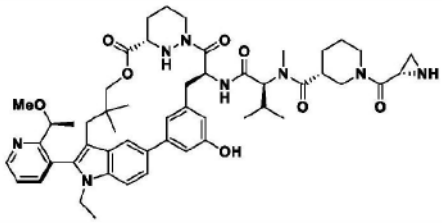
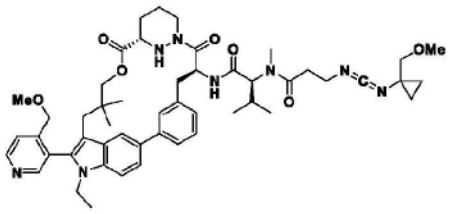
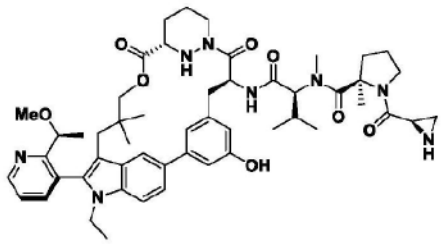
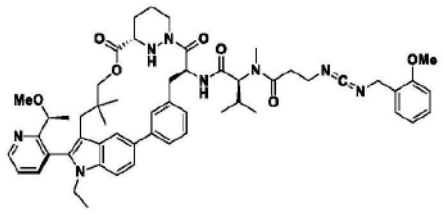
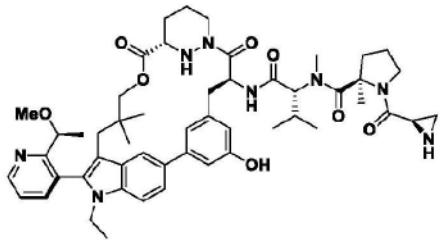
[1785]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 57*		C 224	
C 58		C 225	
C 59		C 226	
C 60		C 227	
C 61 A 和 B		C 228	

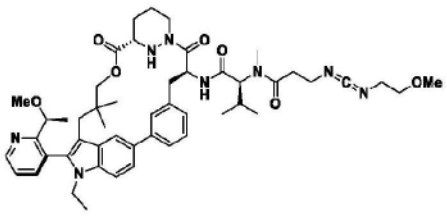
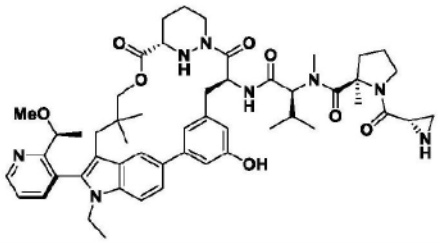
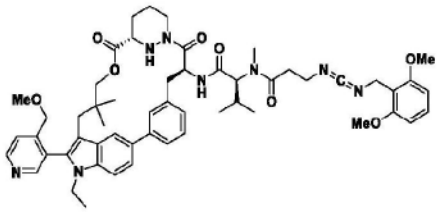
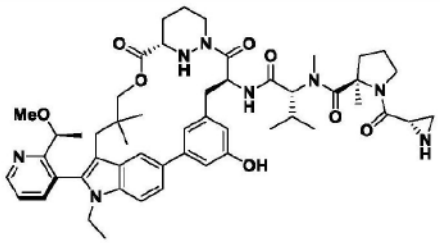
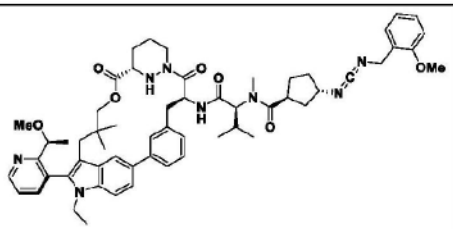
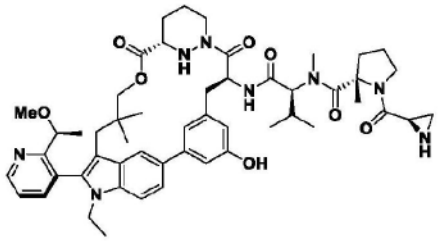
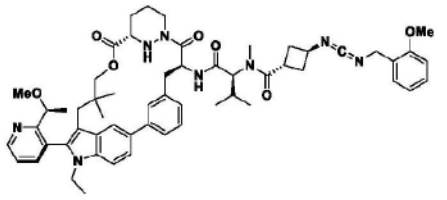
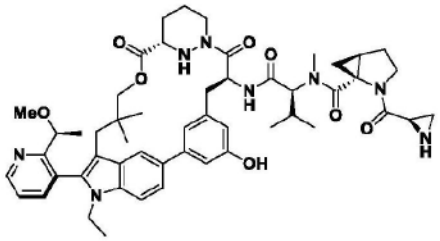
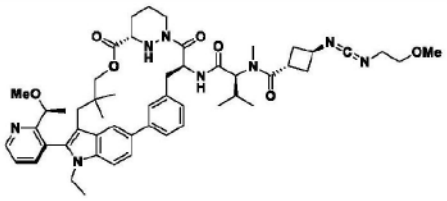
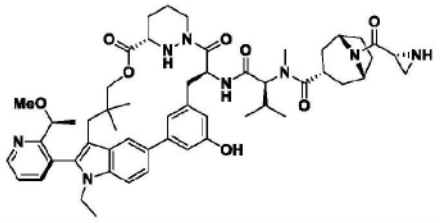
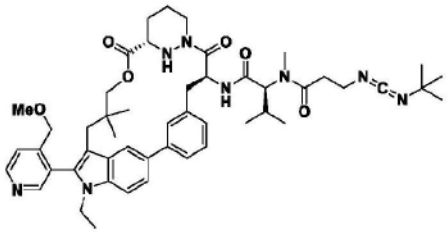
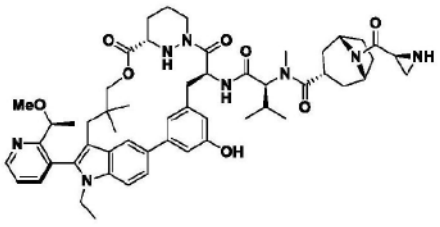
[1786]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 62 A 和 B		C 229	
C 63		C 230	
C 64 A 和 B		C 231	
C 65 A 和 B		C 232	
C 66		C 233	
C 67		C 234	

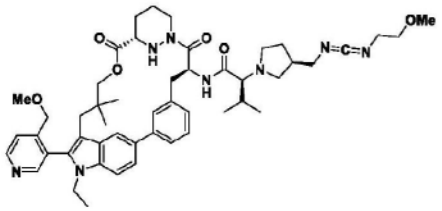
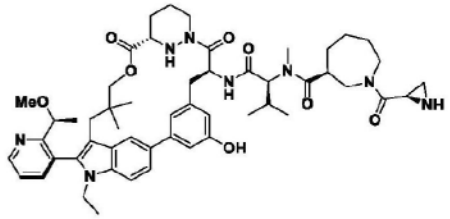
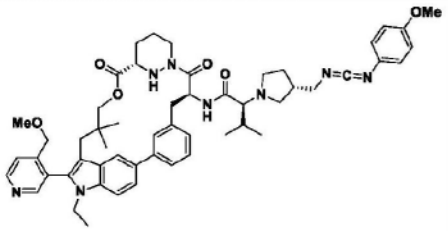
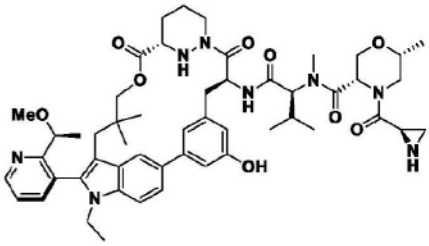
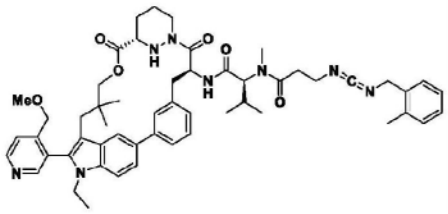
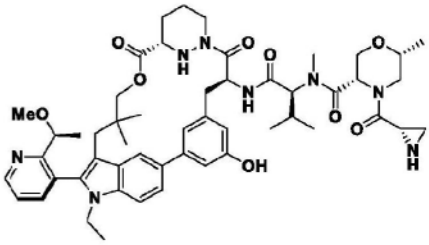
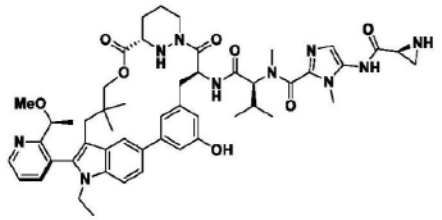
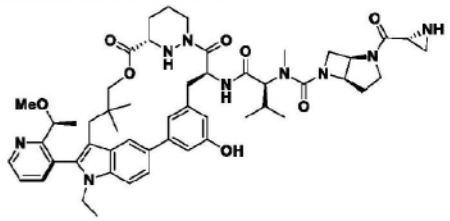
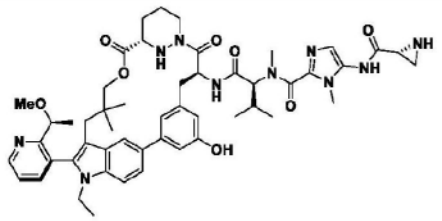
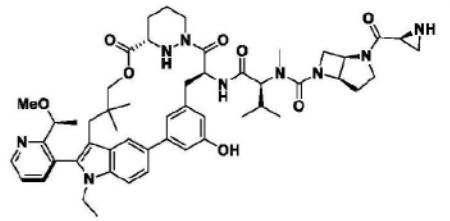
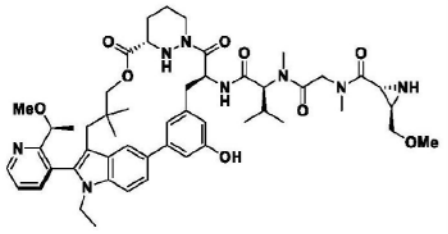
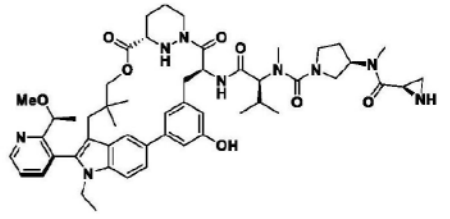
[1787]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 68 A 和 B		C 235	
C 69 A 和 B		C 236	
C 70 A 和 B		C 237	
C 71 A 和 B		C 238	
C 72 A 和 B		C 239	
C 73		C 240	

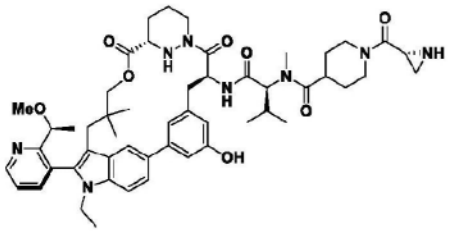
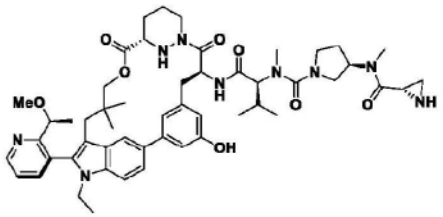
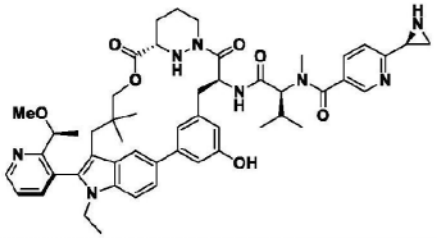
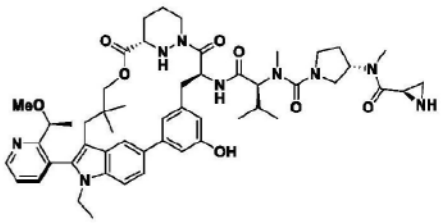
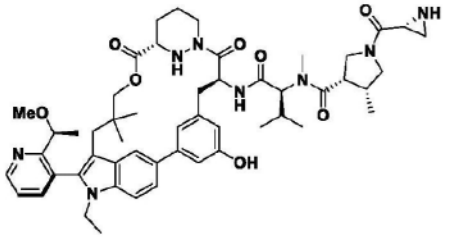
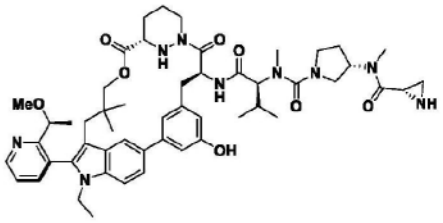
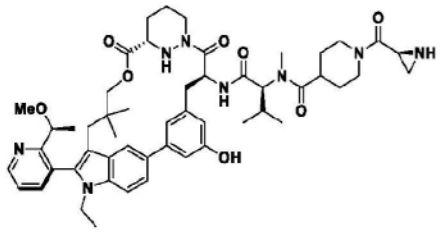
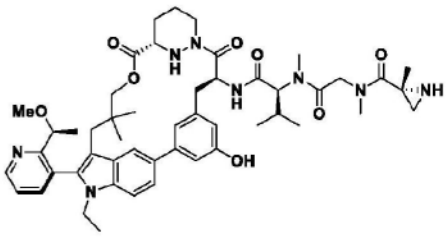
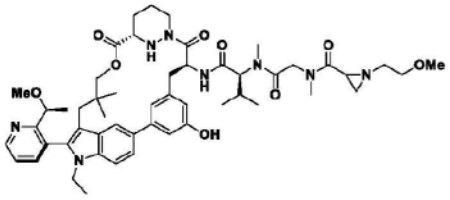
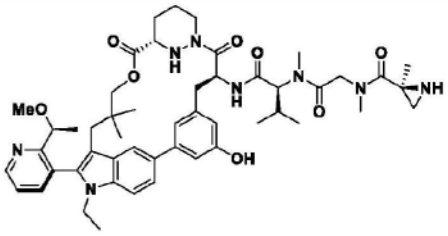
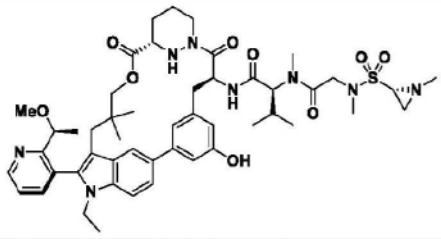
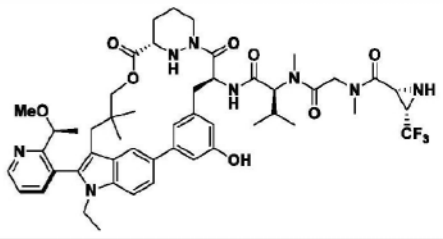
[1788]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 74		C 241	
C 75		C 242	
C 76		C 243	
C 77		C 244	
C 78		C 245	
C 79 A 和 B		C 246	

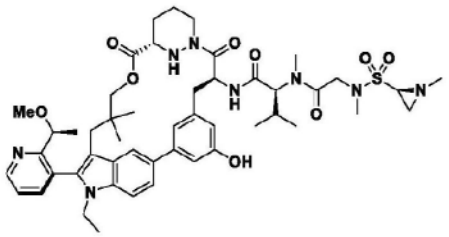
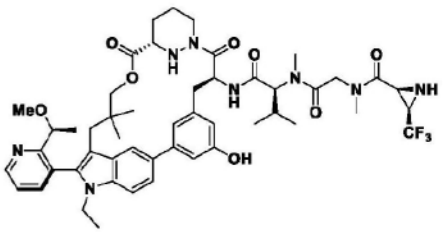
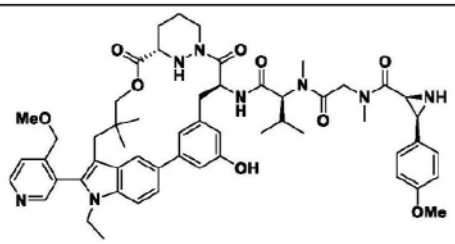
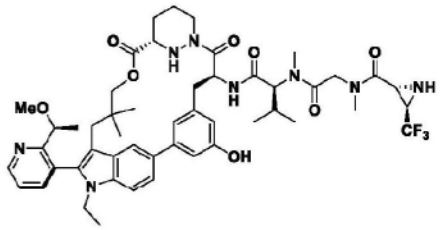
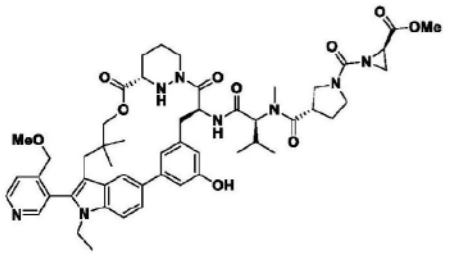
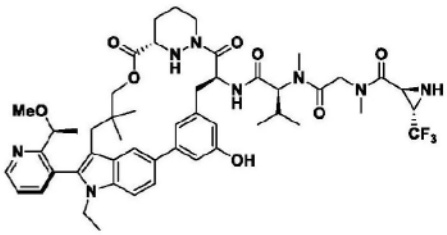
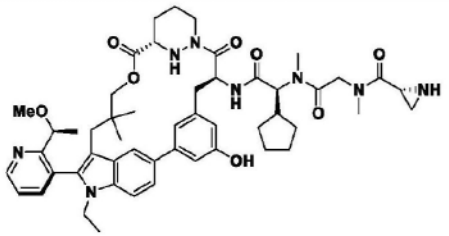
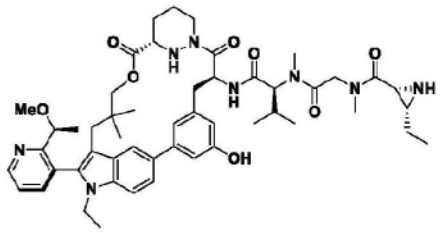
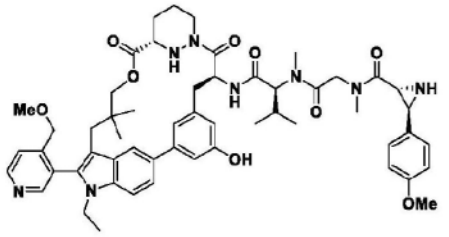
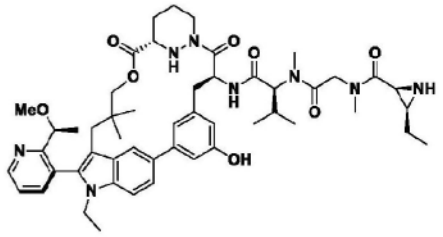
[1789]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 80		C 247	
C 81		C 248	
C 82 A 和 B		C 249	
C 83		C 250	
C 84		C 251	
C 85		C 252	

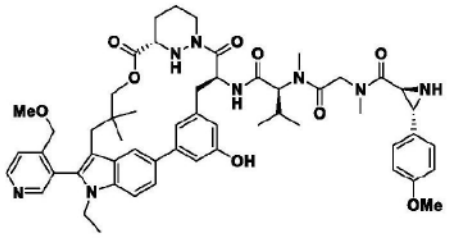
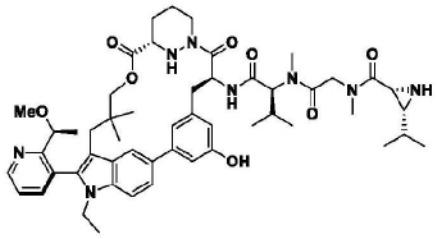
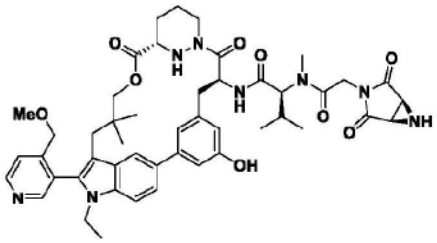
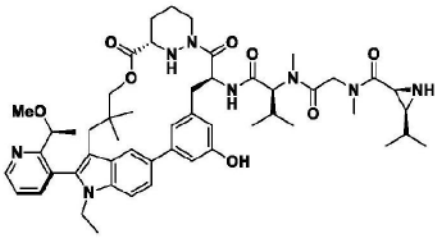
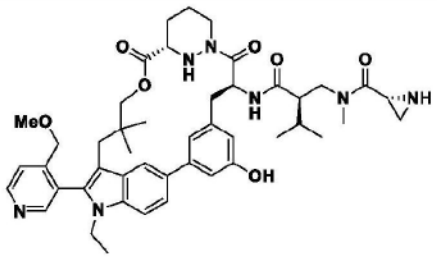
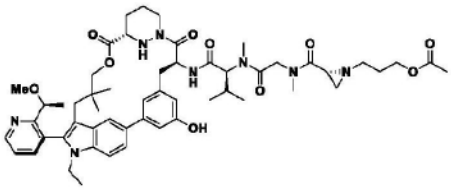
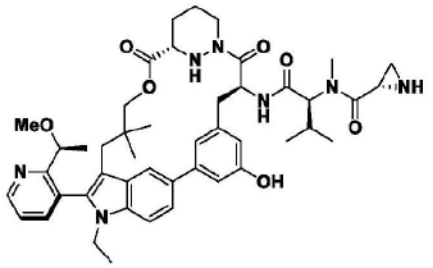
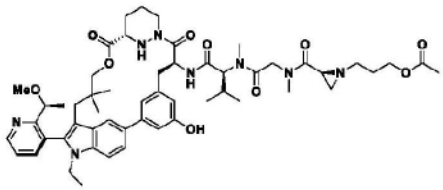
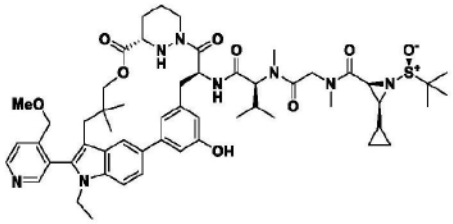
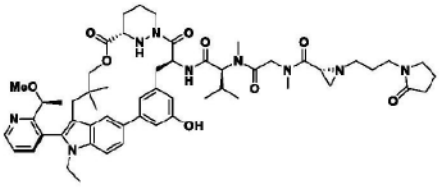
[1790]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 86		C 253	
C 87		C 254	
C 88		C 255	
C 89		C 256	
C 90		C 257	
C 91*		C 258*	

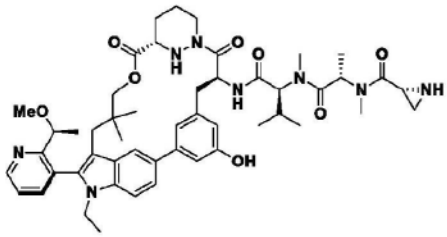
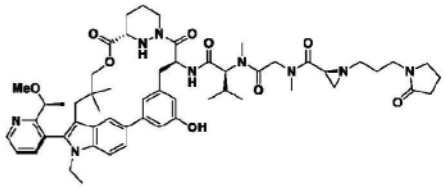
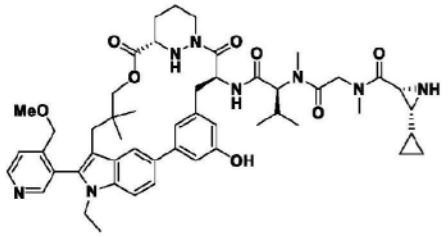
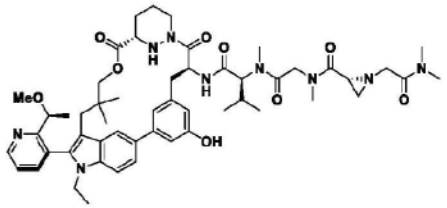
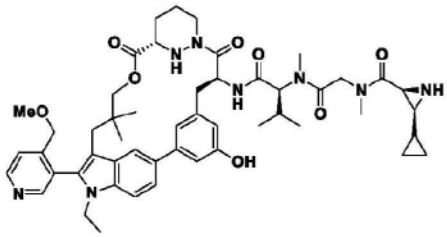
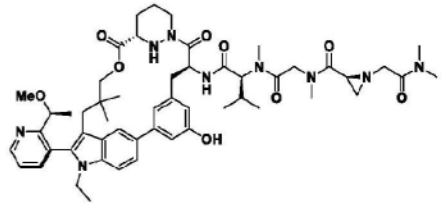
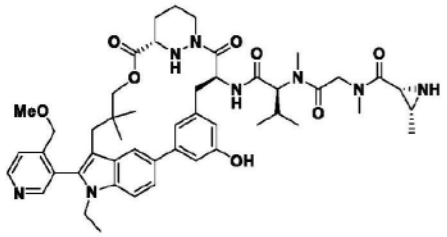
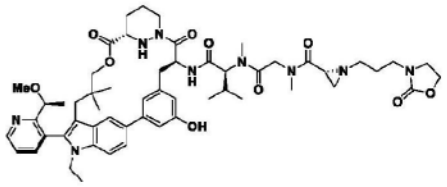
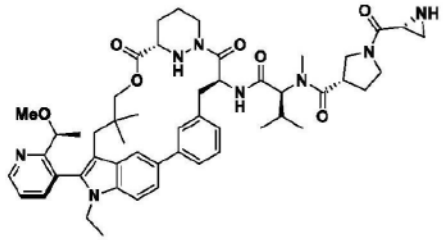
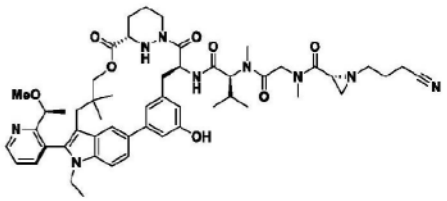
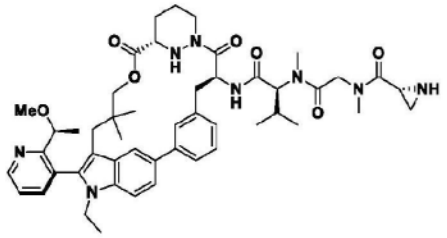
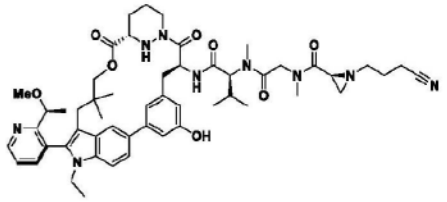
[1791]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 92*		C 259*	
C 93		C 260*	
C 94		C 261*	
C 95		C 262	
C 96		C 263	

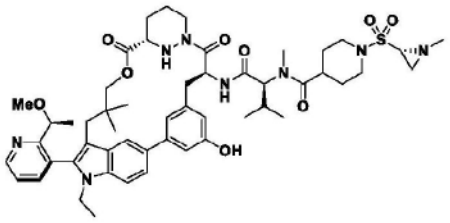
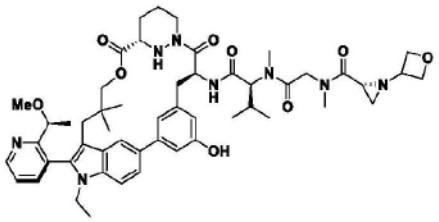
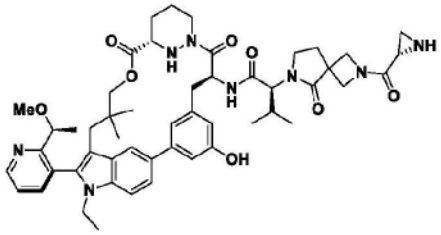
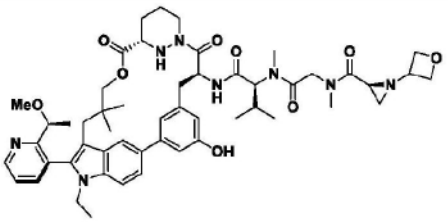
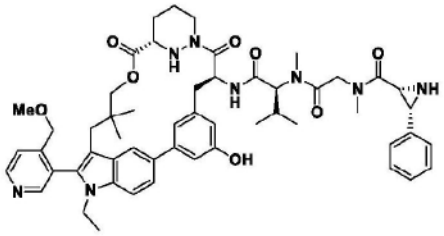
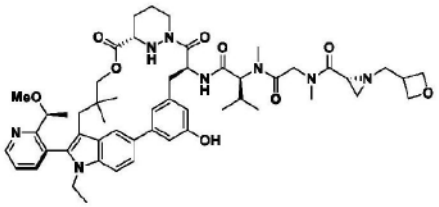
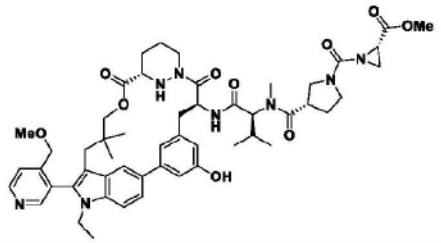
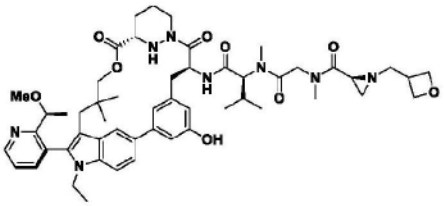
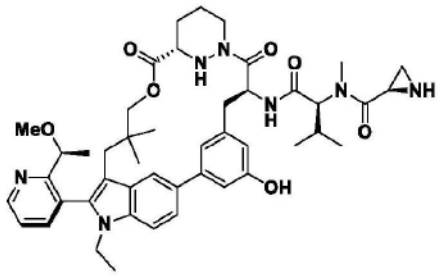
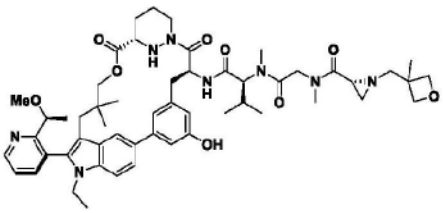
[1792]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 97		C 264	
C 98		C 265	
C 99		C 266	
C 100		C 267	
C 101		C 268	

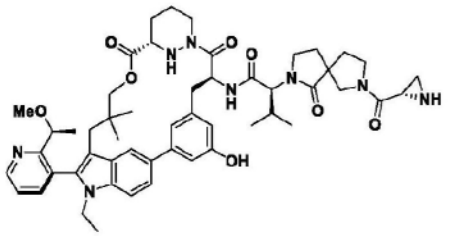
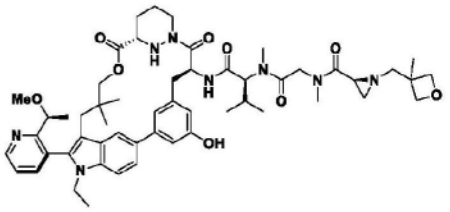
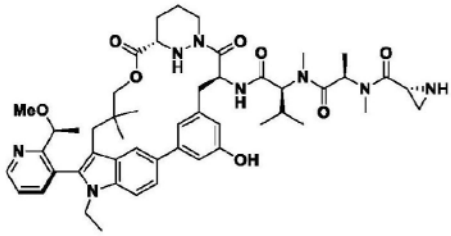
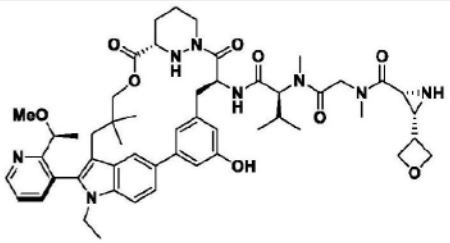
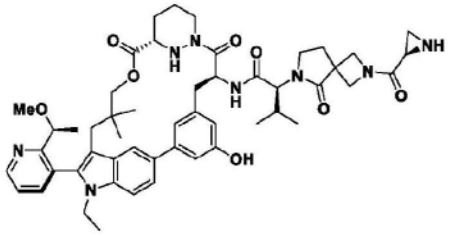
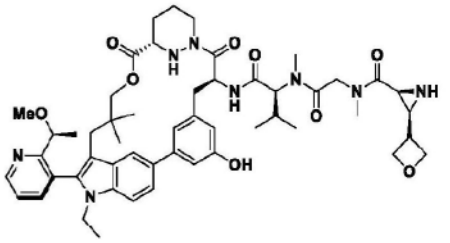
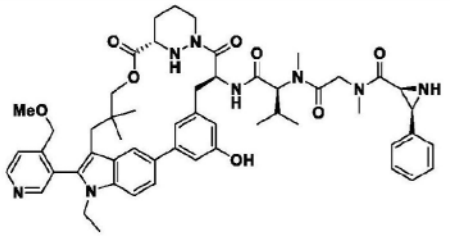
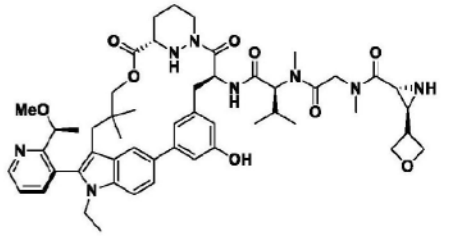
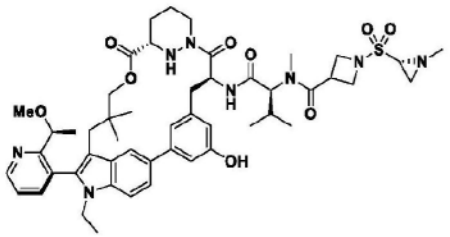
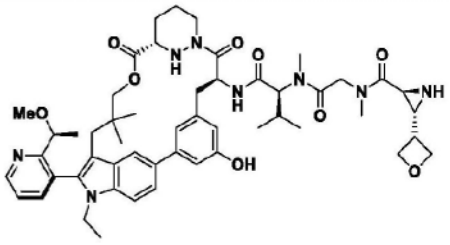
[1793]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 102		C 269	
C 103		C 270	
C 104		C 271	
C 105		C 272	
C 106		C 273	
C 107		C 274	

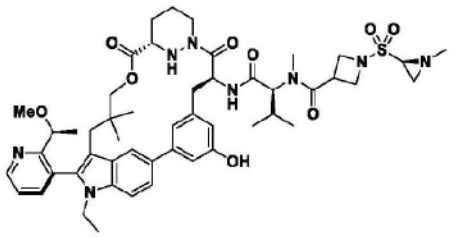
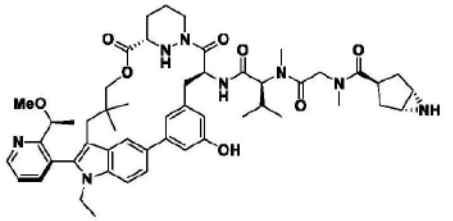
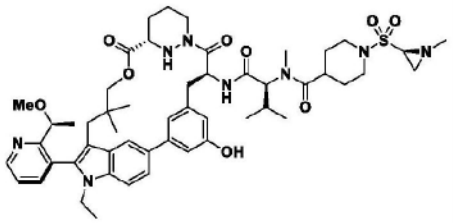
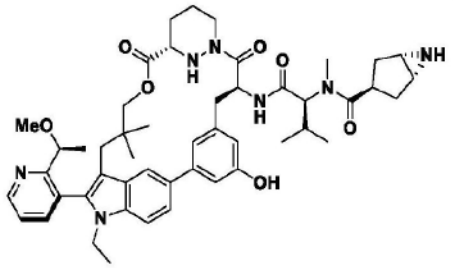
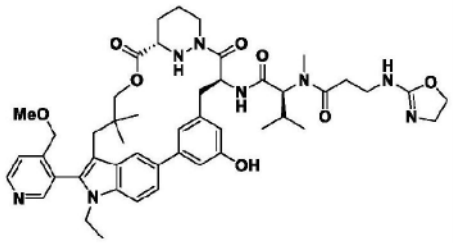
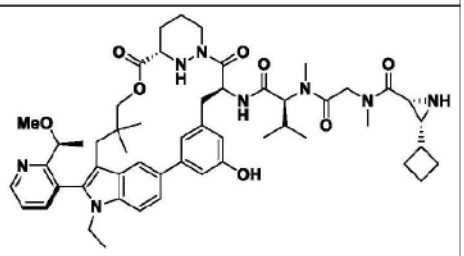
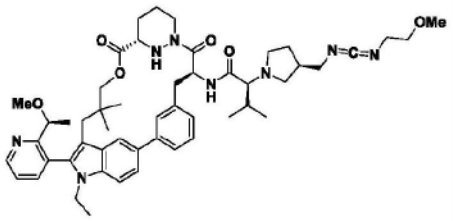
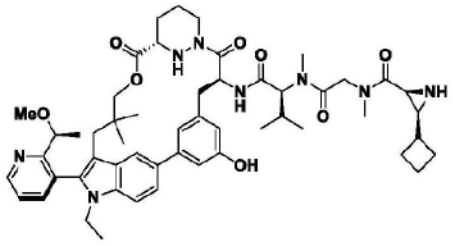
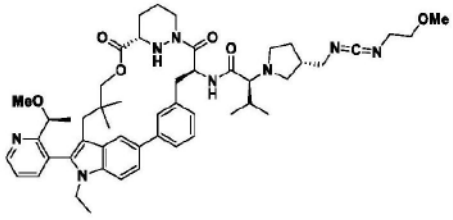
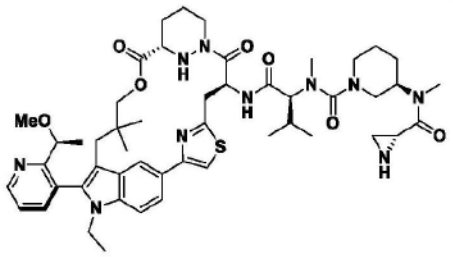
[1794]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 108*		C 275	
C 109		C 276	
C 110		C 277	
C 111		C 278	
C 112		C 279	

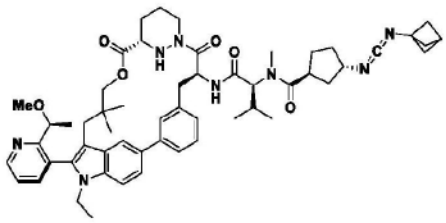
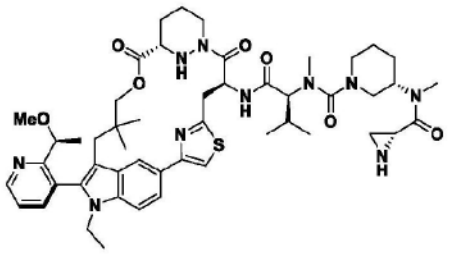
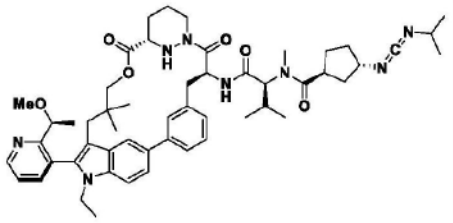
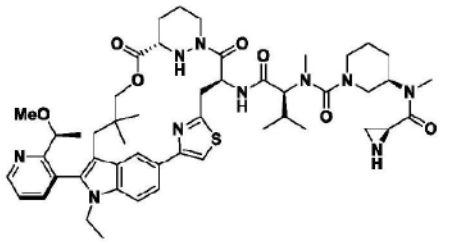
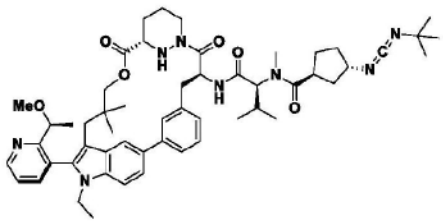
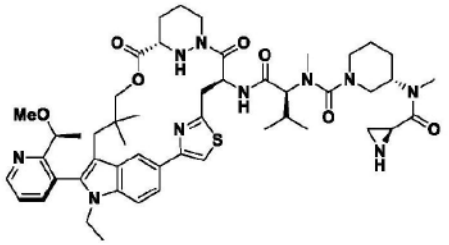
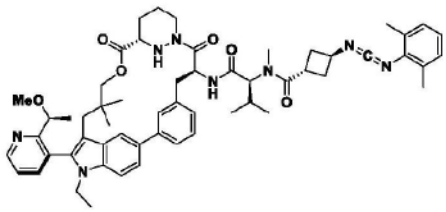
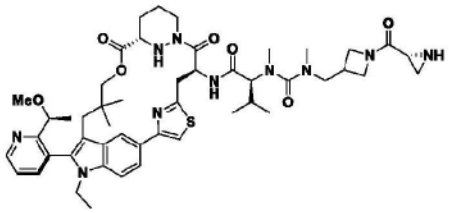
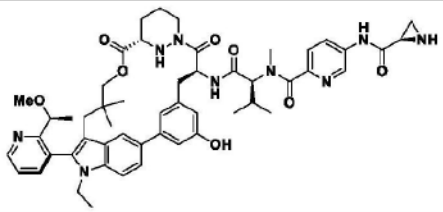
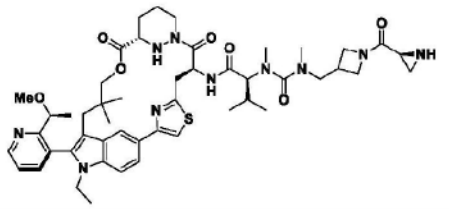
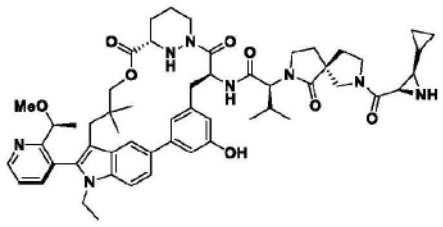
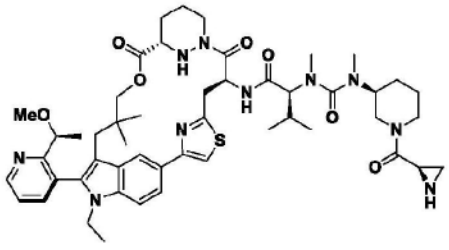
[1795]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 113		C 280	
C 114		C 281*	
C 115		C 282*	
C 116		C 283*	
C 117*		C 284*	

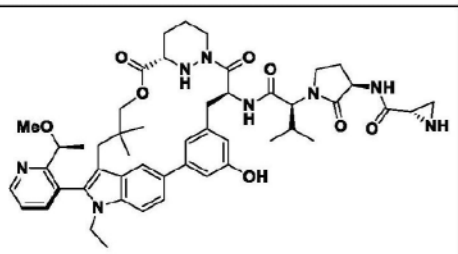
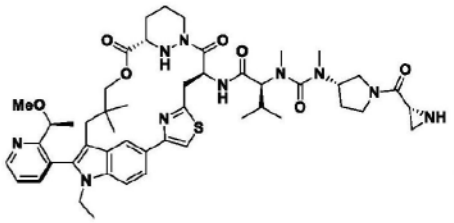
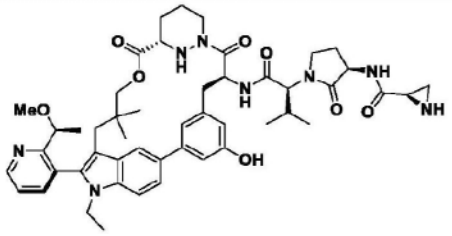
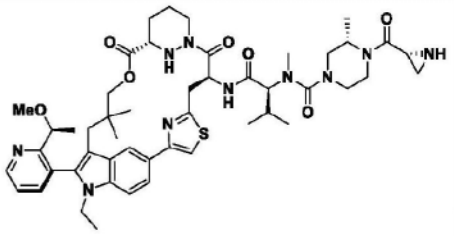
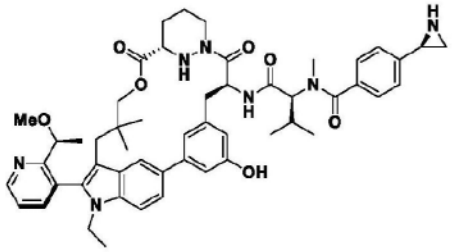
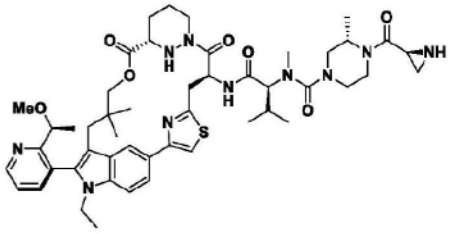
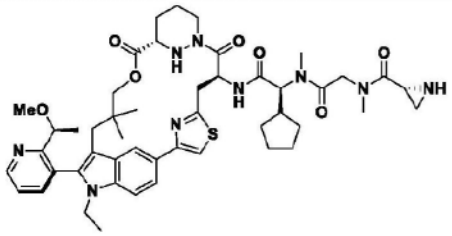
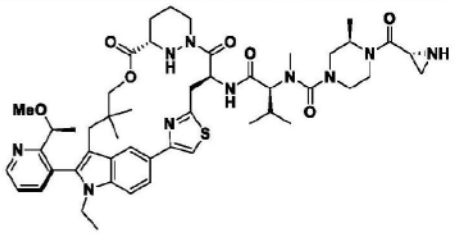
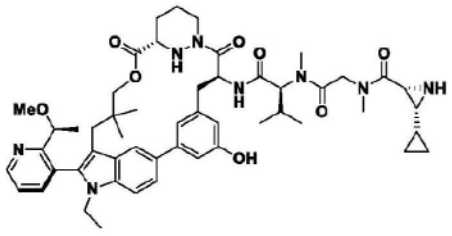
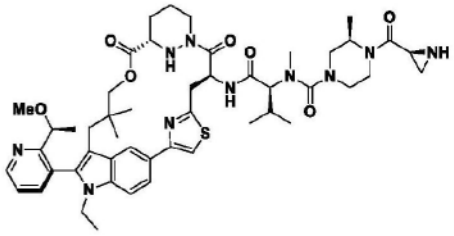
[1796]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 118*		C 285	
C 119*		C 286	
C 120		C 287	
C 121		C 288	
C 122		C 289	

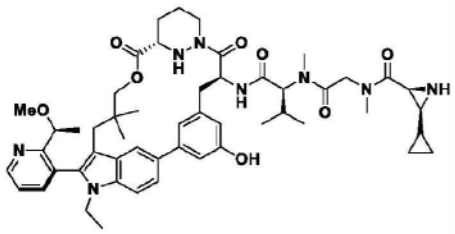
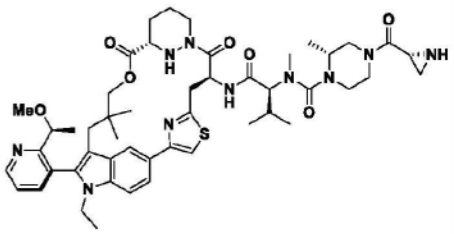
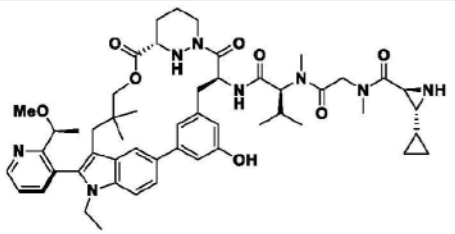
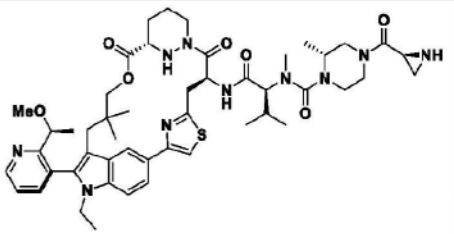
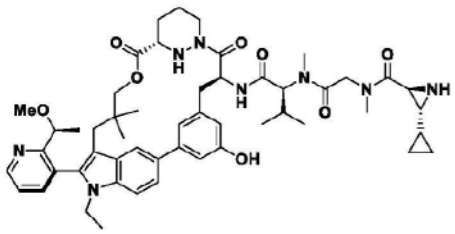
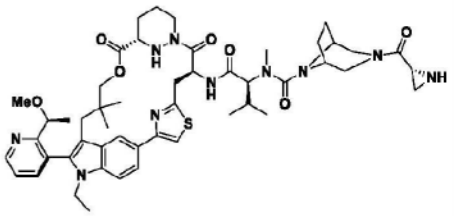
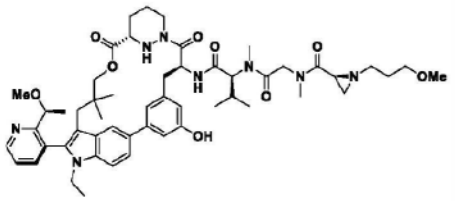
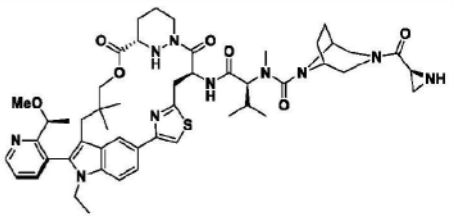
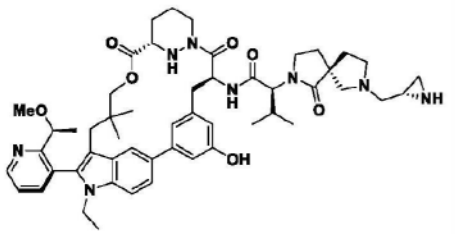
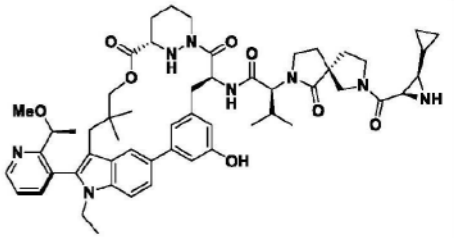
[1797]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 123		C 290	
C 124		C 291	
C 125		C 292	
C 126		C 293	
C 127		C 294	
C 128		C 295	

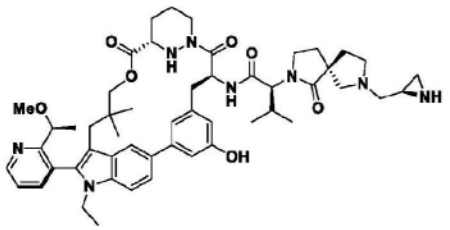
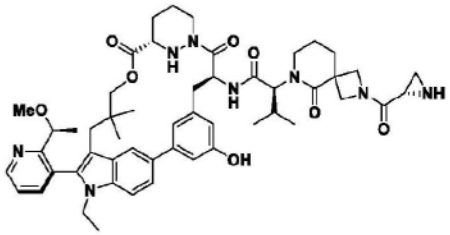
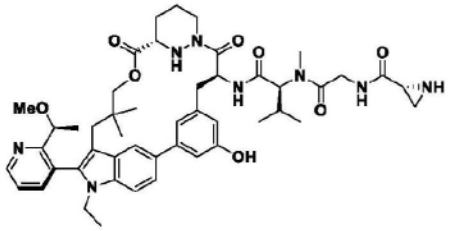
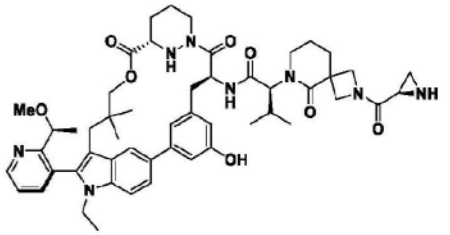
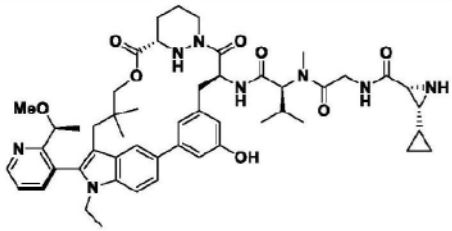
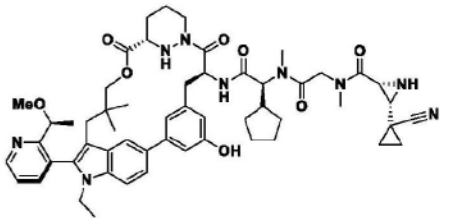
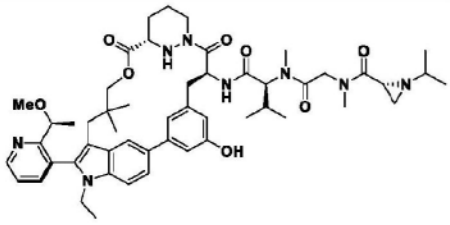
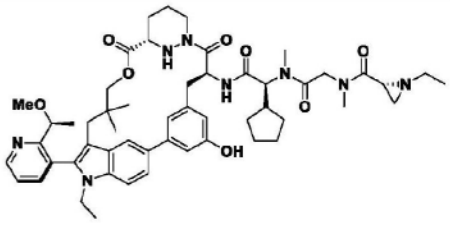
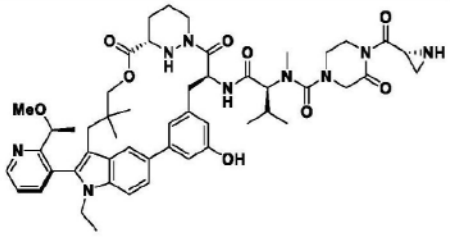
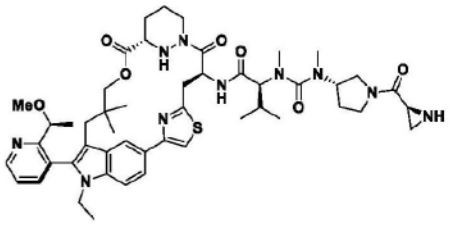
[1798]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 129		C 296	
C 130		C 297	
C 131		C 298	
C 132		C 299	
C 133		C 300	

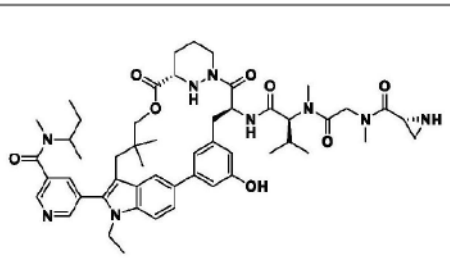
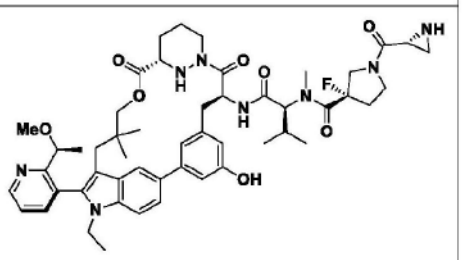
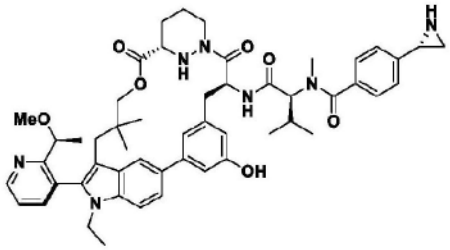
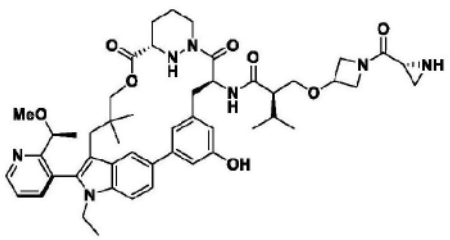
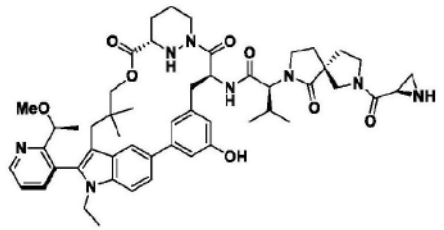
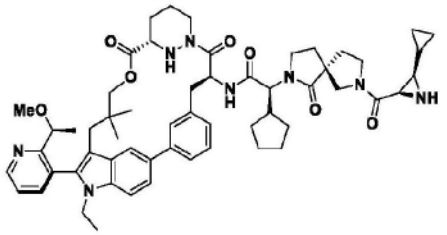
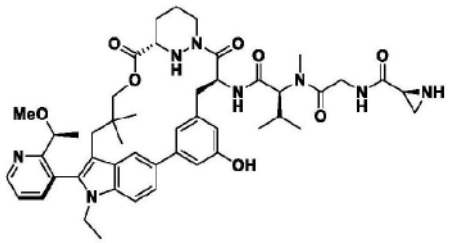
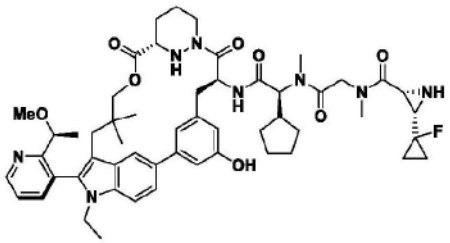
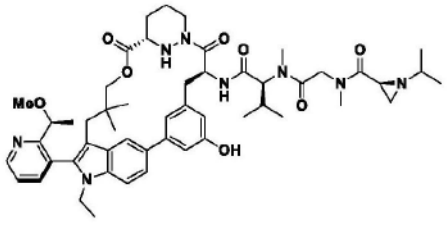
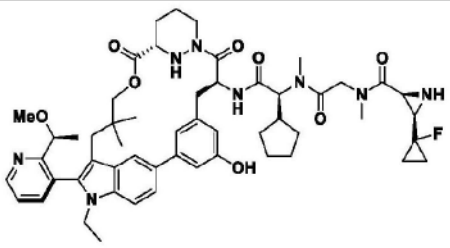
[1799]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 134		C 301	
C 135		C 302	
C 136		C 303	
C 137		C 304	
C 138		C 305	

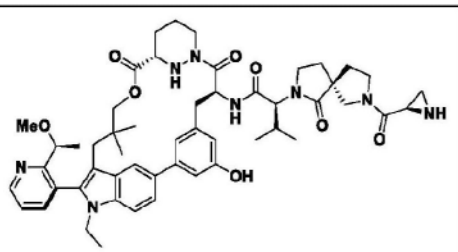
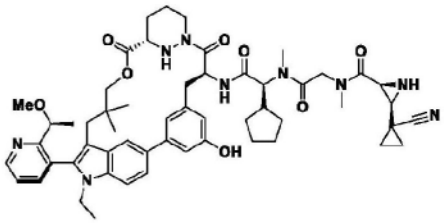
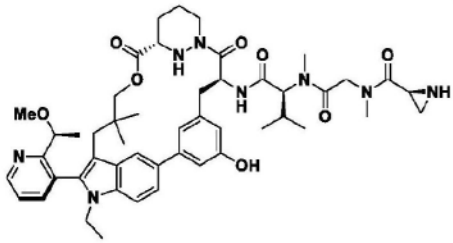
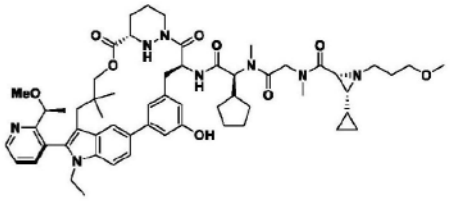
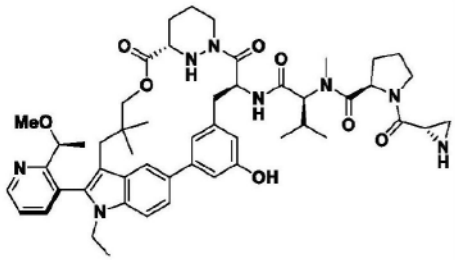
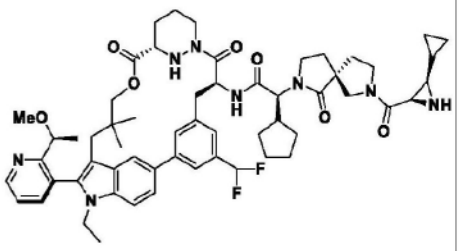
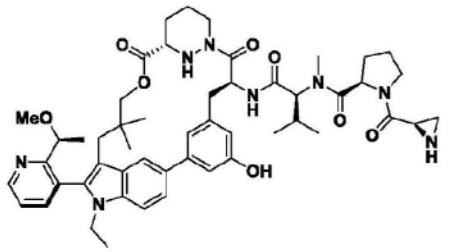
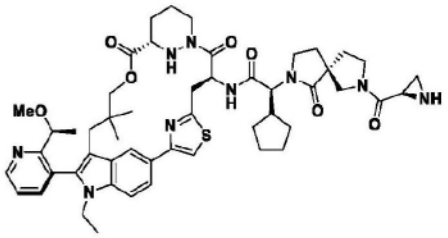
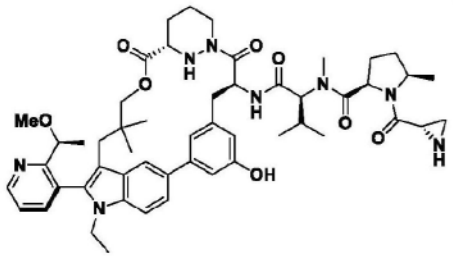
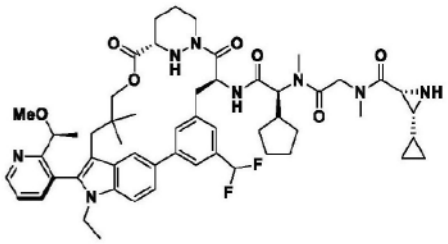
[1800]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 139		C 306	
C 140		C 307	
C 141		C 308*	
C 142		C 309	
C 143		C 310	

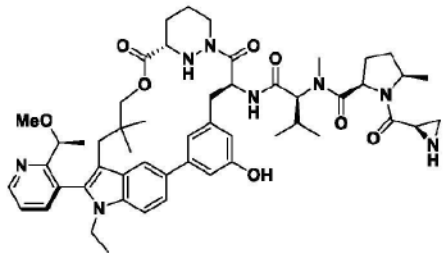
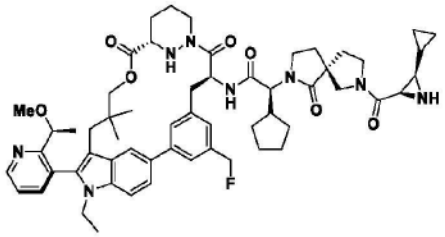
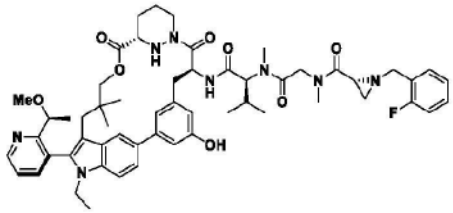
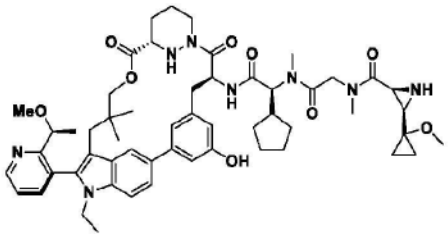
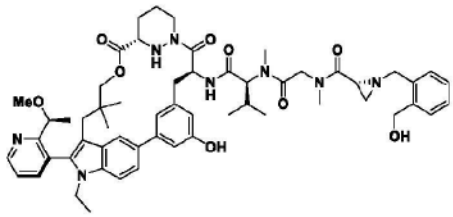
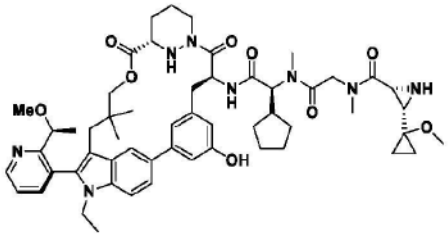
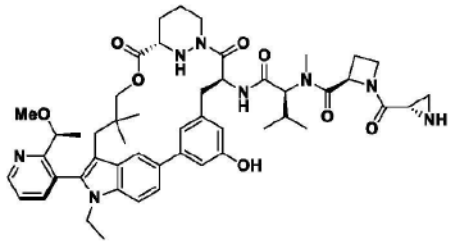
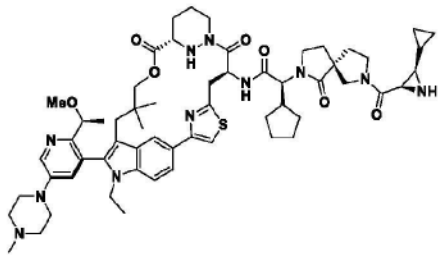
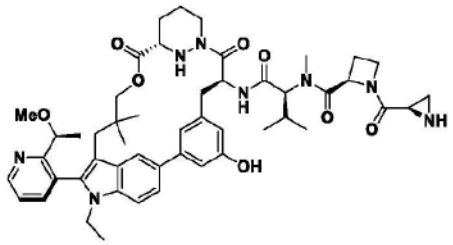
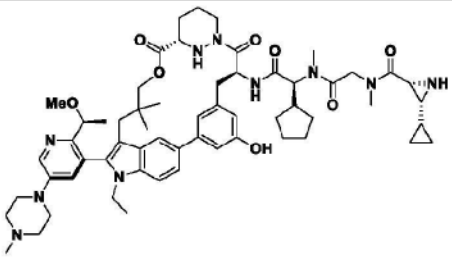
[1801]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 144		C 311	
C 145		C 312	
C 146		C 313	
C 147		C 314*	
C 148		C 315*	

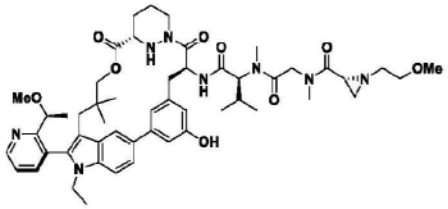
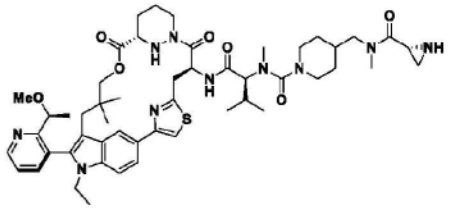
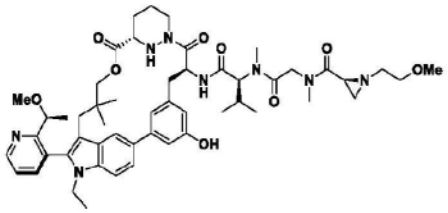
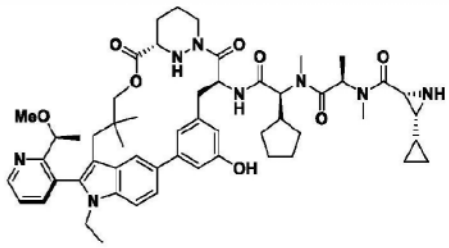
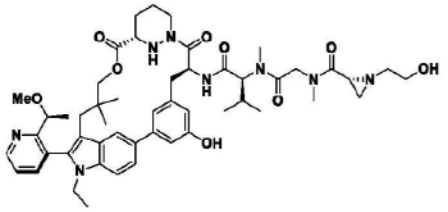
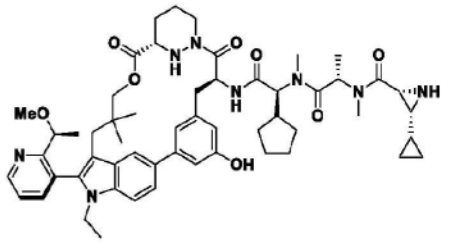
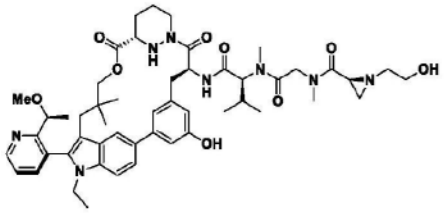
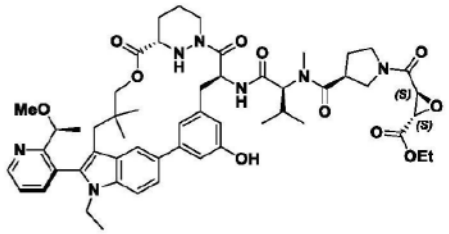
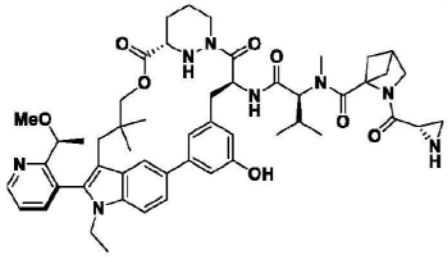
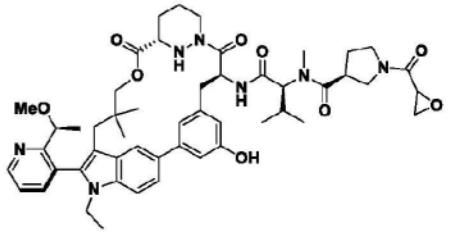
[1802]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 149		C 316*	
C 150		C 317	
C 151		C 318	
C 152		C 319	
C 153		C 320	

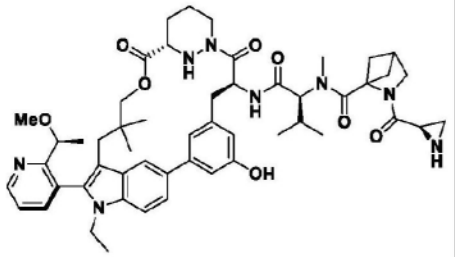
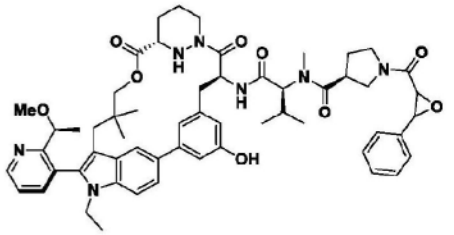
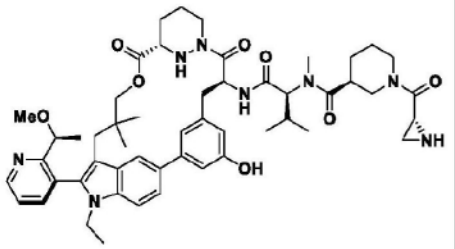
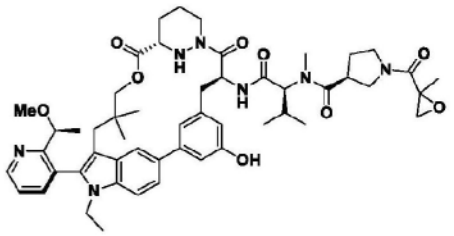
[1803]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 154		C 321	
C 155		C 322*	
C 156		C 323*	
C 157		C 324	
C 158		C 325	

[1804]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 159		C 326	
C 160		C 327	
C 161		C 328	
C 162		C 329	
C 163		C 330	

[1805]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
C 164		C 331	
C 165		C 332	

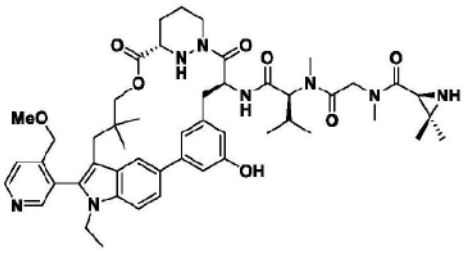
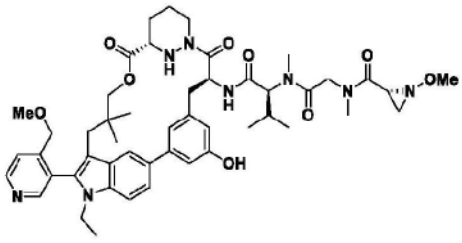
[1806] *假定氮丙啶碳的立体化学。

[1807] 应注意,一些化合物中的键以平直线或楔形线显示。在一些情况下,立体异构体的相对立体化学已确定;在一些情况下,绝对立体化学已确定。在一些情况下,单个实施例编号对应于立体异构体的混合物。本发明考虑上表化合物的所有立体异构体。在特定实施方案中,考虑上表化合物的阻转异构体。

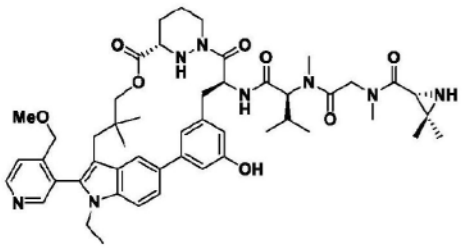
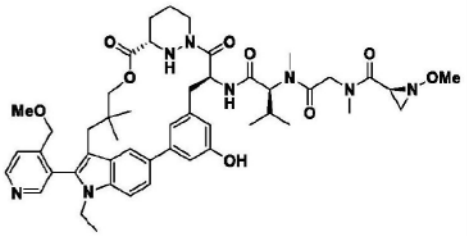
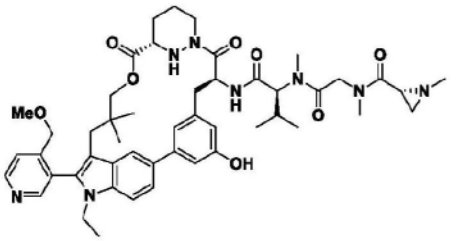
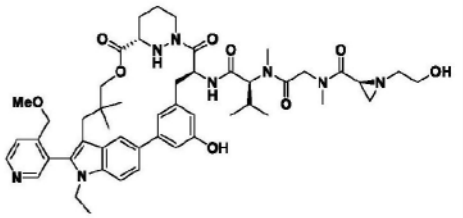
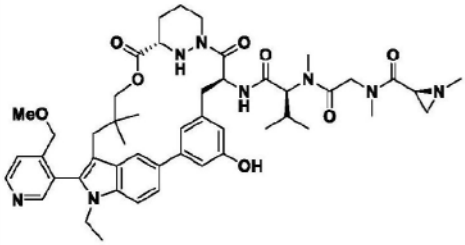
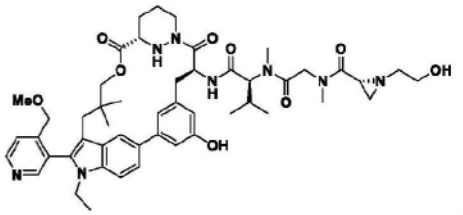
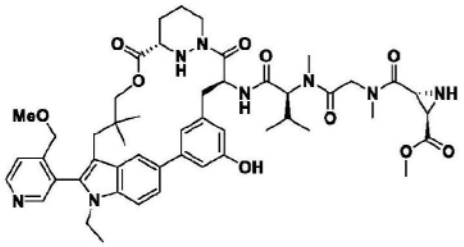
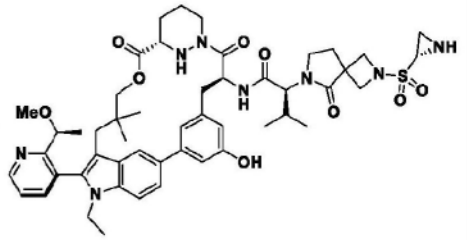
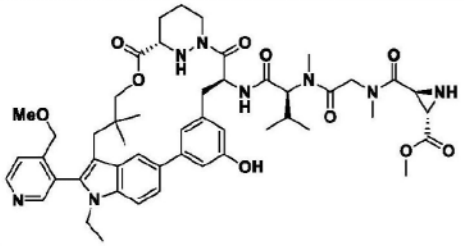
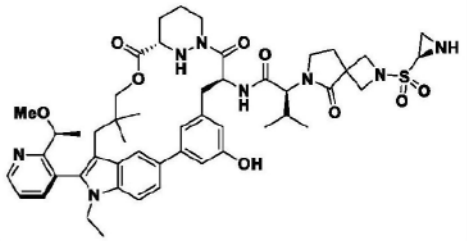
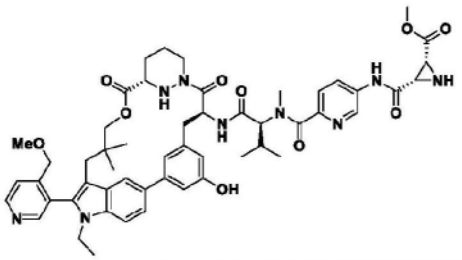
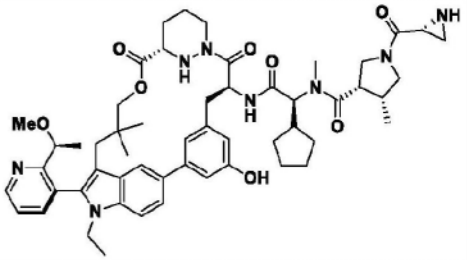
[1808] 在一些实施方案中,提供了表C2的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自表C2,或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

[1809] 表C2:某些本发明化合物

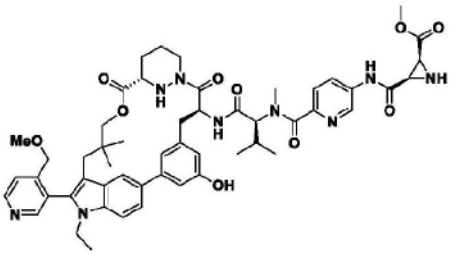
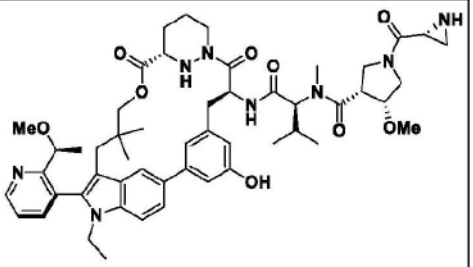
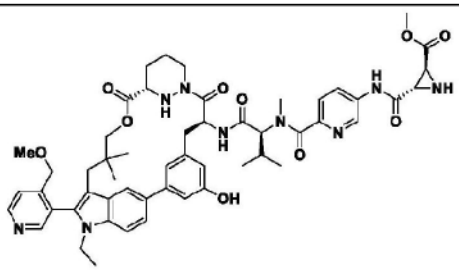
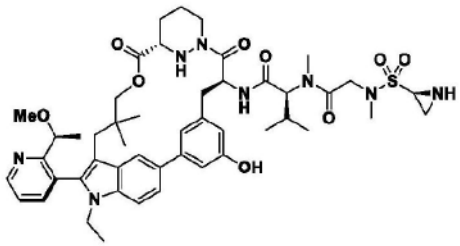
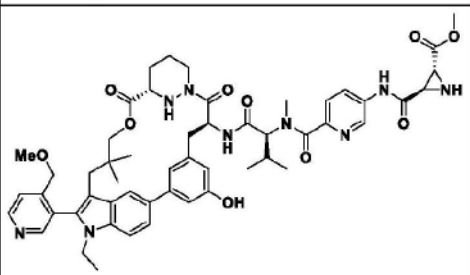
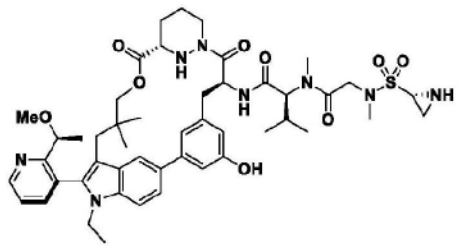
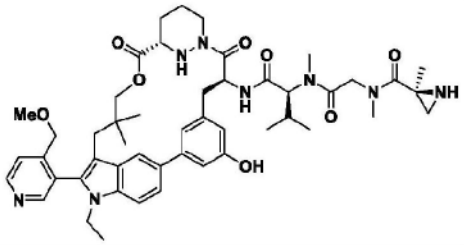
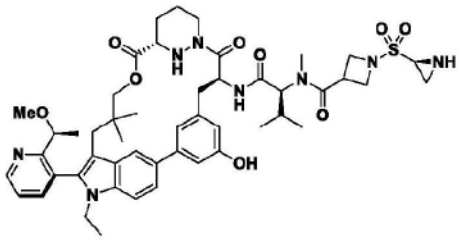
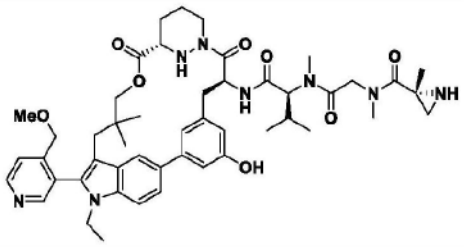
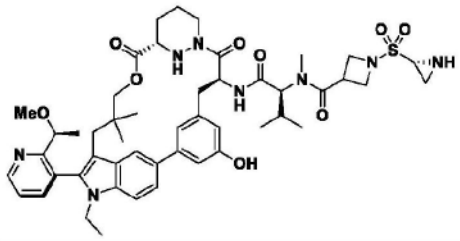
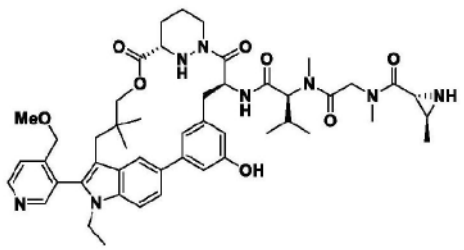
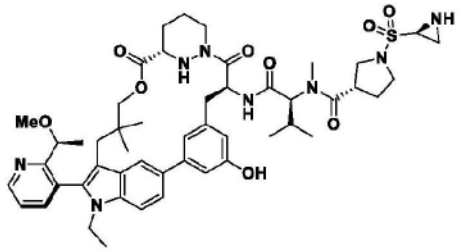
[1810]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
CB 5		CB 60	

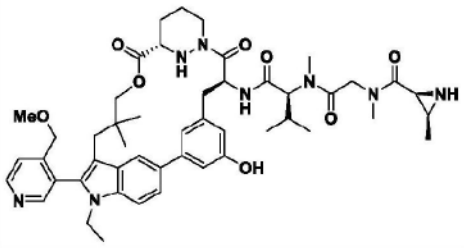
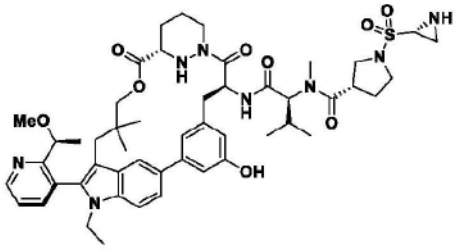
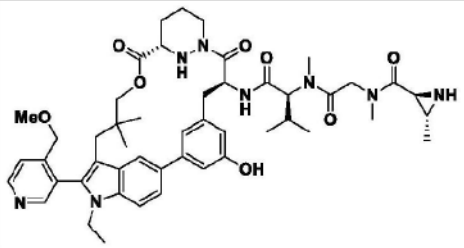
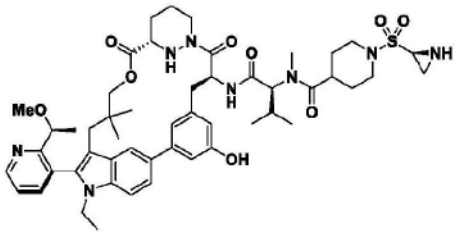
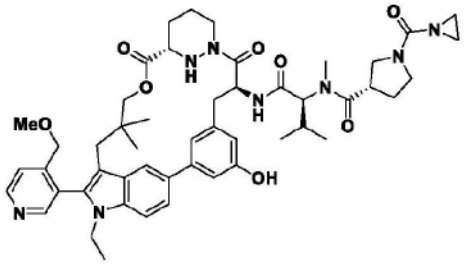
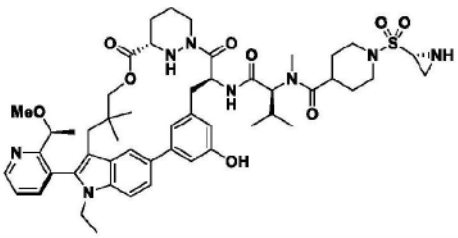
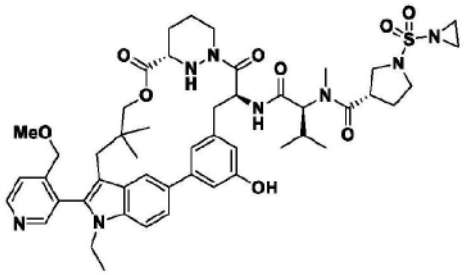
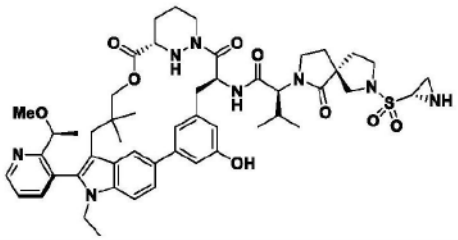
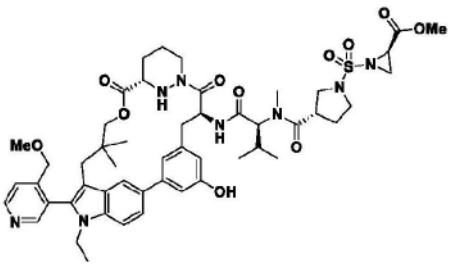
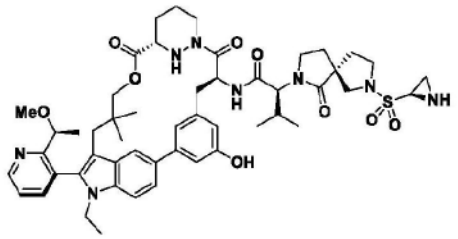
[1811]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
CB 6		CB 61	
CB 8		CB 62	
CB 9		CB 63	
CB 16		CB 73	
CB 19		CB 74	
CB 29		CB 76	

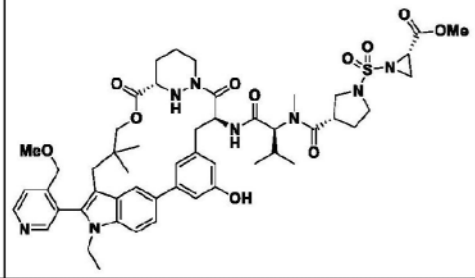
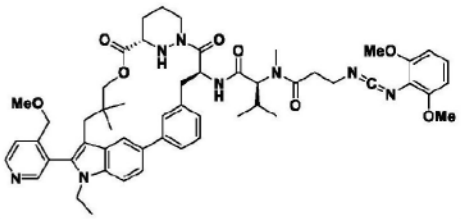
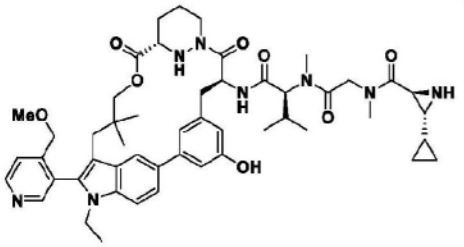
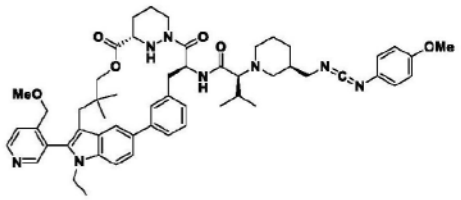
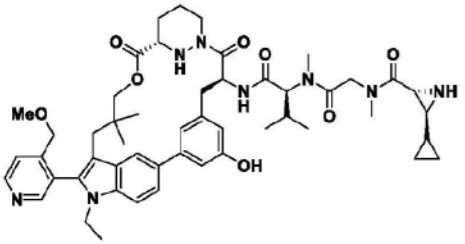
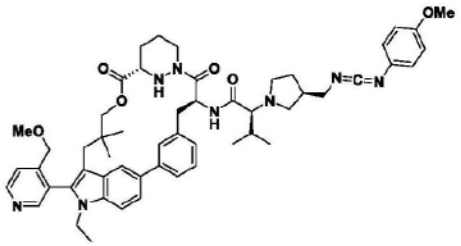
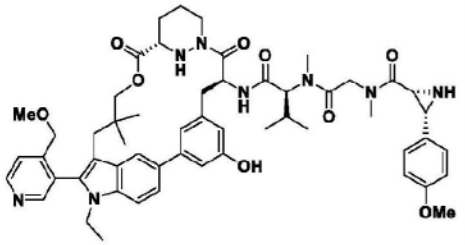
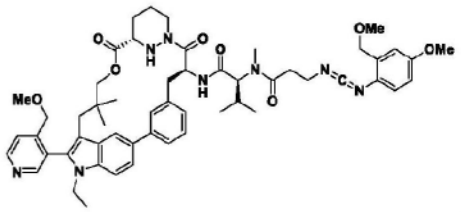
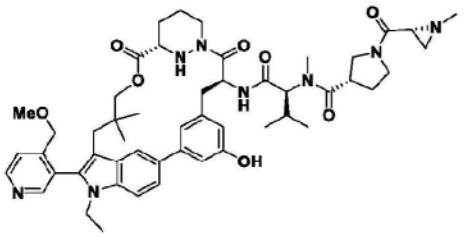
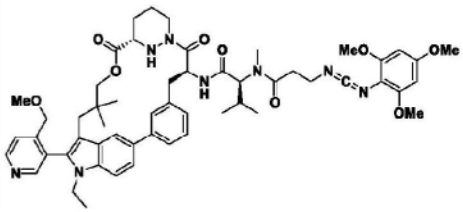
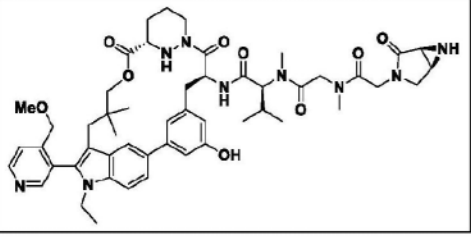
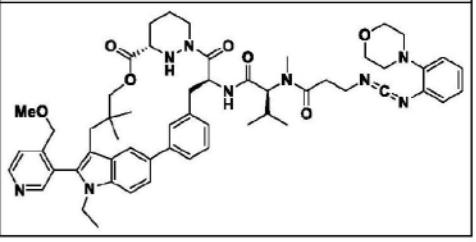
[1812]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
CB 30		CB 78	
CB 31		CB 79	
CB 32		CB 80	
CB 35		CB 83	
CB 36		CB 84	
CB 37		CB 87	

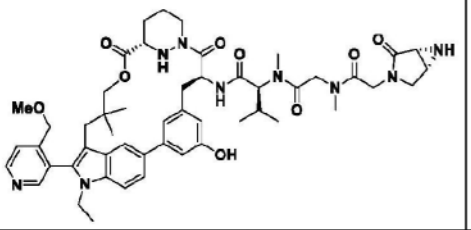
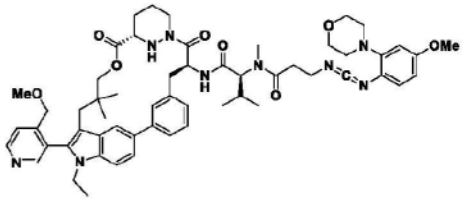
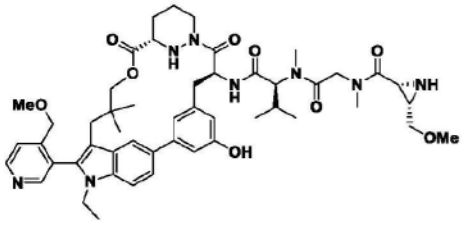
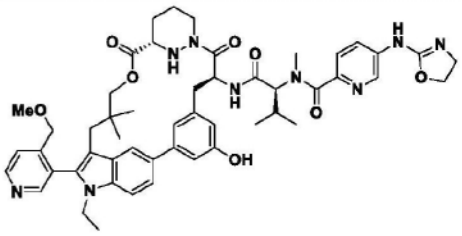
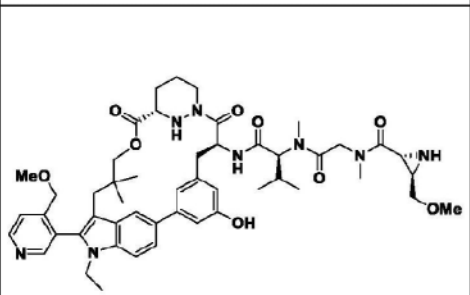
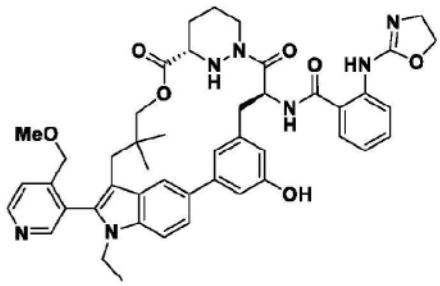
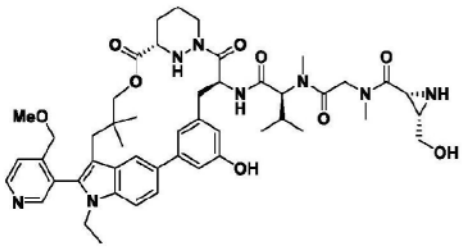
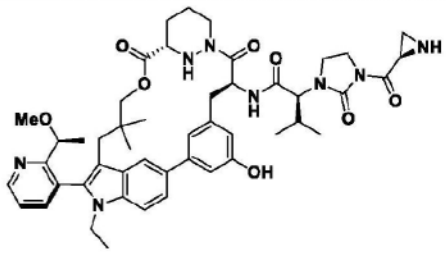
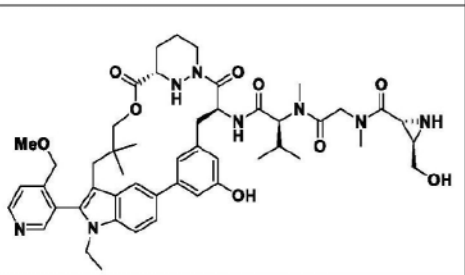
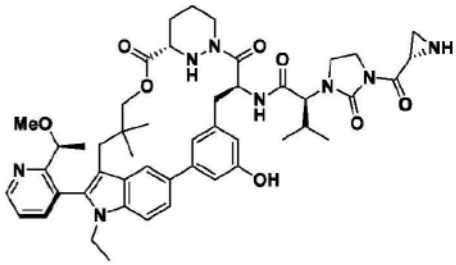
[1813]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
CB 38		CB 88	
CB 40		CB 91	
CB 41		CB 92	
CB 42		CB 97	
CB 43		CB 98	

[1814]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
CB 44		CB 101	
CB 46		CB 108	
CB 48		CB 109	
CB 51		CB 113	
CB 53		CB 116	
CB 54		CB 117	

[1815]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
CB 55		CB 118	
CB 56		CB 119	
CB 57		CB 120	
CB 58		CB 122	
CB 59		CB 123	

[1816] 应注意,一些化合物中的键以平直线或楔形线显示。在一些情况下,立体异构体的相对立体化学已确定;在一些情况下,绝对立体化学已确定。本发明考虑上表化合物的所有立体异构体。在特定实施方案中,考虑上表化合物的阻转异构体。

[1817] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂为前药或用作前药,例如就向细胞或向有需要的受试者施用而言。

[1818] 还提供了药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[1819] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是以缀合物或其盐的形式提供,其包含式CIV的结构:

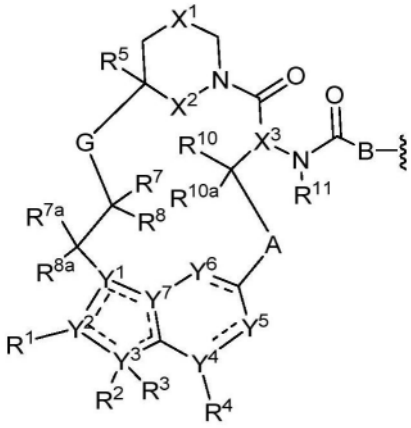
[1820] M-L-P

[1821] 式CIV

[1822] 其中L为接头;

[1823] P为单价有机部分;并且

[1824] M具有式CVa的结构:

[1825] 

式 CVa

[1826] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键;

[1827] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-,其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[1828] B为-CH(R^9)-或>C=C$R^9R^{9'}$,其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[1829] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基;任选地被取代的C_1-C_4亚烯基;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;-C(O)O-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;-C(O)NH-CH(R^6)-,其中C结合至-C(R^7R^8)-;任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;或3元至8元亚杂芳基;

[1830] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或S(O)$_n$;

[1831] X^2为O或NH;

[1832] X^3为N或CH;

[1833] n为0、1或2;

[1834] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、S(O)$_2$R'或S(O)$_2$N(R')$_2$;

[1835] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[1836] Y^1为C、CH或N;

[1837] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N;

[1838] Y^5为CH、CH_2或N;

[1839] Y^6为C(O)、CH、CH_2或N;

[1840] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、

任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基,或

[1841] R^1和R^2与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1842] R^2不存在,为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[1843] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1844] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[1845] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[1846] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[1847] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1848] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1849] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1850] R^{7a}和R^{8a}独立地为氢、卤基、任选地被取代的C_1-C_3烷基,或与它们所连接的碳组合形成羰基;

[1851] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1852] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1853] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基,或

[1854] R^9和L与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1855] $R^{9'}$为氢或任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[1856] R^{10}为氢、卤基、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;

[1857] R^{10a}为氢或卤基;并且

[1858] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基。

[1859] 在一些实施方案中,缀合物具有式CIV的结构:

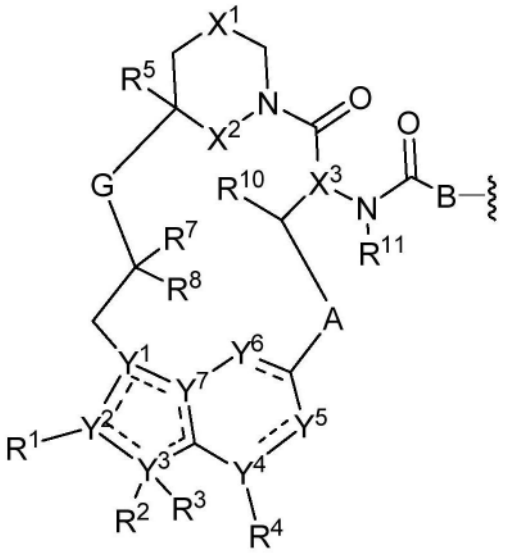
[1860] M-L-P

[1861] 式CIV

[1862] 其中L为接头;

[1863] P为单价有机部分;并且

[1864] M具有式CVb的结构：

[1865] 

式 CVb

[1866] 其中虚线表示零个、一个、两个、三个或四个非毗邻双键；

[1867] A为-N(H或CH_3)C(O)-(CH_2)-，其中氨基氮结合至-CH(R^{10})-的碳原子；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基；或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基；

[1868] B为-CH(R^9)-，其中碳结合至-N(R^{11})C(O)-的羰基碳；任选地被取代的3元至6元亚环烷基；任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基；任选地被取代的6元亚芳基；或5元至6元亚杂芳基；

[1869] G为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基；任选地被取代的C_1-C_4亚烯基；任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基；-C(O)O-CH(R^6)-，其中C结合至-C(R^7R^8)-；-C(O)NH-CH(R^6)-，其中C结合至-C(R^7R^8)-；任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基；或3元至8元亚杂芳基；

[1870] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或S(O)$_n$；

[1871] X^2为O或NH；

[1872] X^3为N或CH；

[1873] n为0、1或2；

[1874] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、S(O)$_2$R'或S(O)$_2$N(R')$_2$；

[1875] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基；

[1876] Y^1为C、CH或N；

[1877] Y^2、Y^3、Y^4和Y^7独立地为C或N；

[1878] Y^5和Y^6独立地为CH或N；

[1879] R^1为氰基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

[1880] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的3

元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;R^3不存在,或

[1881] R^2和R^3与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至14元杂环烷基;

[1882] R^4不存在,为氢、卤素、氰基或任选地被1至3个卤素取代的甲基;

[1883] R^5为氢、任选地被卤素取代的C_1-C_4烷基、氰基、羟基或C_1-C_4烷氧基、环丙基或环丁基;

[1884] R^6为氢或甲基;R^7为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基,或

[1885] R^6和R^7与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1886] R^8为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1887] R^7和R^8与它们所连接的碳原子组合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$;C=N(OH)、C=N(O-C_1-C_3烷基)、C=O、C=S、C=NH、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1888] $R^{7'}$为氢、卤素或任选地被取代的C_1-C_3烷基;$R^{8'}$为氢、卤素、羟基、氰基、任选地被取代的C_1-C_3烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至8元环烷基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的5元至10元杂芳基或任选地被取代的6元至10元芳基,或

[1889] $R^{7'}$和$R^{8'}$与它们所连接的碳原子组合形成任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1890] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1891] R^{10}为氢、羟基、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基;并且

[1892] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基。

[1893] 在一些实施方案中,缀合物具有式CIV的结构:

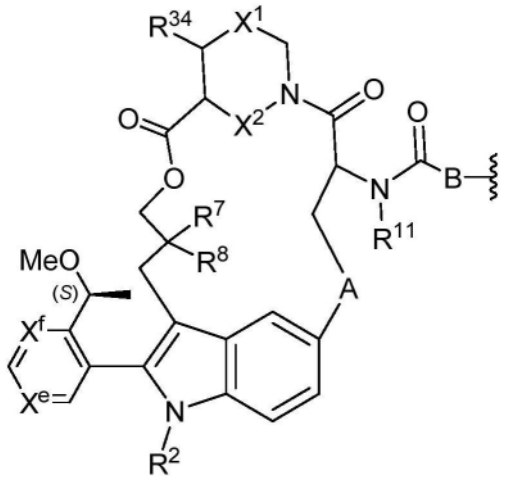
[1894] M-L-P

[1895] 式CIV

[1896] 其中L为接头;

[1897] P为单价有机部分;并且

[1898] M具有式CVc的结构:

[1899] 

式 CVc

[1900] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的6元亚芳基(例如苯基或苯酚)或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[1901] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[1902] X^1为任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、NR、O或S(O)$_n$;

[1903] X^2为O或NH;

[1904] n为0、1或2;

[1905] R为氢、氰基、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、C(O)R'、C(O)OR'、C(O)N(R')$_2$、S(O)R'、S(O)$_2$R'或S(O)$_2$N(R')$_2$;

[1906] 每个R'独立地为H或任选地被取代的C_1-C_4烷基;

[1907] X^e和X^f独立地为N或CH;

[1908] R^2为C_1-C_6烷基或3元至6元环烷基;

[1909] R^7为C_1-C_3烷基;

[1910] R^8为C_1-C_3烷基;并且

[1911] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;

[1912] R^{11}为氢或C_1-C_3烷基;并且

[1913] R^{34}为氢或C_1-C_3烷基。

[1914] 在式CI和其子式的一些实施方案中,X^e为N并且X^f为CH。在一些实施方案中,X^e为CH并且X^f为N。

[1915] 在一些实施方案中,缀合物具有式CIV的结构:

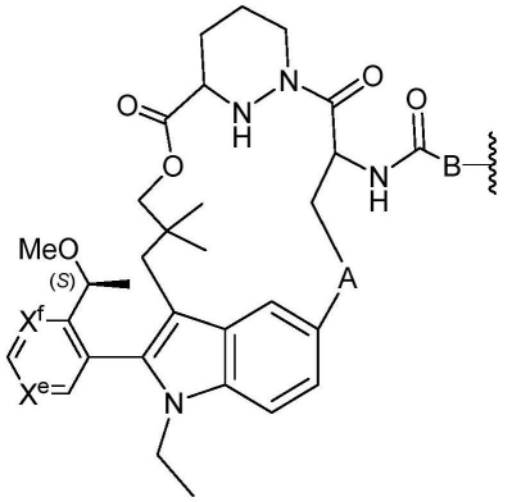
[1916] M-L-P

[1917] 式CIV

[1918] 其中L为接头;

[1919] P为单价有机部分;并且

[1920] M具有式CVd的结构:

[1921] 

式 CVd

[1922] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的6元亚芳基(例如苯基或苯酚)或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基;

[1923] B为-CH(R^9)-,其中碳结合至-NHC(O)-的羰基碳;任选地被取代的3元至6元亚环烷基;任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基;任选地被取代的6元亚芳基;或5元至6元亚杂芳基;

[1924] L不存在或为接头;

[1925] W为交联基团,其包含碳化二亚胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、氨基甲酸氯乙酯、硫代氨基甲酸氯乙酯、氮丙啶、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、异EEDQ或其他EEDQ衍生物、环氧化物、噁唑鎓或烯糖;

[1926] R^9为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;并且

[1927] X^e和X^f独立地为N或CH。

[1928] 在式CI和其子式的一些实施方案中,X^e为N并且X^f为CH。在一些实施方案中,X^e为CH并且X^f为N。

[1929] 在式CIV缀合物的一些实施方案中,接头具有式CII的结构:

[1930] A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-(D^1)-$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-A^2

[1931] 式CII

[1932] 其中A^1为接头与B之间的键;A^2为P与接头之间的键;B^1、B^2、B^3和B^4各自独立地选自任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、任选地被取代的C_1-C_3亚杂烷基、O、S和NR^N;R^N为氢、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的C_1-C_7杂烷基;C^1和C^2各自独立地选自羰基、硫羰基、磺酰基或磷酰基;f、g、h、i、j和k各自独立地为0或1;并且D^1为任选地被取代的C_1-C_{10}亚烷基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚烯基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚炔基、任选地被取代的3元至14元亚杂环烷基、任选地被取代的5元至10元亚杂芳基、任选地被取代的3元至8元亚环烷基、任选地被取代的6元至10元亚芳基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚聚乙二醇或任选地被取代的C_1-C_{10}亚杂烷基,或将A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-连接至-$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-

$(B^4)_k$-A^2的化学键。在本发明的缀合物的一些实施方案中,接头经由与单价有机部分的氨基酸残基的羧基的键而结合至单价有机部分。

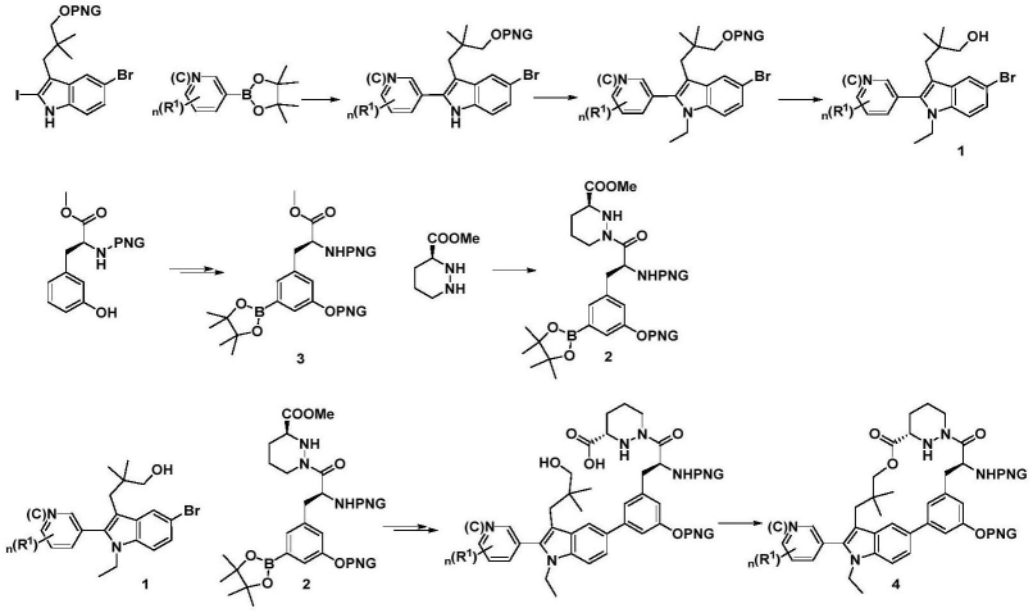
[1933] 在式CIV缀合物的一些实施方案中,单价有机部分为蛋白质。在一些实施方案中,蛋白质为Ras蛋白。在一些实施方案中,Ras蛋白为K-Ras G12D或K-Ras G13D。

[1934] 本文所阐述的化合物可由市售起始材料制得或使用已知的有机、无机或酶促方法合成。

[1935] 本发明的化合物可以有机合成领域的技术人员熟知的多种方式制备。举例来说,本发明的化合物可使用以下方案中所阐述的方法,以及合成有机化学技术中已知的合成方法或本领域技术人员所了解的关于所述方法的变化形式来合成。这些方法包括(但不限于)以下方案和WO 2021/091967中所阐述的那些方法。

[1936] 本文中表C1的化合物是使用本文所公开的方法制备,或使用本文所公开的方法结合本领域技术人员的知识制备。表C2的化合物可使用本文所公开的方法制备,或可使用本文所公开的方法结合本领域技术人员的知识制备。

[1937] 方案C1.大环酯的一般合成

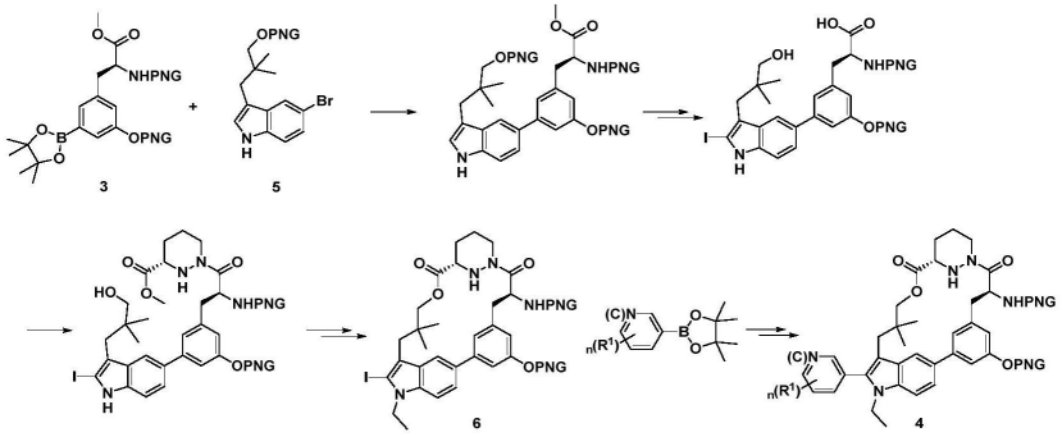
[1938] 

[1939] 方案C1中概述大环酯的一般合成。经适当取代的芳基-3-(5-溴-1-乙基-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(1)可从经保护的3-(5-溴-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇和经适当取代的硼酸开始以三步制备,包括钯介导的偶联、烷基化和脱保护反应。

[1940] 氨基-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯-硼酸酯(2)可以三步制备,包括保护、铱催化剂介导的硼基化和与(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯偶联。

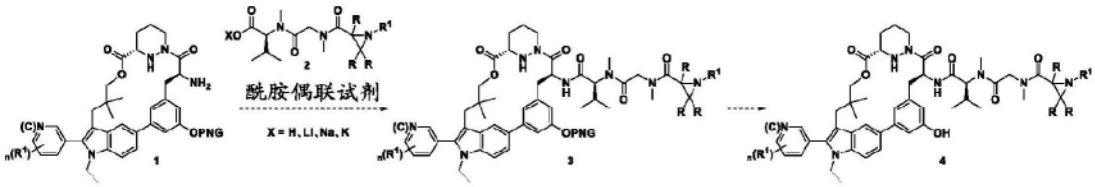
[1941] 最终的大环酯可通过以下制得:使氨基-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯-硼酸酯(2)与芳基-3-(5-溴-1-乙基-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(1)在Pd催化剂存在下偶联,接着进行水解和大环内酯化步骤,产生经适当保护的大环中间体(4)。需要额外脱保护或官能化步骤以产生最终化合物。例如,本领域技术人员将能够将式(CI)化合物的期望-B-L-W基团(其中B、L和W定义于本文中)装载至大环酯中,包括通过使用下文某些方案中和本文实施例部分中所示例的方法。

[1942] 方案C2.大环酯的替代性一般合成

[1943] 

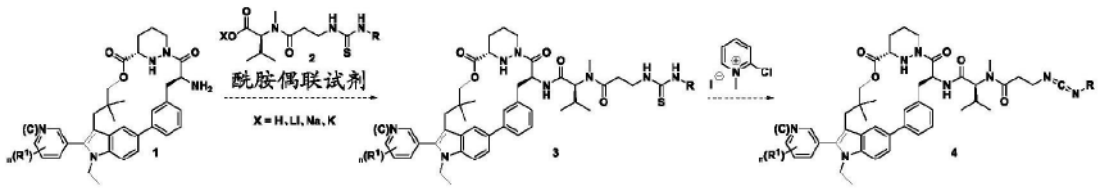
[1944] 或者,大环酯可如方案C2中所阐述来制备。经适当保护的溴-吲哚基(5)可在Pd催化剂存在下与硼酸酯(3)偶联,接着进行碘化、脱保护和酯水解。随后与(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯偶联,接着进行水解和大环内酯化可产生碘中间体(6)。在Pd催化剂存在下与经适当取代的硼酸酯偶联可产生完全保护的大环(4)。需要额外脱保护或官能化步骤以产生最终化合物。例如,本领域技术人员将能够将式(CI)化合物的期望-B-L-W基团(其中B、L和W定义于本文中)装载至大环酯中,包括通过使用下文某些方案中和本文实施例部分中所示例的方法。

[1945] 方案C3.含氮丙啶大环的一般合成

[1946] 

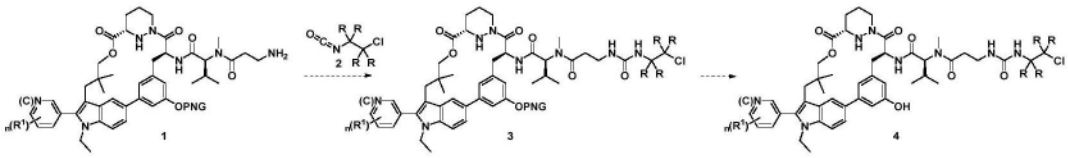
[1947] 如方案C3中所示,此类型的化合物可通过以下来制备:使适当胺(1)与含氮丙啶的羧酸(2)在标准酰胺偶联试剂存在下反应,如果R^1为保护基团,则接着使氮丙啶脱保护,并且必要时使酚脱保护,以产生最终化合物(4)。

[1948] 方案C4.含碳化二亚胺大环的一般合成

[1949] 

[1950] 如方案C4中所示,此类型的化合物可通过以下来制备:使适当胺(1)与含硫脲的羧酸(2)在标准酰胺偶联试剂存在下反应,接着在碘化2-氯-1-甲基吡啶-1-鎓存在下将硫脲(3)转化成碳化二亚胺(4)。

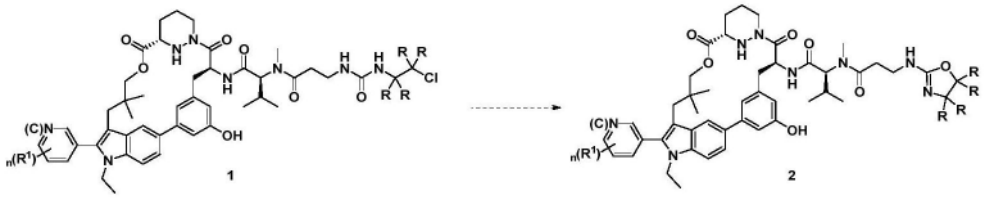
[1951] 方案C5.含氯乙基脲大环的一般合成

[1952] 

[1953] 如方案C5中所示,此类型的化合物可通过以下来制备:使适当胺(1)与异氰酸酯

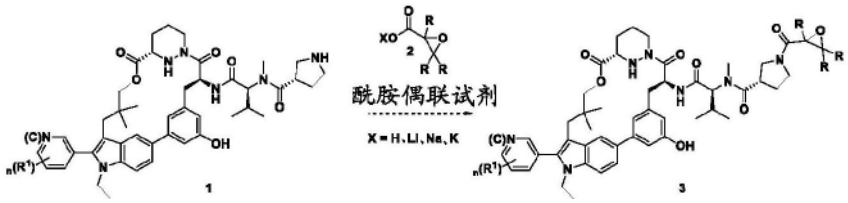
(2)在碱性条件下反应,必要时接着使酚脱保护,以产生最终化合物(4)。

[1954] 方案C6.含氨基噁唑啉大环的一般合成

[1955] 

[1956] 如方案C6中所示,此类型的化合物可通过以下来制备:使适当氯乙基脲(1)在升高温度下环化,以产生最终化合物(2)。

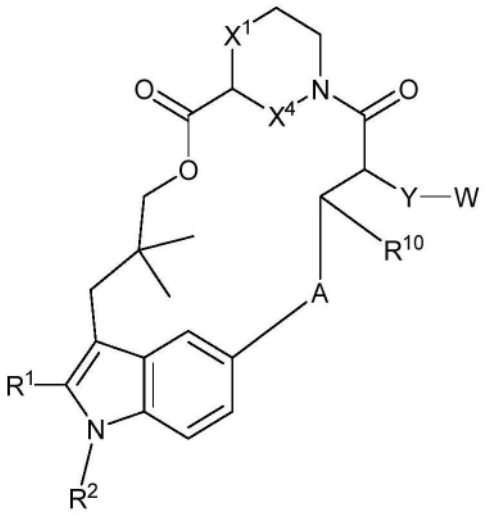
[1957] 方案C7.含环氧化物大环的一般合成

[1958] 

[1959] 如方案C7中所示,此类型的化合物可通过以下来制备:使适当胺(1)与含环氧化物的羧酸(2)在标准酰胺偶联试剂存在下反应,以产生最终化合物(3)。

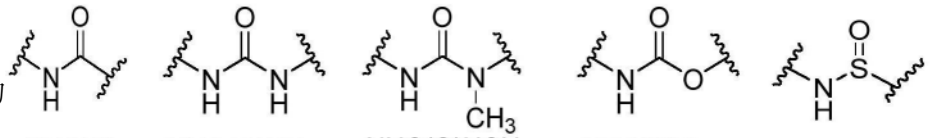
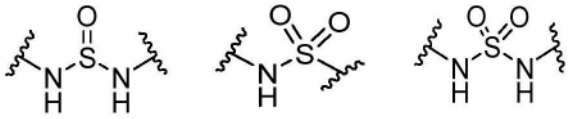
[1960] 另外,本公开的化合物可使用WO 2021/091967中所阐述的方法,以及合成有机化学技术中已知的合成方法或本领域技术人员所了解的关于所述方法的变化形式来合成。这些方法包括(但不限于)WO 2021/091967中所阐述的那些方法。例如,本领域技术人员将能够将式(CI)化合物的期望-B-L-W基团(其中B、L和W定义于本文中)装载至大环酯中,包括通过使用上文某些方案中和本文实施例部分中所示例的方法。

[1961] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是具有式DIa结构的化合物或其药学上可接受的盐:

[1962] 

式 DIa

[1963] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的6元亚芳基、任选地被取代的5元至6元亚杂芳基、任选地被取代的C_2-C_4亚烷基或任选地被取代的C_2-C_4亚烯基;

[1964] Y为  -NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)NCH$_3$-、-NHC(O)O-、-NHC(S)-、  -NHC(S)NH-、-NHS(O)$_2$-或-NHS(O)$_2$NH-；

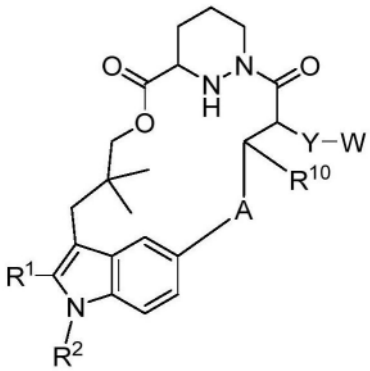
[1965] W为氢、C$_1$-C$_4$烷基、任选地被取代的C$_1$-C$_3$杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

[1966] X^{1}和X^{4}各自独立地为CH$_2$或NH；

[1967] R^{1}为任选地被取代的C$_1$-C$_6$烷基、任选地被取代的C$_1$-C$_6$杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至15元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；并且

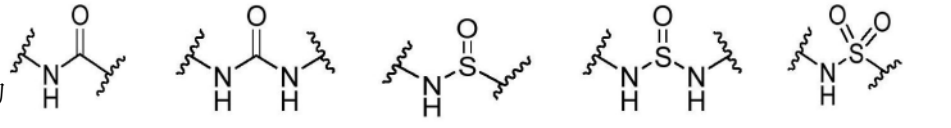
[1968] R^{2}为氢、任选地被取代的C$_1$-C$_6$烷基、任选地被取代的C$_2$-C$_6$烯基、任选地被取代的C$_2$-C$_6$炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基；并且R^{10}为氢、羟基、任选地被取代的C$_1$-C$_3$烷基或任选地被取代的C$_1$-C$_6$杂烷基。

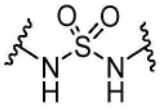
[1969] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIa-2的结构：

[1970] 

式 DIa-2

[1971] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5元至6元亚杂芳基；

[1972] Y为  -NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)-、-NHC(S)NH-、-NHS(O)$_2$-或



-NHS(O)$_2$NH-；

[1973] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

[1974] R^1为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

[1975] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基；并且

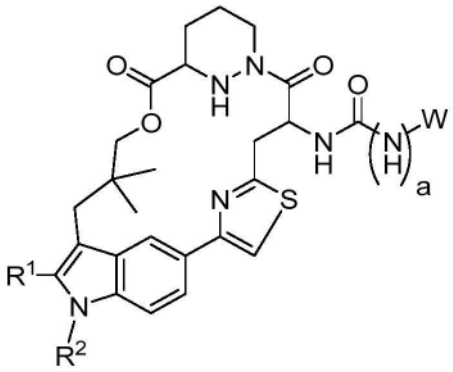
[1976] R^{10}为氢或任选地被取代的C_1-C_6杂烷基。在一些实施方案中，R^{10}为氢。

[1977] 在式DIa和其子式的一些实施方案中，R^1为任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。在一些实施方案中，R^1为任选地被取代的苯基或任选地被取代的吡啶。

[1978] 在式DIa和其子式的一些实施方案中，A为任选地被取代的噻唑、任选地被取代的三唑、任选地被取代的吗啉基、任选地被取代的哌啶基、任选地被取代的吡啶或任选地被取代的苯基。在一些实施方案中，A为任选地被取代的噻唑、任选地被取代的三唑、任选地被取代的吗啉基或苯基。在一些实施方案中，A不为任选地被取代的苯基或苯并咪唑。在一些实施方案中，A不为羟基苯基。

[1979] 在式DIa和其子式的一些实施方案中，Y为-NHC(O)-或-NHC(O)NH-。

[1980] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIIa的结构：

[1981] 

式 DIIa，

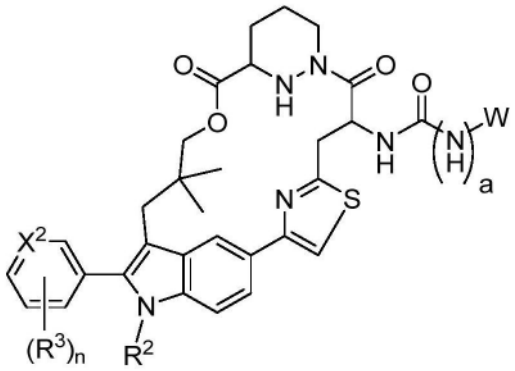
[1982] 其中W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

[1983] R^1为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至15元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；并且

[1984] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;并且

[1985] a为0或1。

[1986] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIIa-1的结构:

[1987] 

式 DIIa-1,

[1988] 其中a为0或1;

[1989] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

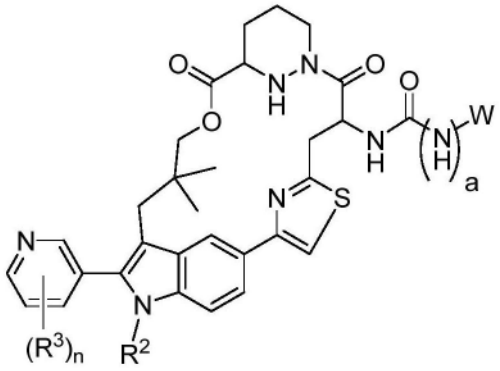
[1990] X^2为N或CH;

[1991] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;

[1992] 每个R^3独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;并且

[1993] n为1至4的整数。

[1994] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIIa-2的结构:

[1995] 

式 DIIa-2，

[1996] 其中a为0或1；

[1997] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

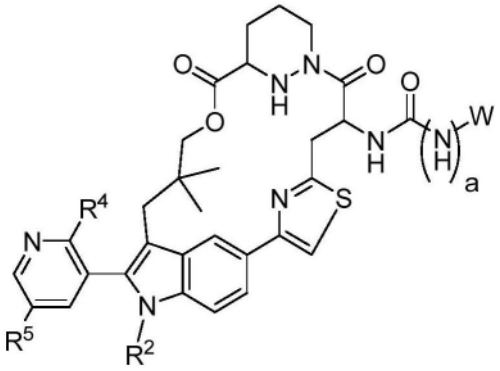
[1998] X^2为N或CH；

[1999] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基；

[2000] 每个R^3独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;并且

[2001] n为1至4的整数。

[2002] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIIa-3的结构：

[2003] 

式 DIIa-3，

[2004] 其中a为0或1；

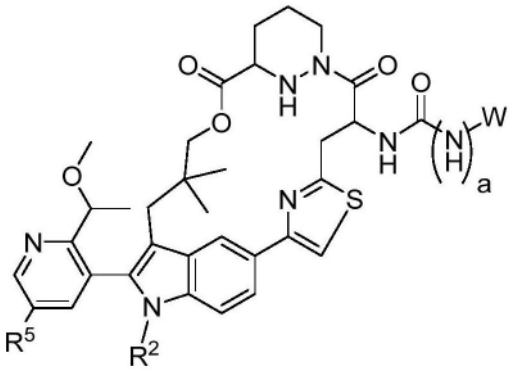
[2005] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

[2006] X^2为N或CH;

[2007] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;并且

[2008] R^4和R^5各自独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。

[2009] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIIa-4的结构:

[2010] 

式 DIIa-4,

[2011] 其中a为0或1;

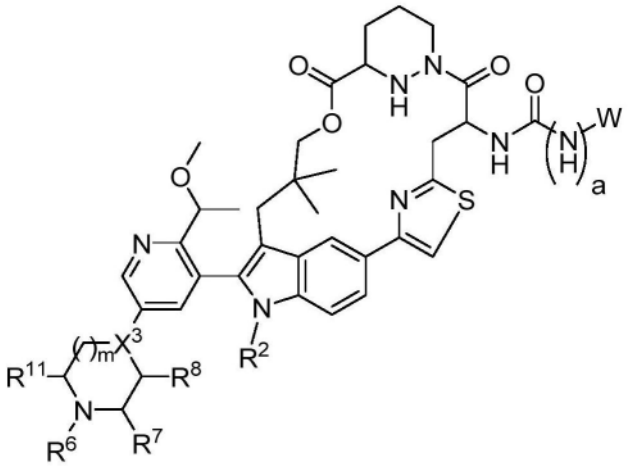
[2012] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[2013] X^2为N或CH;

[2014] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;并且

[2015] R^5为卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。

[2016] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIIa-5的结构:

[2017] 

式 DIIa-5，

[2018] 其中a为0或1；

[2019] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

[2020] X^2为N或CH；

[2021] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基；

[2022] X^3为N或CH；

[2023] m为1或2；

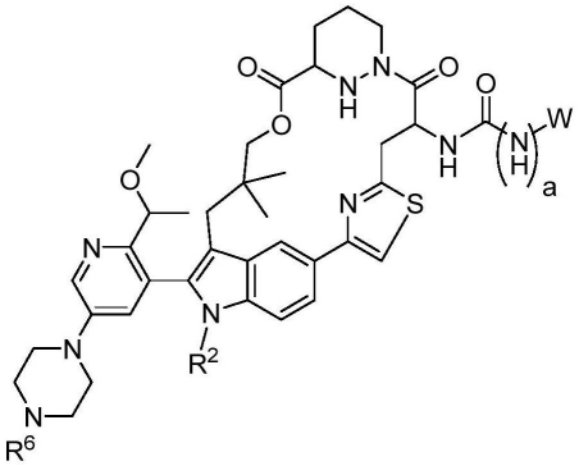
[2024] R^6、R^7、R^8和R^{11}各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；或

[2025] R^6和R^7与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基；或

[2026] R^7和R^8与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元杂环烷基；或

[2027] R^7和R^{11}与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的4元至8元杂环烷基。在一些实施方案中，X^3为N。在一些实施方案中，m为1。在一些实施方案中，R^{11}为H。在一些实施方案中，X^3为N，m为1，并且R^{11}为H。

[2028] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIIa-6的结构：

[2029] 

式 DIIa-6，

[2030] 其中a为0或1；

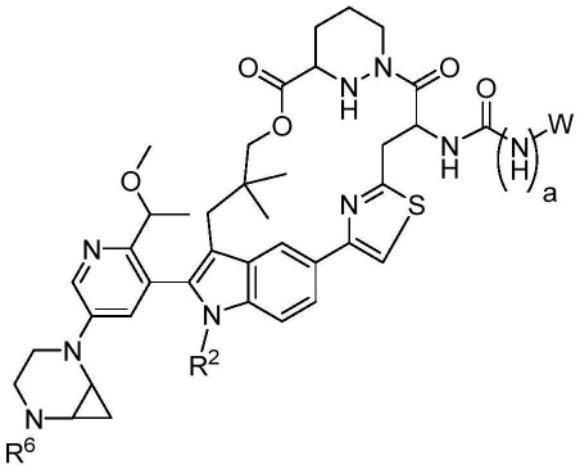
[2031] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

[2032] X^2为N或CH；

[2033] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基；并且

[2034] R^6为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。

[2035] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIIa-7的结构：

[2036] 

式 DIIa-7，

[2037] 其中a为0或1；

[2038] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代

的5元至10元杂芳基;

[2039] X^2为N或CH;

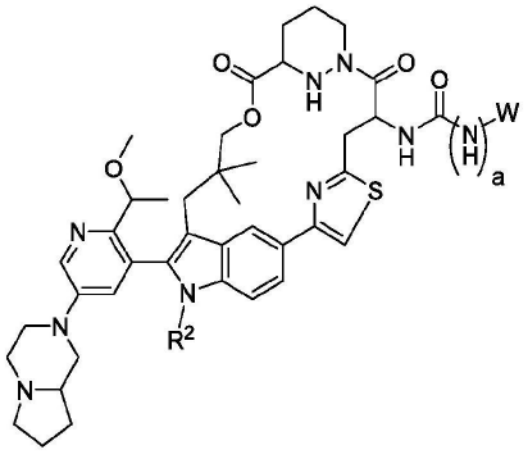
[2040] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;并且

[2041] R^6为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。

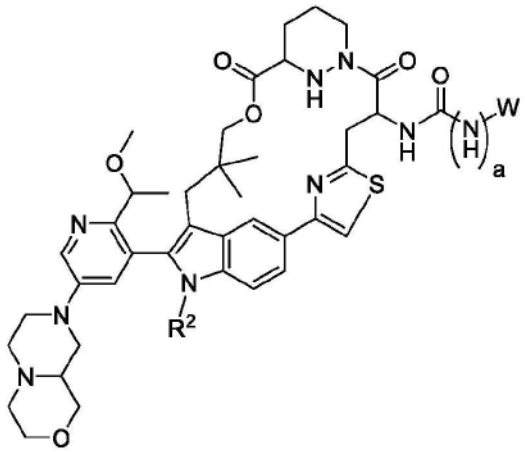
[2042] 在一些实施方案(例如式DIIa-6或DIIa-7中的任一者的一些实施方案)中,R^6为甲基。

[2043] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIIa-8或式DIIa-9的结构:

[2044]



式DIIa-8,



式DIIa-9,

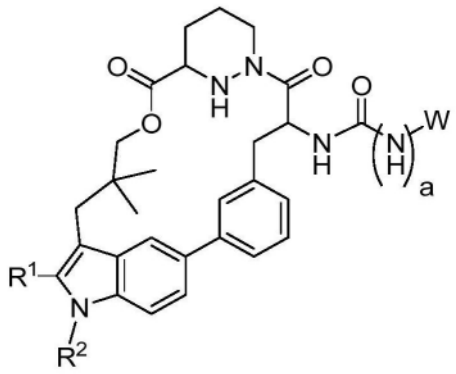
[2045] 其中a为0或1;

[2046] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[2047] X^2为N或CH;并且

[2048] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基。

[2049] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIIIa的结构:

[2050] 

式 DIIIa，

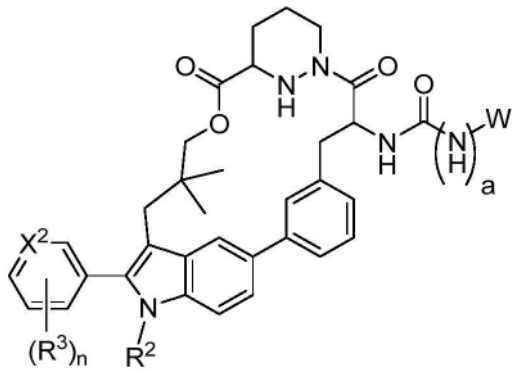
[2051] 其中a为0或1；

[2052] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

[2053] R^1为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至15元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；并且

[2054] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基或任选地被取代的5元或6元杂芳基。

[2055] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIIIa-1的结构：

[2056] 

式 DIIIa-1，

[2057] 其中a为0或1；

[2058] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

[2059] X^2为N或CH；

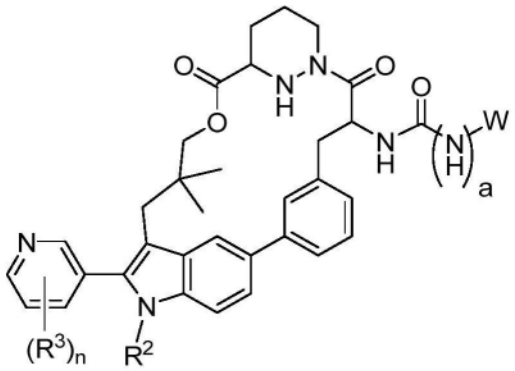
[2060] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被

取代的6元芳基或任选地被取代的5元或6元杂芳基;

[2061] 每个R^3独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;并且

[2062] n为1至4的整数。

[2063] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIIIa-2的结构:

[2064] 

式 DIIIa-2,

[2065] 其中a为0或1;

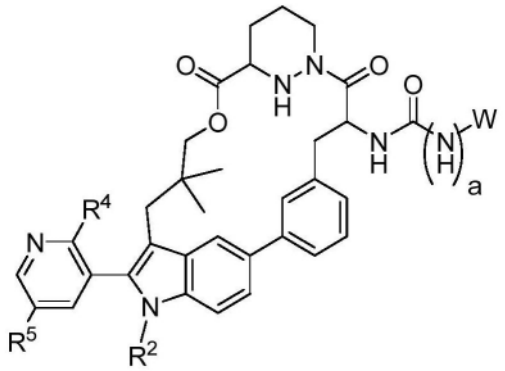
[2066] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[2067] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基或任选地被取代的5元或6元杂芳基;

[2068] 每个R^3独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;并且

[2069] n为1至4的整数。

[2070] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIIIa-3的结构:

[2071] 

式 DIIIa-3，

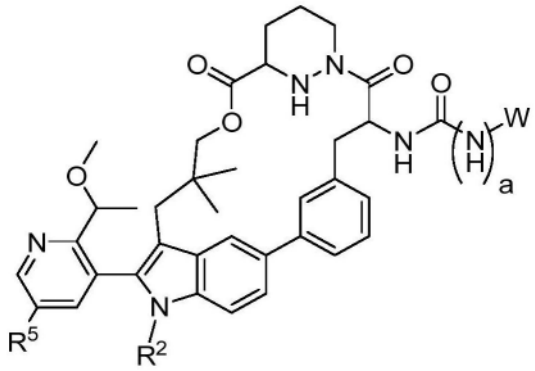
[2072] 其中a为0或1；

[2073] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

[2074] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基或任选地被取代的5元或6元杂芳基；

[2075] R^4和R^5各自独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。

[2076] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIIIa-4的结构：

[2077] 

式 DIIIa-4，

[2078] 其中a为0或1；

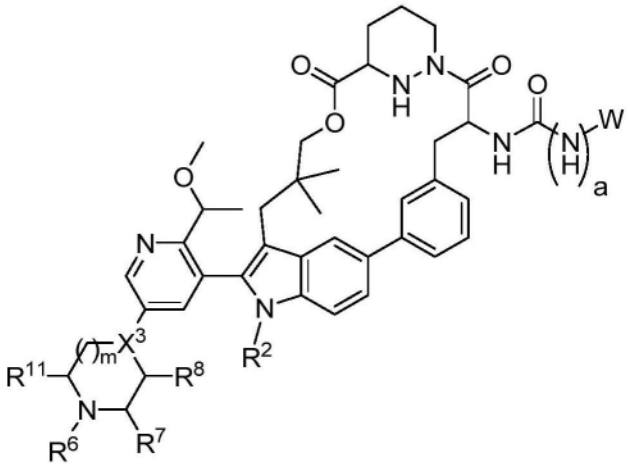
[2079] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

[2080] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的

C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基或任选地被取代的5元或6元杂芳基;并且

[2081] R^5为卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。

[2082] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIIIa-5的结构:

[2083] 

式 DIIIa-5,

[2084] 其中a为0或1;

[2085] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[2086] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基或任选地被取代的5元或6元杂芳基;

[2087] X^3为N或CH;

[2088] m为1或2;

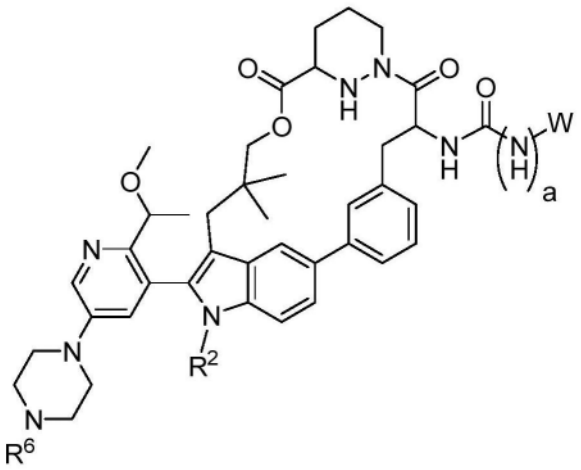
[2089] R^6、R^7、R^8和R^{11}各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;或

[2090] R^6和R^7与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基;或

[2091] R^7和R^8与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元杂环烷基;或

[2092] R^7和R^{11}与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的4元至8元杂环烷基。在一些实施方案中,X^3为N。在一些实施方案中,m为1。在一些实施方案中,R^{11}为氢。在一些实施方案中,X^3为N,m为1,并且R^{11}为H。

[2093] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIIIa-6的结构:

[2094] 

式 DIIIa-6,

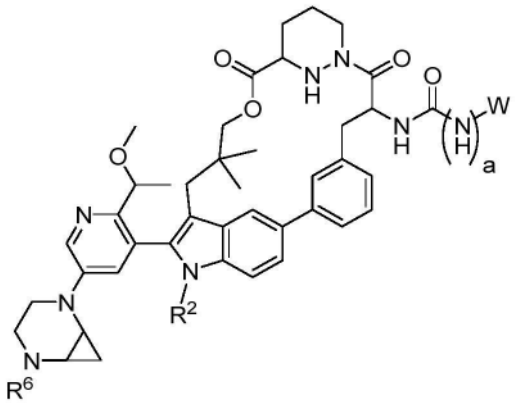
[2095] 其中a为0或1;

[2096] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[2097] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基或任选地被取代的5元或6元杂芳基;并且

[2098] R^6为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。

[2099] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIIIa-7的结构:

[2100] 

式 DIIIa-7,

[2101] 其中a为0或1;

[2102] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环

烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

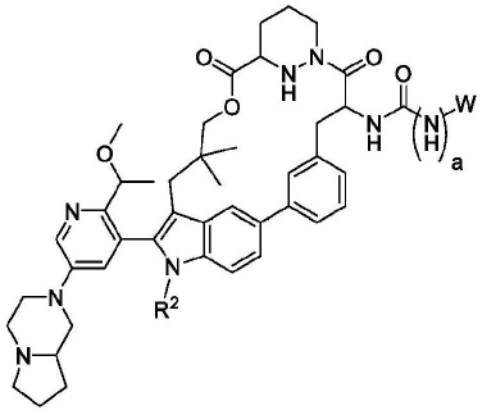
[2103] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基或任选地被取代的5元或6元杂芳基；并且

[2104] R^6为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。

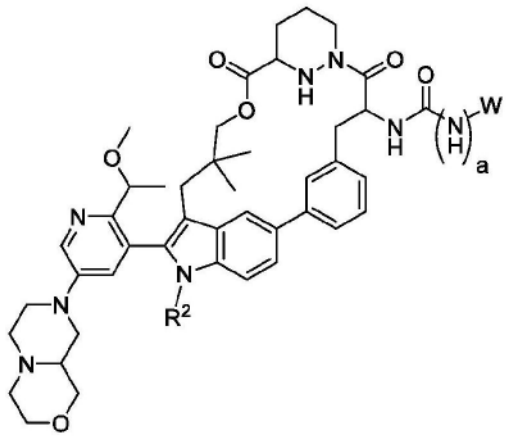
[2105] 在一些实施方案(例如式DIIIa-6或DIIIa-7中的任一者的一些实施方案)中，R^6为甲基。

[2106] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIIIa-8或式DIIIa-9的结构：

[2107]



式DIIIa-8,



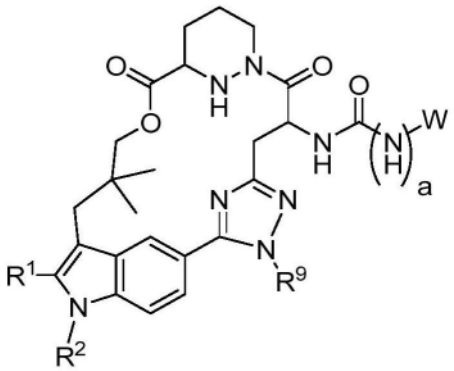
式DIIIa-9,

[2108] 其中a为0或1；

[2109] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；并且

[2110] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基或任选地被取代的5元或6元杂芳基。

[2111] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIVa的结构：

[2112] 

式 DIVa，

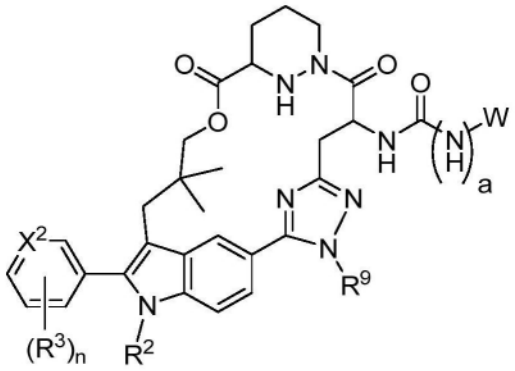
[2113] 其中a为0或1；

[2114] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

[2115] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基或任选地被取代的5元或6元杂芳基；并且

[2116] a为0或1。

[2117] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIVa-1的结构：

[2118] 

式 DIVa-1，

[2119] 其中a为0或1；

[2120] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

[2121] X^2为N或CH；

[2122] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基；

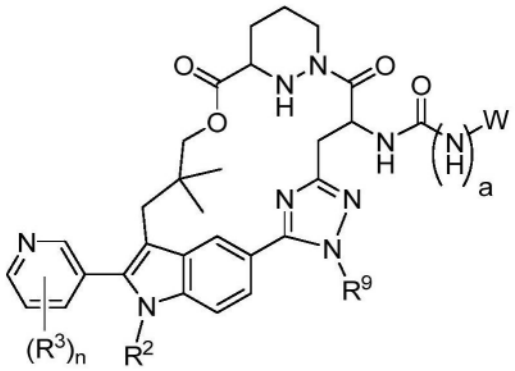
[2123] 每个R^3独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷

基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[2124] R^9为H或C_1-C_6烷基;并且

[2125] n为1至4的整数。

[2126] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIVa-2的结构:

[2127] 

式 DIVa-2,

[2128] 其中a为0或1;

[2129] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

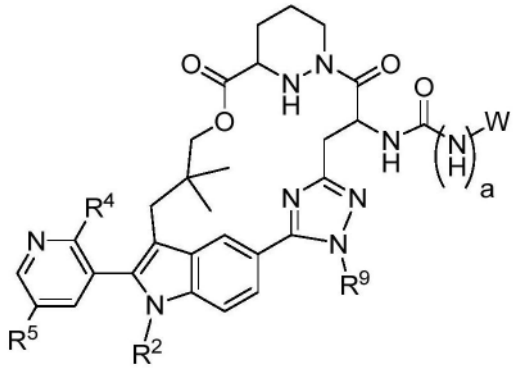
[2130] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;

[2131] 每个R^3独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[2132] R^9为H或C_1-C_6烷基;并且

[2133] n为1至4的整数。

[2134] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIVa-3的结构:

[2135] 

式 DIVa-3，

[2136] 其中a为0或1；

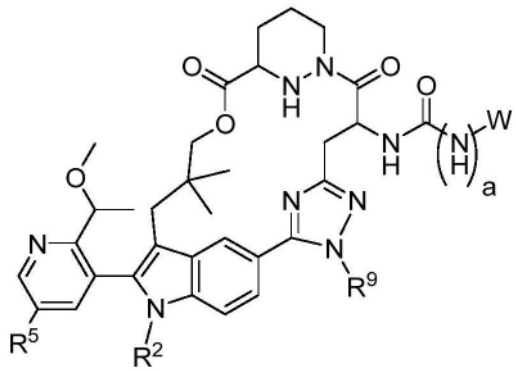
[2137] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

[2138] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基；

[2139] R^9为H或C_1-C_6烷基；并且

[2140] R^4和R^5各自独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。

[2141] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIVa-4的结构：

[2142] 

式 DIVa-4，

[2143] 其中a为0或1；

[2144] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

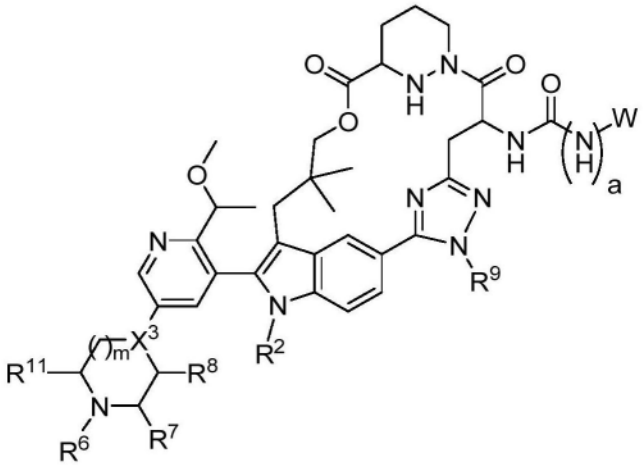
[2145] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的

C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基；

[2146] R^9为H或C_1-C_6烷基；并且

[2147] R^5为卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。

[2148] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIVa-5的结构：

[2149] 

式 DIVa-5,

[2150] 其中a为0或1；

[2151] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；

[2152] X^3为N或CH；

[2153] m为1或2；

[2154] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基；

[2155] R^9为H或C_1-C_6烷基；

[2156] R^6、R^7、R^8和R^{11}各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；或

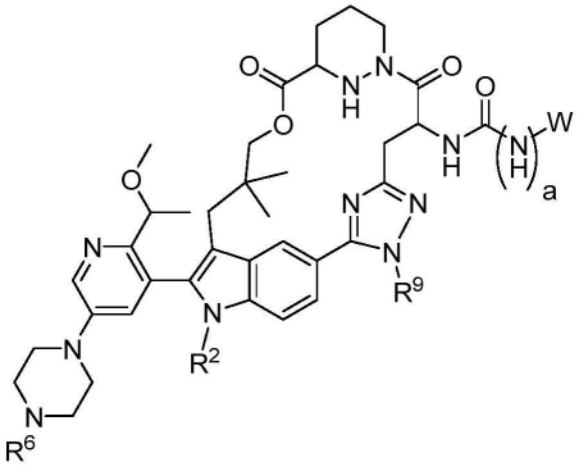
[2157] R^6和R^7与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基；或

[2158] R^7和R^8与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元杂环烷基；或

[2159] R^7和R^{11}与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的4元至8元杂环烷基。在一些实施方案中,X^3为N。在一些实施方案中,m为1。在一些实施方案中,R^{11}为氢。在一些实施方案

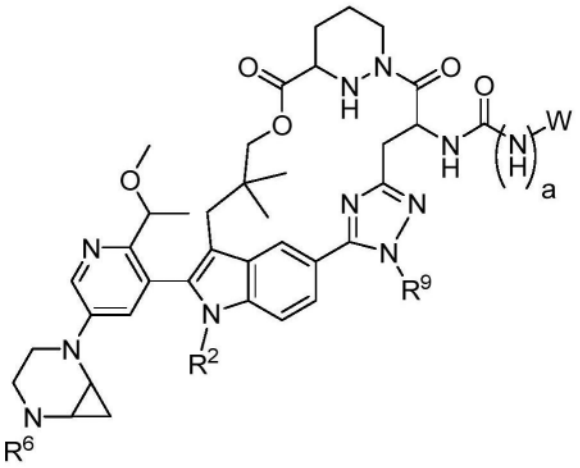
中,X^3为N,m为1,并且R^{11}为H。

[2160] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIVa-6的结构:

[2161] 

式 DIVa-6,

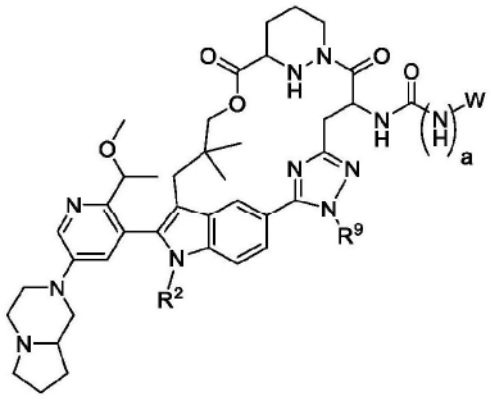
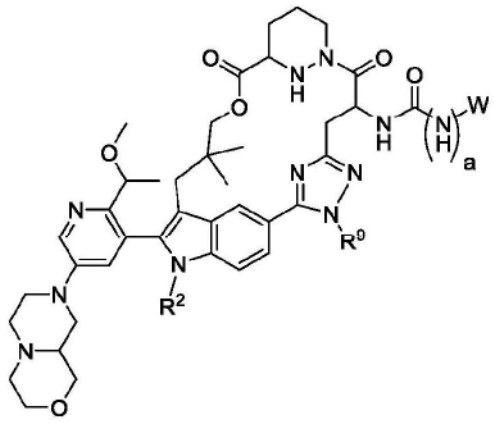
[2162] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIVa-7的结构:

[2163] 

式 DIVa-7。

[2164] 在一些实施方案(例如式DIVa-6或DIVa-7中的任一者的一些实施方案)中,R^6为甲基。

[2165] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIVa-8或式DIVa-9的结构:

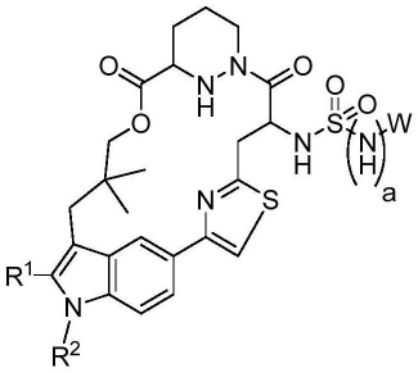
[2166]  

式DIVa-8, 式DIVa-9。

[2167] 在一些实施方案(例如式DIVa、DIVa-1、DIVa-2、DIVa-3、DIVa-4、DIVa-5、DIVa-6、DIVa-7、DIVa-8或DIVa-9中的任一者的一些实施方案)中,R^9为甲基。

[2168] 在一些实施方案中,Y为-NHS(O)$_2$-或-NHS(O)$_2$NH-。

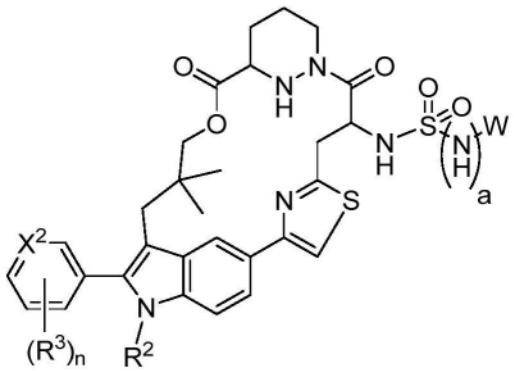
[2169] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVa的结构:

[2170] 

式DVa,

[2171] 其中a为0或1。

[2172] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVa-1的结构:

[2173] 

式DVa-1,

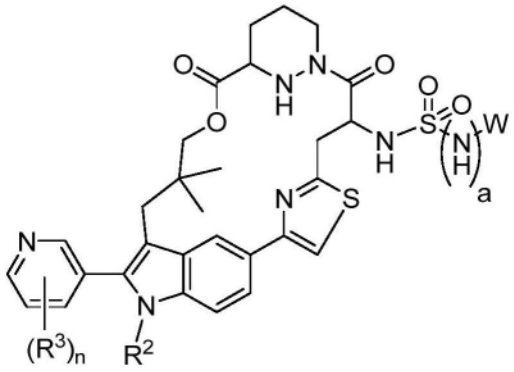
[2174] 其中X^2为N或CH;

[2175] 每个R^3独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、

任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;并且

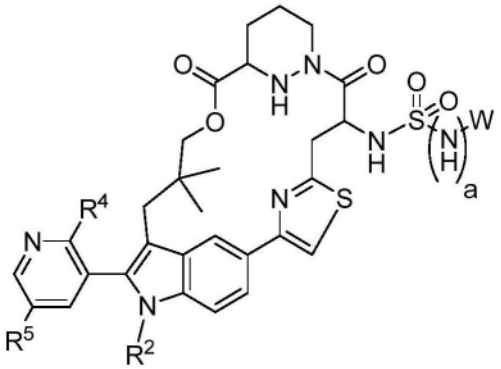
[2176] n为1至4的整数。

[2177] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVa-2的结构:

[2178] 

式 DVa-2。

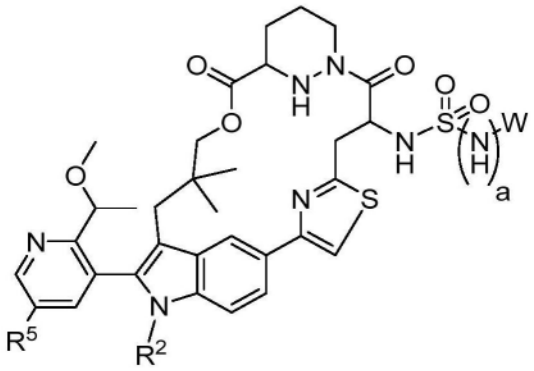
[2179] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVa-3的结构:

[2180] 

式 DVa-3,

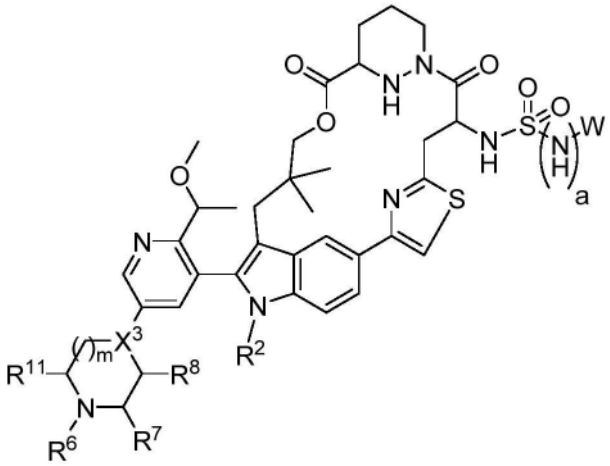
[2181] 其中R^4和R^5各自独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。

[2182] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVa-4的结构:

[2183] 

式 DVa-4。

[2184] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVa-5的结构:

[2185] 

式 DVa-5,

[2186] 其中X^3为N或CH;

[2187] m为1或2;

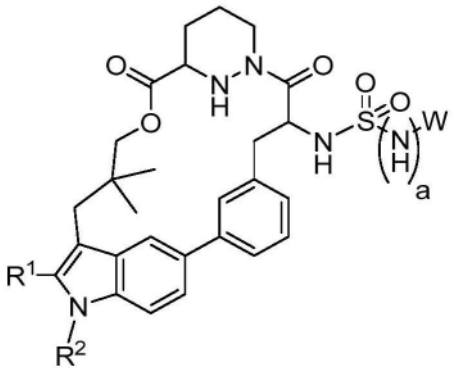
[2188] R^6、R^7、R^8和R^{11}各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;或

[2189] R^6和R^7与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基;或

[2190] R^7和R^8与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元杂环烷基;或

[2191] R^7和R^{11}与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的4元至8元杂环烷基。在一些实施方案中,X^3为N。在一些实施方案中,m为1。在一些实施方案中,R^{11}为氢。在一些实施方案中,X^3为N,m为1,并且R^{11}为H。

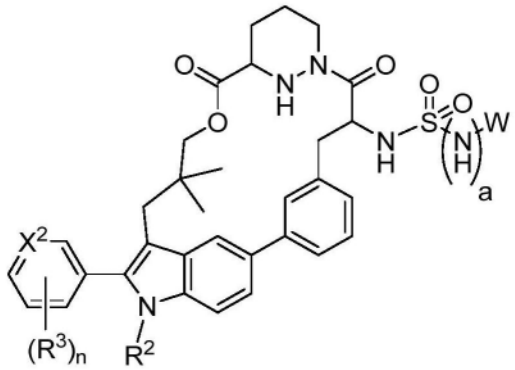
[2192] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVIa的结构:

[2193] 

式 DVIa,

[2194] 其中a为0或1。

[2195] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVIa-1的结构:

[2196] 

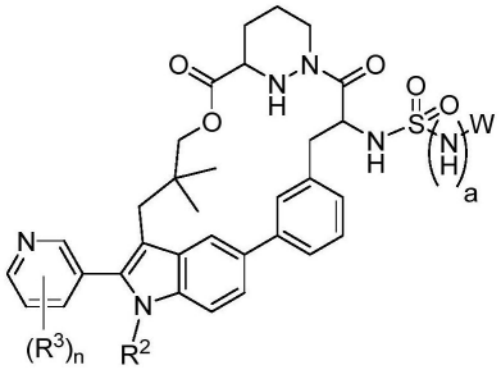
式 DVIa-1,

[2197] 其中X^2为N或CH;

[2198] 每个R^3独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;并且

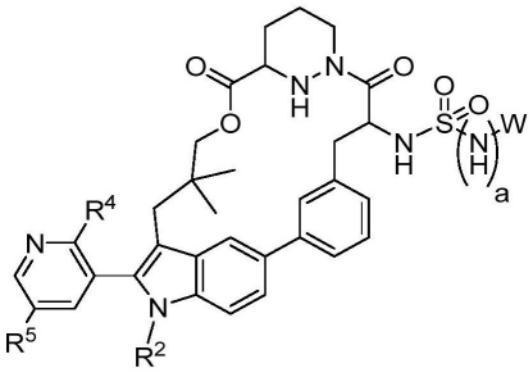
[2199] n为1至4的整数。

[2200] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVIa-2的结构:

[2201] 

式 DVIa-2。

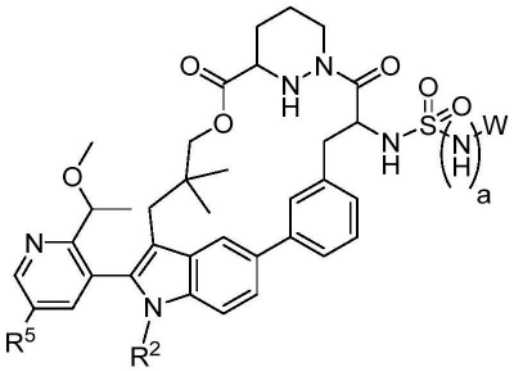
[2202] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVIa-3的结构:

[2203] 

式 DVIa-3,

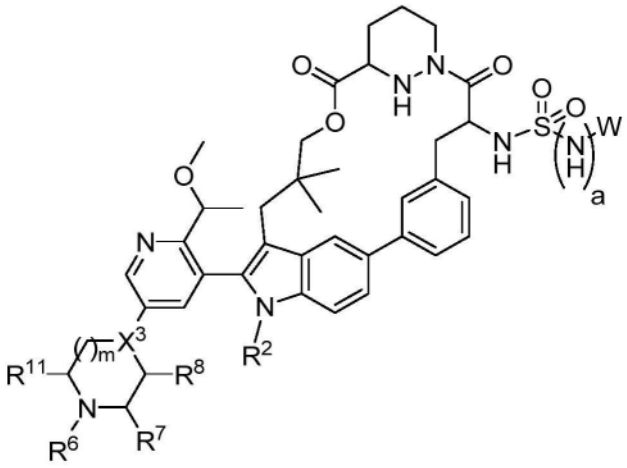
[2204] 其中R^4和R^5各自独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。

[2205] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVIa-4的结构:

[2206] 

式 DVIa-4。

[2207] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVIa-5的结构:

[2208] 

式 DVIa-5，

[2209] 其中X^3为N或CH；

[2210] m为1或2；

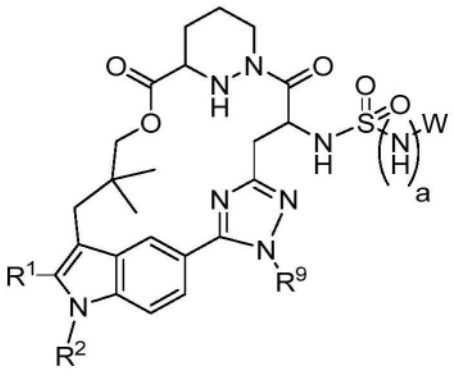
[2211] R^6、R^7、R^8和R^{11}各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；或

[2212] R^6和R^7与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基；或

[2213] R^7和R^8与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元杂环烷基；或

[2214] R^7和R^{11}与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的4元至8元杂环烷基。在一些实施方案中，X^3为N。在一些实施方案中，m为1。在一些实施方案中，R^{11}为氢。在一些实施方案中，X^3为N，m为1，并且R^{11}为H。

[2215] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVIIa的结构：

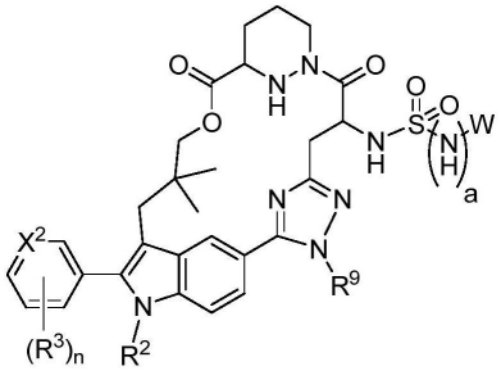
[2216] 

式 DVIIa，

[2217] 其中R^9为H或C_1-C_6烷基；并且

[2218] a为0或1。

[2219] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVIIa-1的结构：

[2220] 

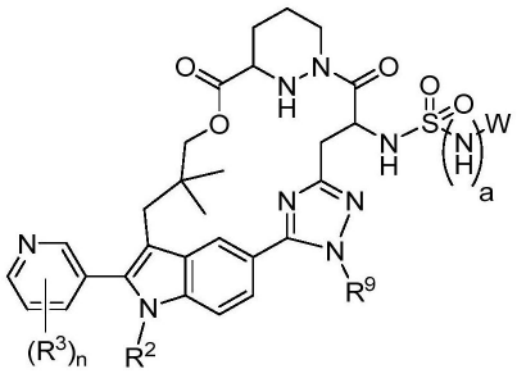
式 DVIIa-1，

[2221] 其中X^2为N或CH；

[2222] 每个R^3独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；并且

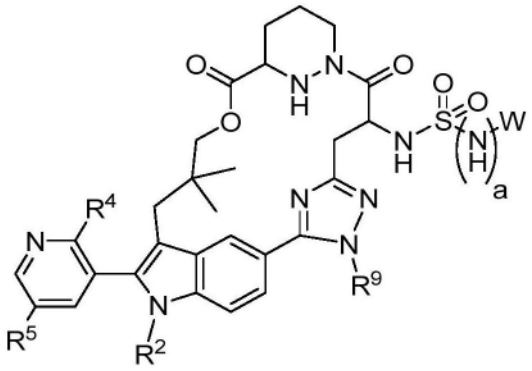
[2223] n为1至4的整数。

[2224] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVIIa-2的结构：

[2225] 

式 DVIIa-2。

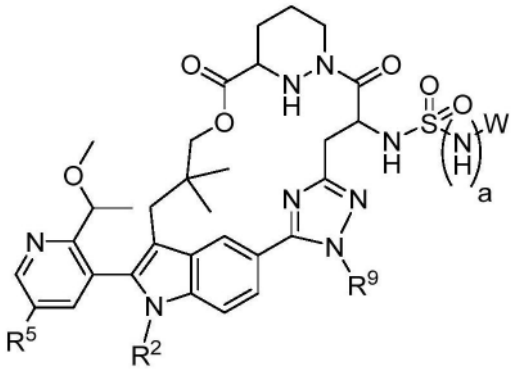
[2226] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVIIa-3的结构：

[2227] 

式 DVIIa-3，

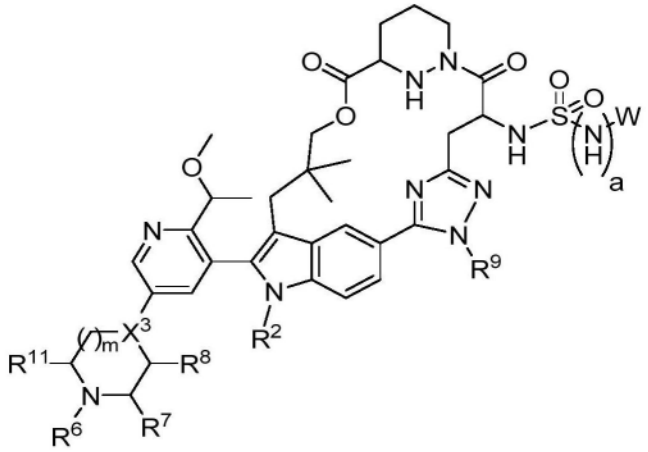
[2228] 其中R^4和R^5各自独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。

[2229] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVIIa-4的结构：

[2230] 

式 DVIIa-4。

[2231] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVIIa-5的结构：

[2232] 

式 DVIIa-5，

[2233] 其中X^3为N或CH；

[2234] m为1或2；

[2235] R^6、R^7、R^8和R^{11}各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；或

[2236] R^6和R^7与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基；或

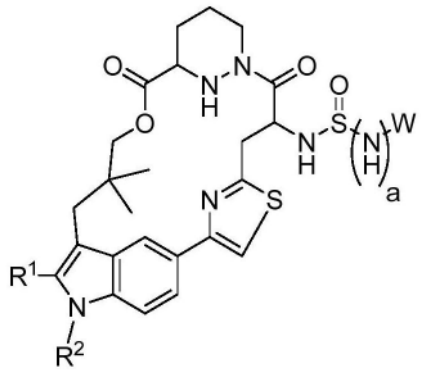
[2237] R^7和R^8与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元杂环烷基；或

[2238] R^7和R^{11}与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的4元至8元杂环烷基。在一些实施方案中，X^3为N。在一些实施方案中，m为1。在一些实施方案中，R^{11}为氢。在一些实施方案中，X^3为N，m为1，并且R^{11}为H。

[2239] 在一些实施方案(例如式DVIIa、DVIIa-1、DVIIa-2、DVIIa-3、DVIIa-4或DVIIa-5中的任一者的一些实施方案)中，R^9为甲基。

[2240] 在一些实施方案中，Y为-NHS(O)-或-NHS(O)NH-。

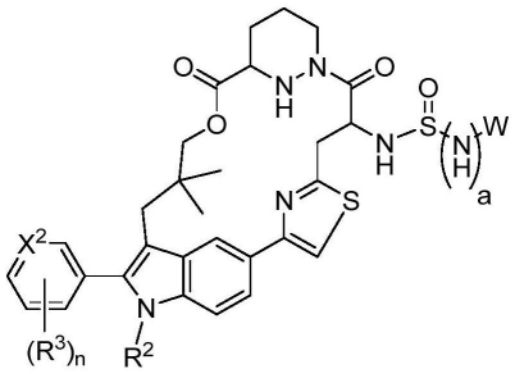
[2241] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVIIIa的结构：

[2242] 

式 DVIIIa，

[2243] 其中a为0或1。

[2244] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式VIIIa-1的结构:

[2245] 

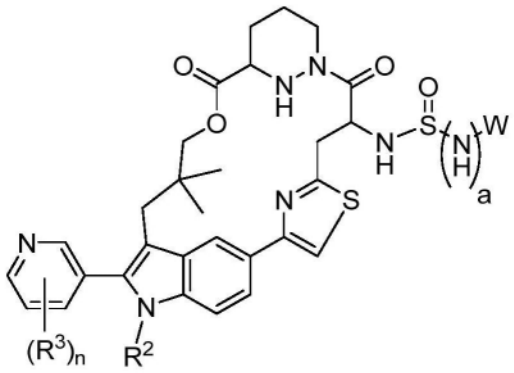
式DVIIIa-1,

[2246] 其中X^2为N或CH;

[2247] 每个R^3独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;并且

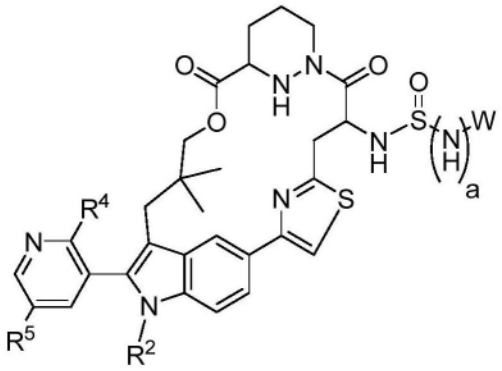
[2248] n为1至4的整数。

[2249] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVIIIa-2的结构:

[2250] 

式DVIIIa-2。

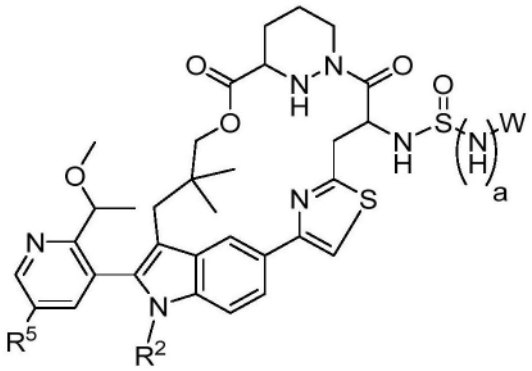
[2251] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVIIIa-3的结构:

[2252] 

式 DVIIIa-3，

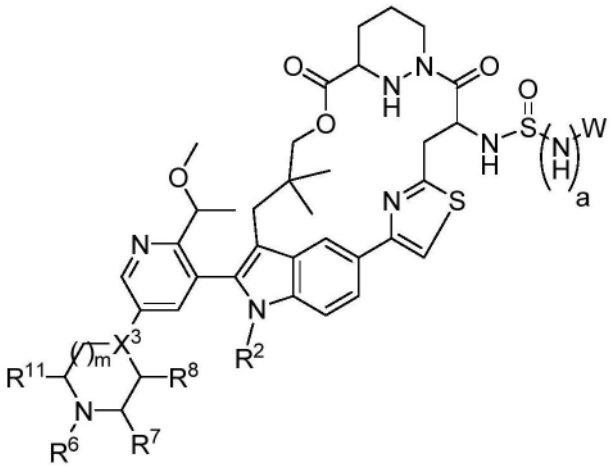
[2253] 其中R^4和R^5各自独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。

[2254] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVIIIa-4的结构：

[2255] 

式 DVIIIa-4。

[2256] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DVIIIa-5的结构：

[2257] 

式 DVIIIa-5，

[2258] 其中X^3为N或CH；

[2259] m为1或2；

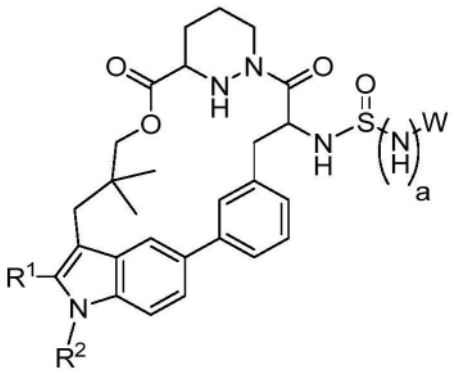
[2260] R^6、R^7、R^8和R^{11}各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；或

[2261] R^6和R^7与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基；或

[2262] R^7和R^8与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元杂环烷基；或

[2263] R^7和R^{11}与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的4元至8元杂环烷基。在一些实施方案中，X^3为N。在一些实施方案中，m为1。在一些实施方案中，R^{11}为氢。在一些实施方案中，X^3为N，m为1，并且R^{11}为H。

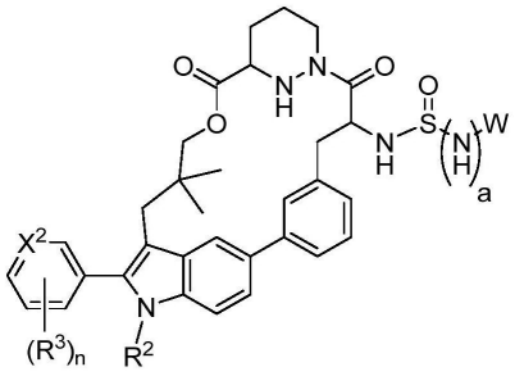
[2264] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIXa的结构：

[2265] 

式 DIXa，

[2266] 其中a为0或1。

[2267] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIXa-1的结构：

[2268] 

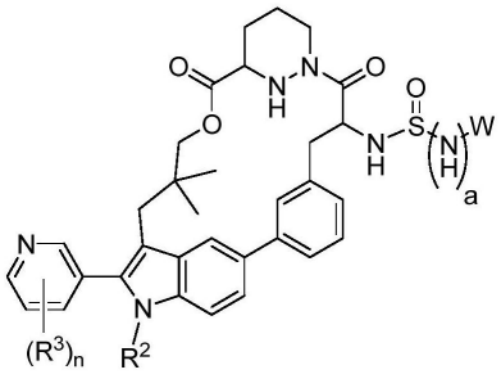
式 DIXa-1，

[2269] 其中X^2为N或CH；

[2270] 每个R^3独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；并且

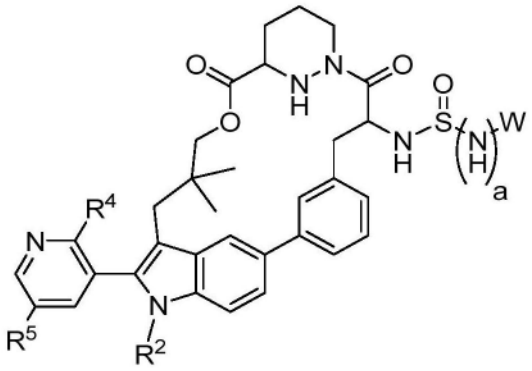
[2271] n为1至4的整数。

[2272] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIXa-2的结构：

[2273] 

式 DIXa-2。

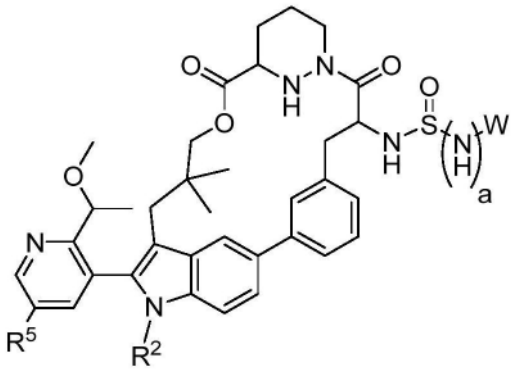
[2274] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIXa-3的结构：

[2275] 

式 DIXa-3，

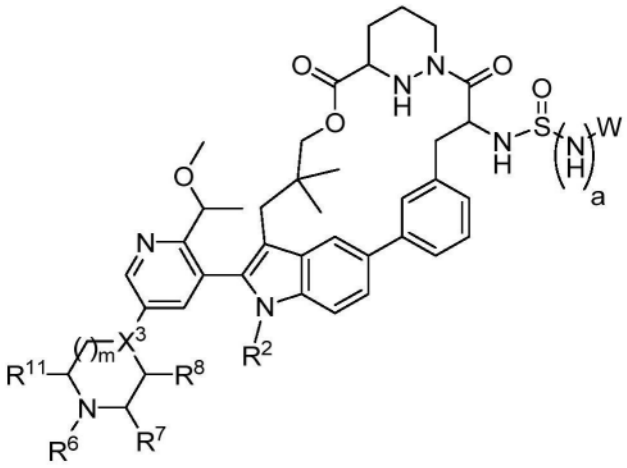
[2276] 其中R^4和R^5各自独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。

[2277] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIXa-4的结构：

[2278] 

式 DIXa-4。

[2279] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIXa-5的结构：

[2280] 

式 DIXa-5，

[2281] 其中X^3为N或CH；

[2282] m为1或2；

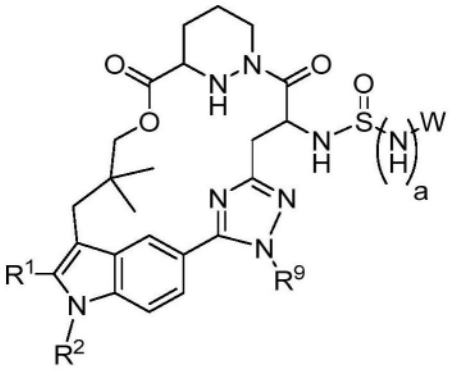
[2283] R^6、R^7、R^8和R^{11}各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；或

[2284] R^6和R^7与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基；或

[2285] R^7和R^8与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元杂环烷基；或

[2286] R^7和R^{11}与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的4元至8元杂环烷基。在一些实施方案中，X^3为N。在一些实施方案中，m为1。在一些实施方案中，R^{11}为氢。在一些实施方案中，X^3为N，m为1，并且R^{11}为H。

[2287] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DXa的结构：

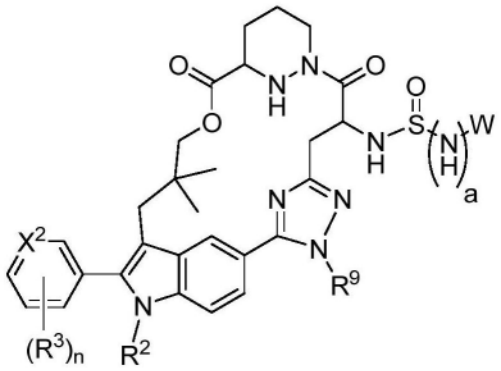
[2288] 

式 DXa，

[2289] 其中R^9为H或C_1-C_6烷基；并且

[2290] a为0或1。

[2291] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DXa-1的结构：

[2292] 

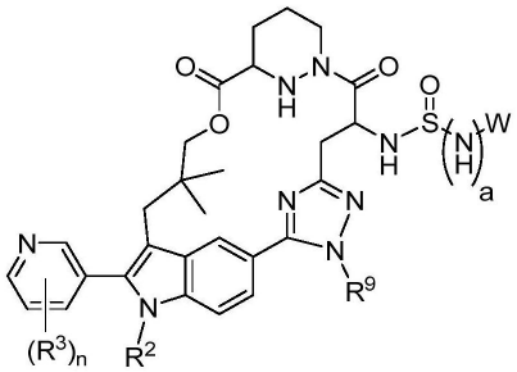
式 DXa-1，

[2293] 其中X^2为N或CH；

[2294] 每个R^3独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基；并且

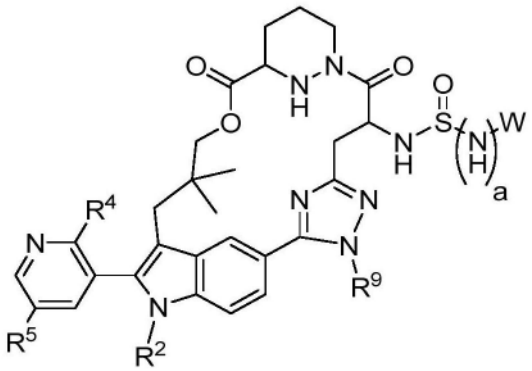
[2295] n为1至4的整数。

[2296] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DXa-2的结构：

[2297] 

式 DXa-2。

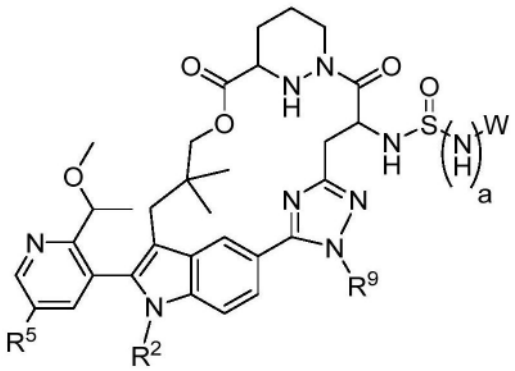
[2298] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DXa-3的结构：

[2299] 

式 DXa-3，

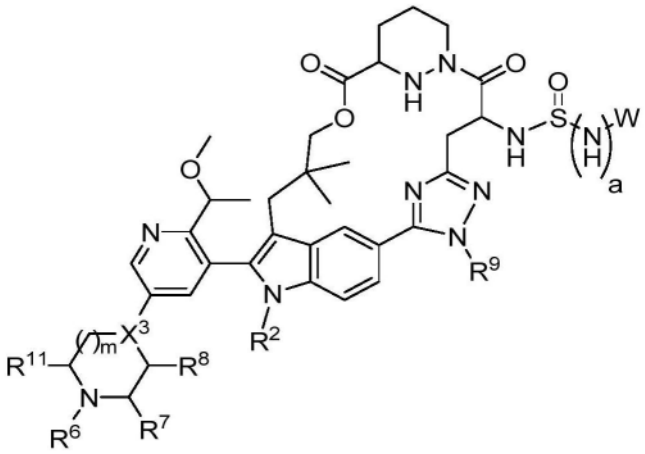
[2300] 其中R^4和R^5各自独立地选自卤素、氰基、羟基、任选地被取代的胺、任选地被取代的酰胺基、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至11元杂环烷基(例如任选地被取代的3元至6元杂环烷基)、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。

[2301] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DXa-4的结构：

[2302] 

式 DXa-4。

[2303] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DXa-5的结构：

[2304] 

式 DXa-5，

[2305] 其中X^3为N或CH;

[2306] m为1或2;

[2307] R^6、R^7、R^8和R^{11}各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;或

[2308] R^6和R^7与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基;或

[2309] R^7和R^8与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元杂环烷基;或

[2310] R^7和R^{11}与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的4元至8元杂环烷基。在一些实施方案中,X^3为N。在一些实施方案中,m为1。在一些实施方案中,R^{11}为氢。在一些实施方案中,X^3为N,m为1,并且R^{11}为H。

[2311] 在一些实施方案(例如式DXa、DXa-1、DXa-2、DXa-3、DXa-4或DXa-5中的任一者的一些实施方案)中,R^9为甲基。

[2312] 在式DIa或其子式的一些实施方案中,a为0。在式DIa或其子式的一些实施方案中,a为0。

[2313] 在式DIa或其子式的一些实施方案中,R^2为任选地被取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^2选自-CH_2CH_3或-CH_2CF_3。

[2314] 在式DIa或其子式的一些实施方案中,W为C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,W为:

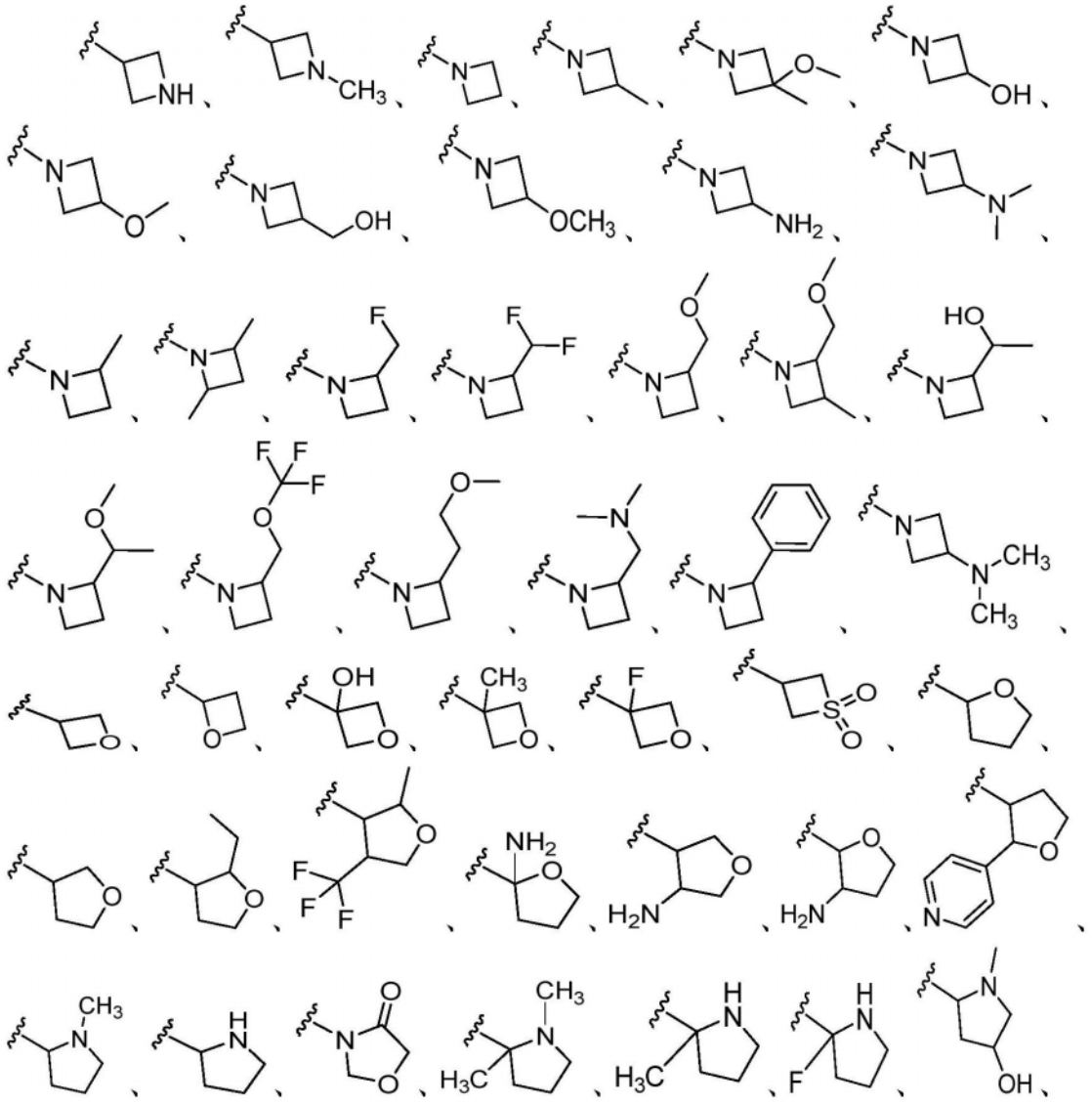
[2315] 

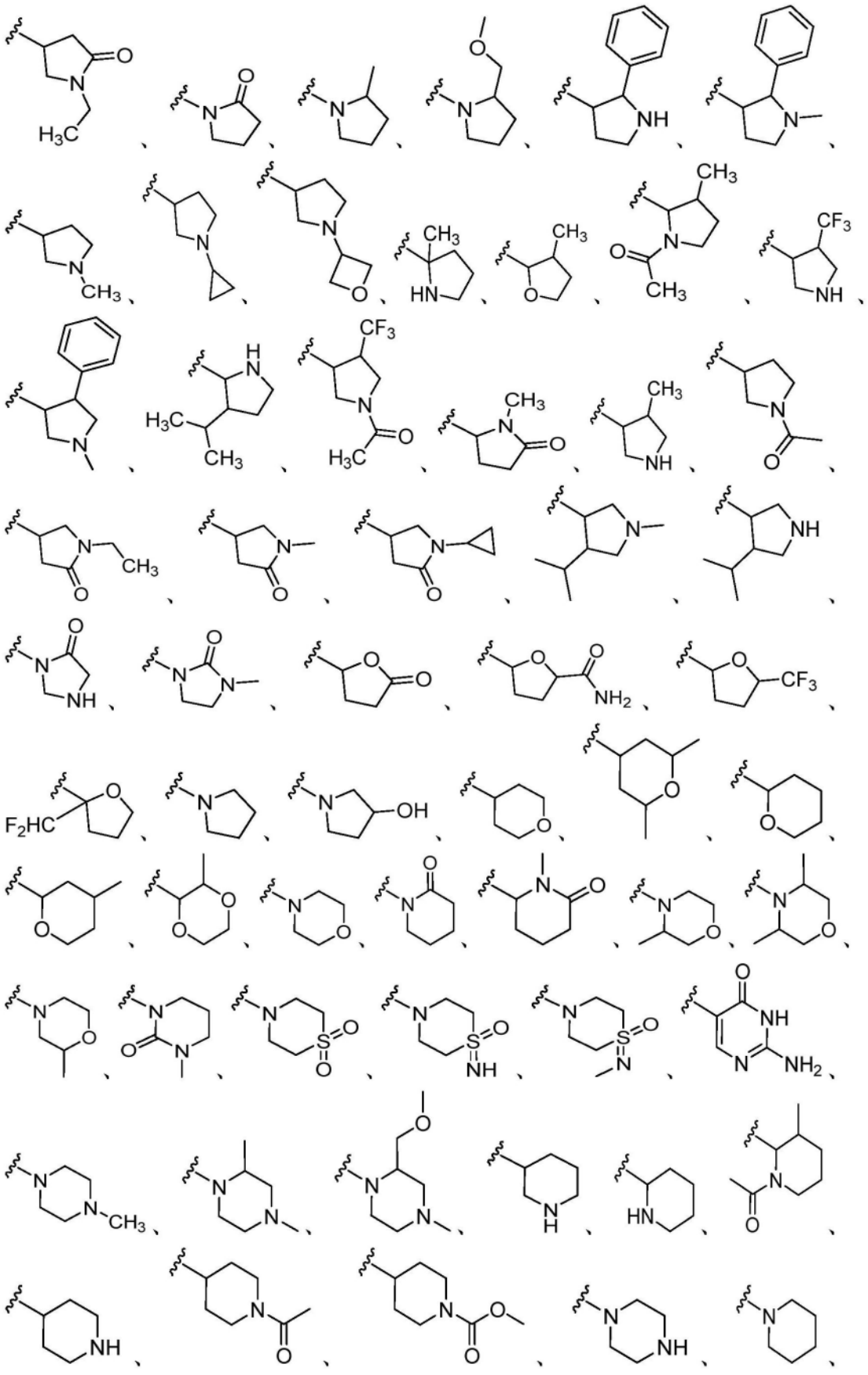
。

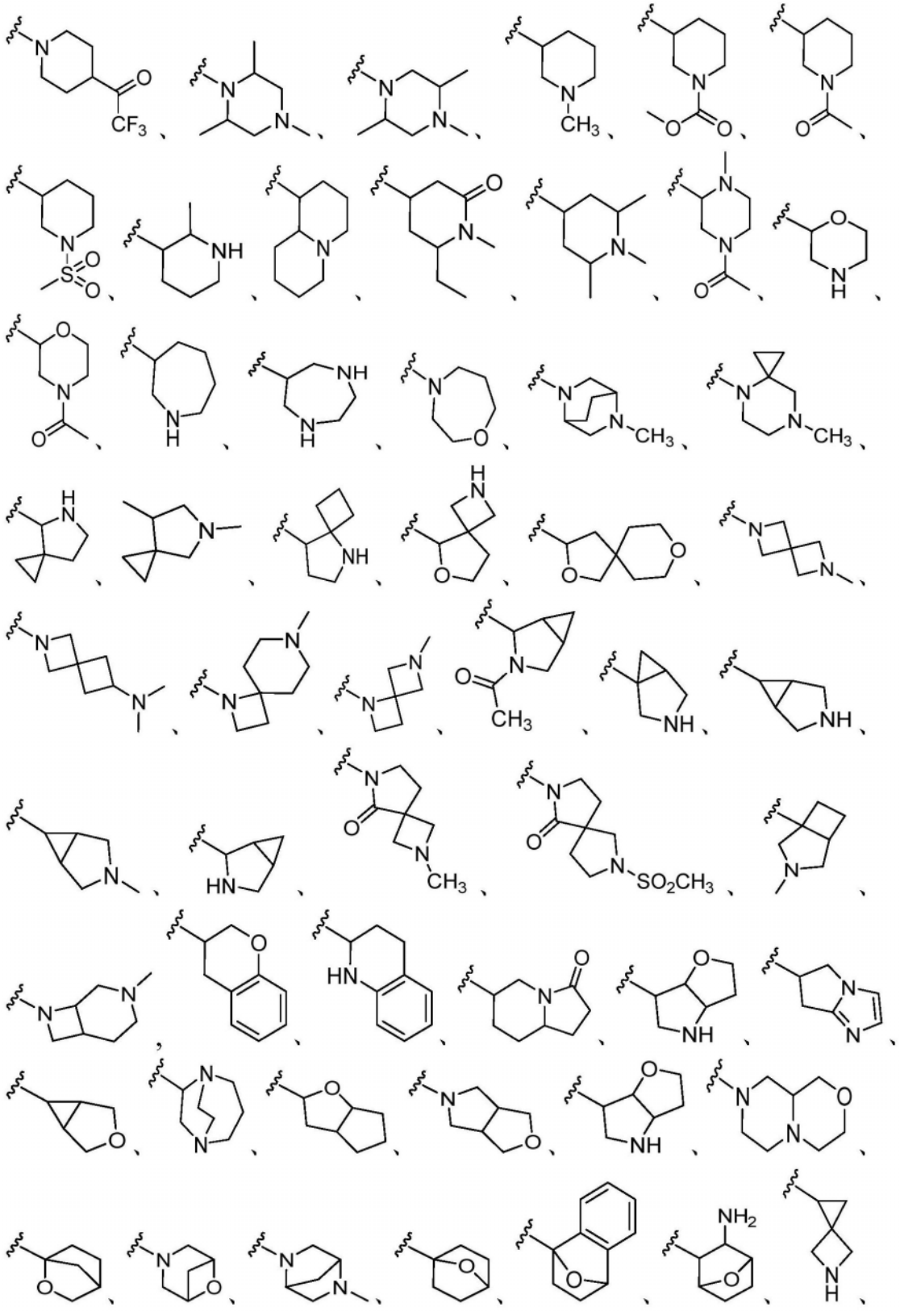
[2316] 在式DIa或其子式的一些实施方案中,W为任选地被取代的环丙基、任选地被取代的环丁基、任选地被取代的环戊基或任选地被取代的环己基、任选地被取代的哌啶、任选地被取代的哌嗪、任选地被取代的吡啶或任选地被取代的苯基。

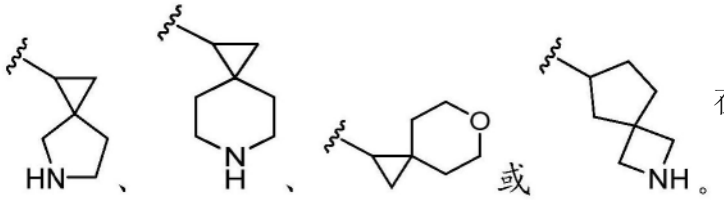
[2317] 在式DIa或其子式的一些实施方案中,W为任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基。

[2318] 在式DIa或其子式的一些实施方案中,W为任选地被取代的3元至10元杂环烷基。在一些实施方案中,W选自以下或其立体异构体:

[2319] 

[2320] 

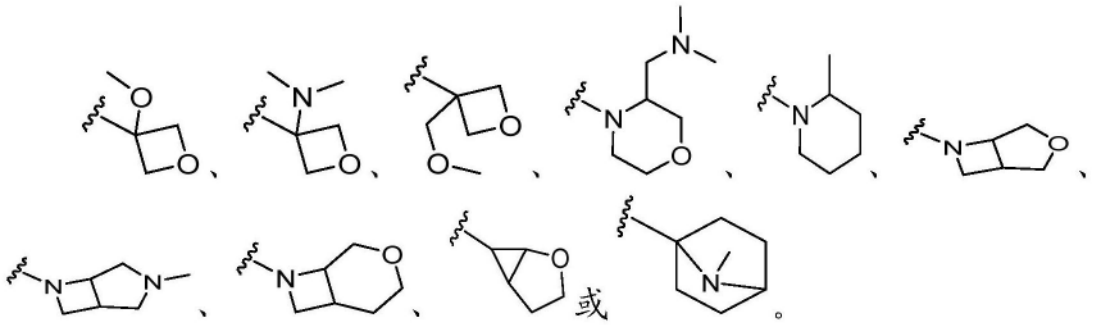
[2321] 

[2322] 
或

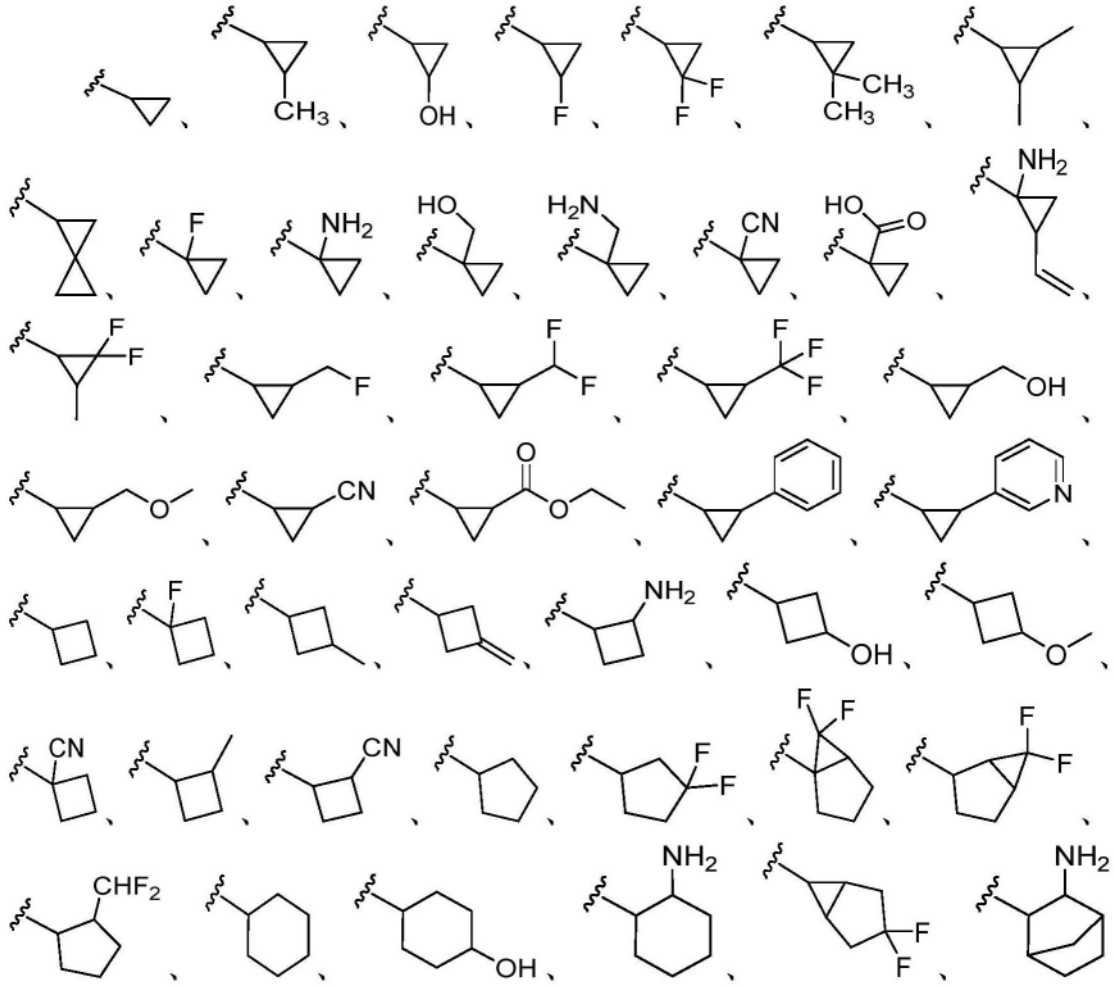
。

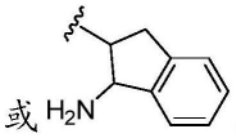
在一些实施方案中,W选自以

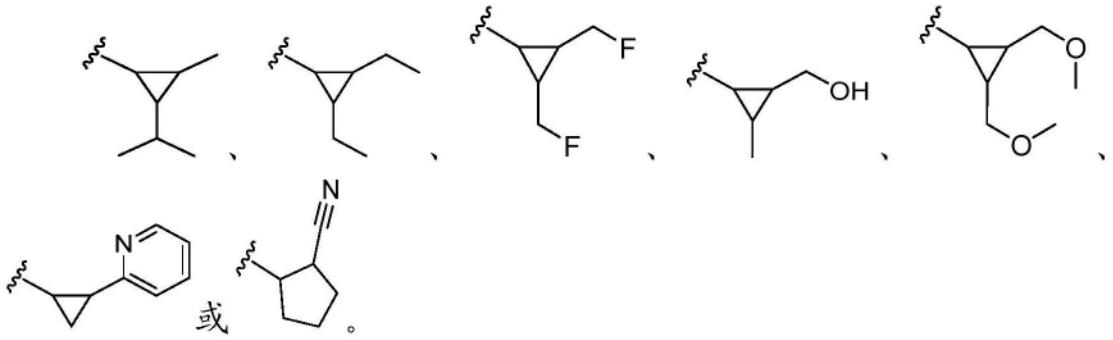
下或其立体异构体：

[2323] 

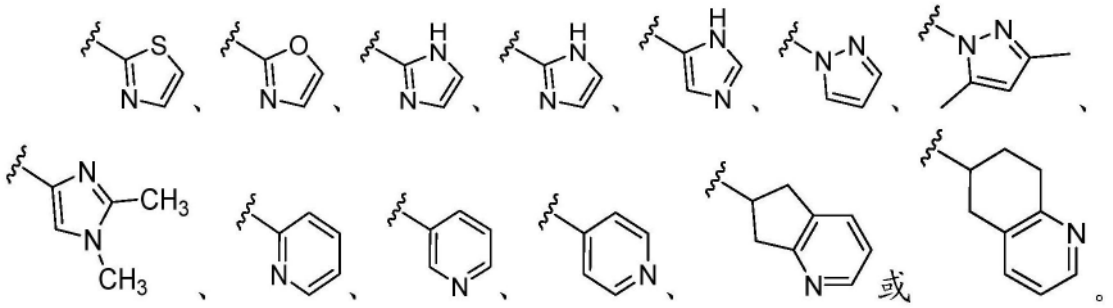
[2324] 在式DIa或其子式的一些实施方案中,W为任选地被取代的3元至10元环烷基。在一些实施方案中,W选自以下或其立体异构体：



[2325]  在一些实施方案中,W选自以下或其立体异构体：

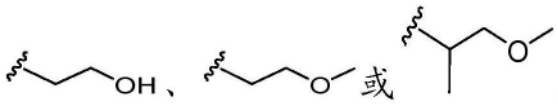
[2326] 

[2327] 在式DIa或其子式的一些实施方案中,W为任选地被取代的5元至10元杂芳基。在一些实施方案中,W选自以下或其立体异构体:

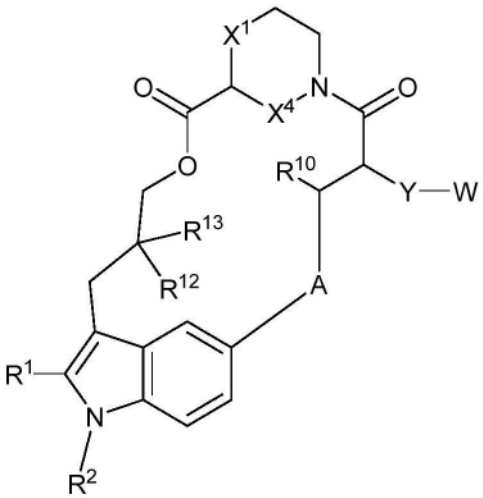
[2328] 

[2329] 在式DIa或其子式的一些实施方案中,W为任选地被取代的6元至10元芳基。在一些实施方案中,W为任选地被取代的苯基。

[2330] 在式DIa或其子式的一些实施方案中,W为任选地被取代的C_1-C_3杂烷基。在一些实施方案中,W选自以下或其立体异构体:

[2331] 

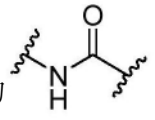
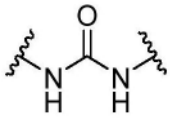
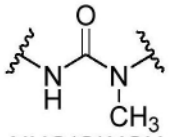
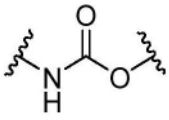
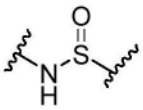
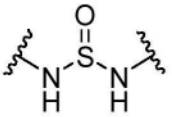
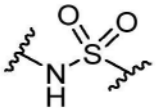
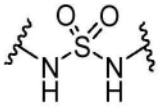
[2332] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂或其药学上可接受的盐具有式DIb的结构:

[2333] 

式 DIb

[2334] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的6元亚芳基、任选地被取代的5元至6元亚杂芳基、任选地被取代的C_2-C_4

亚烷基或任选地被取代的C_2-C_4亚烯基;

[2335] Y为  、  、  、  、  、  、  、  ;

[2336] W为氢、C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_1-C_3杂烷基、任选地被取代的3元至10元杂环烷基、任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;或W为-R^{14}C(=O)R^{15},其中R^{14}为3元至10元亚环烷基并且R^{15}选自任选地被取代的3元至10元环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[2337] X^1和X^4各自独立地为CH_2、CH(CH_3)或NH;

[2338] R^1为任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元环烯基、任选地被取代的3元至15元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的5元至10元杂芳基;

[2339] R^2为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_2-C_6烯基、任选地被取代的C_2-C_6炔基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至7元杂环烷基、任选地被取代的6元芳基、任选地被取代的5元或6元杂芳基;

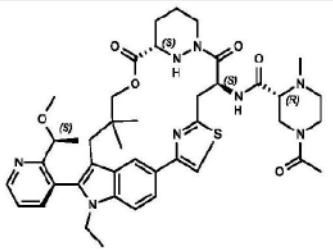
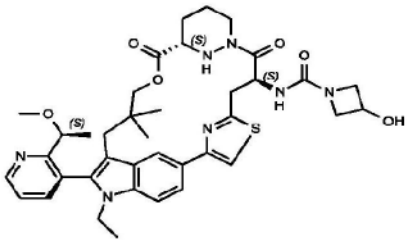
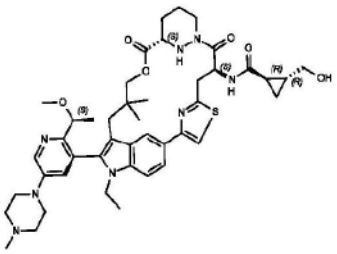
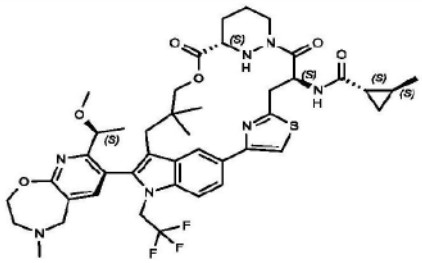
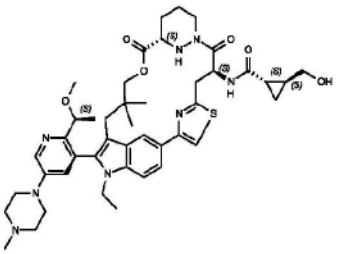
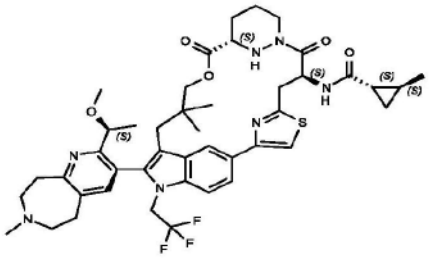
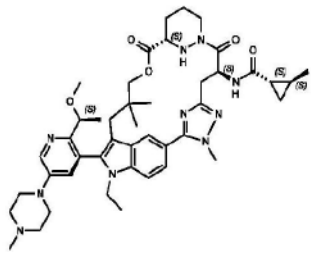
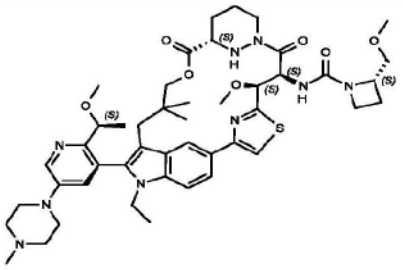
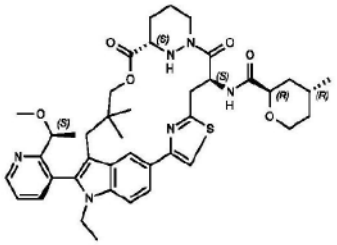
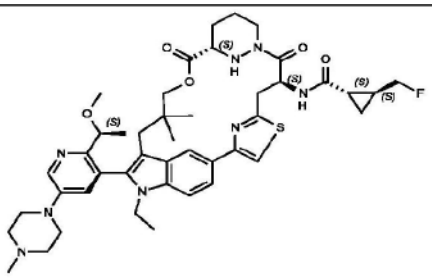
[2340] R^{10}为氢、羟基、任选地被取代的C_1-C_6烷氧基、任选地被取代的C_1-C_3烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基或任选地被取代的3元至7元杂环烷基;并且

[2341] R^{12}和R^{13}各自独立地选自F或CH_3,或R^{12}和R^{13}与它们所连接的原子组合得到3元环烷基。

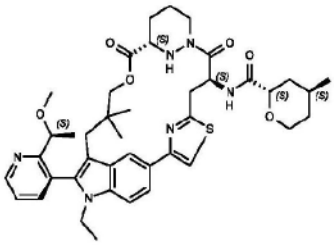
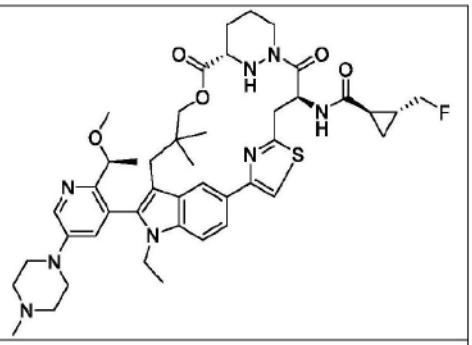
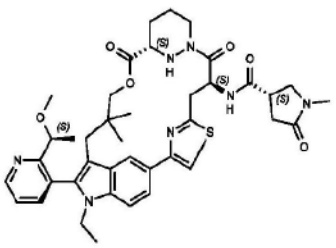
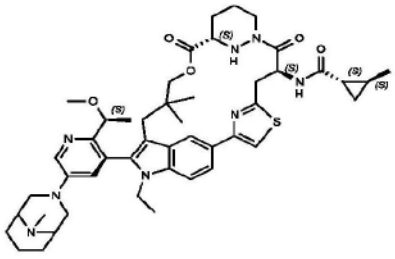
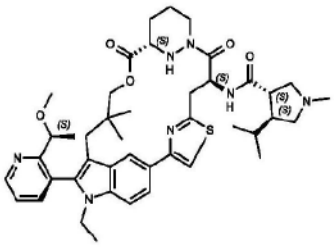
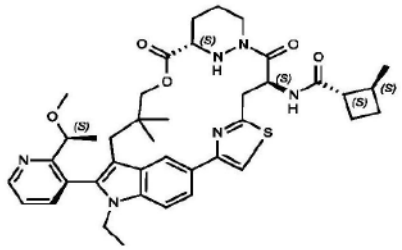
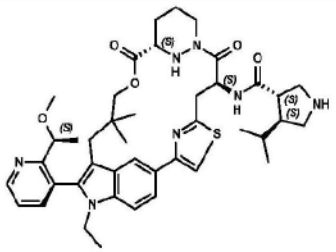
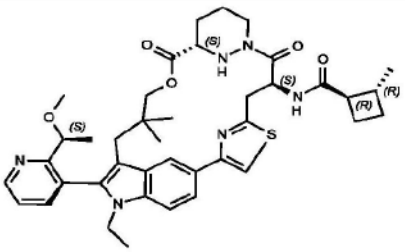
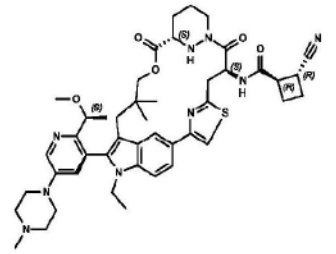
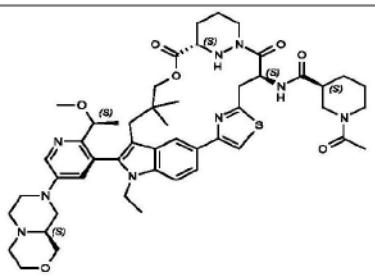
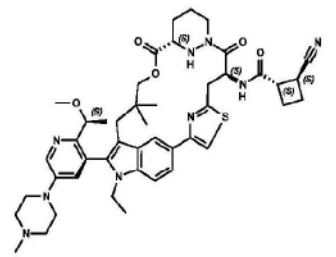
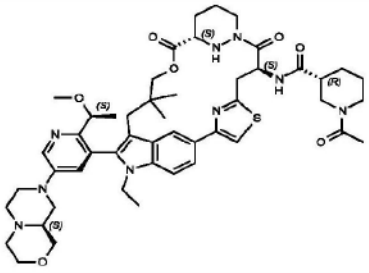
[2342] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自表D1a,或其药学上可接受的盐或立体异构体。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自表D1a,或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

[2343] 表D1a:某些本发明化合物

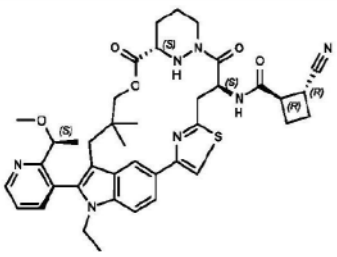
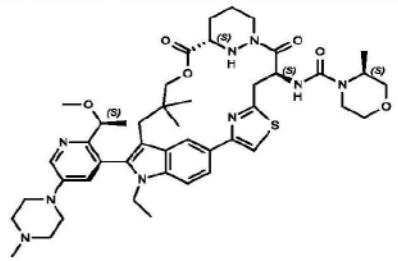
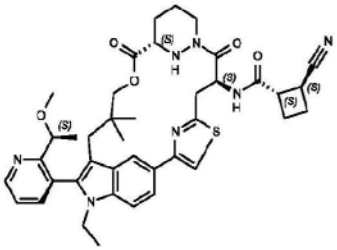
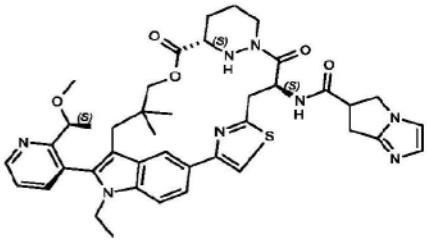
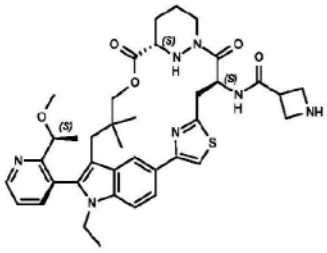
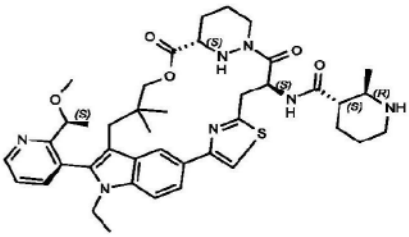
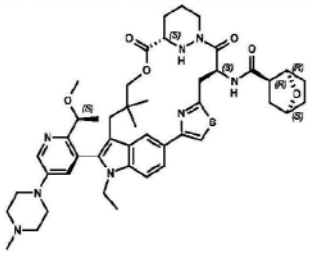
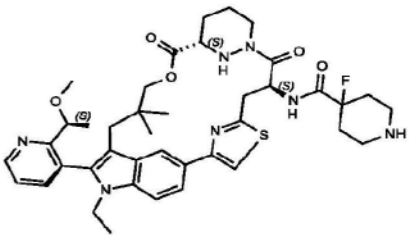
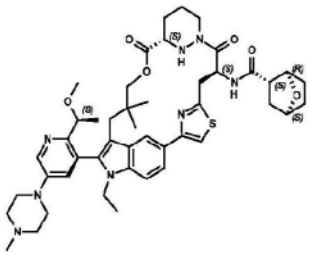
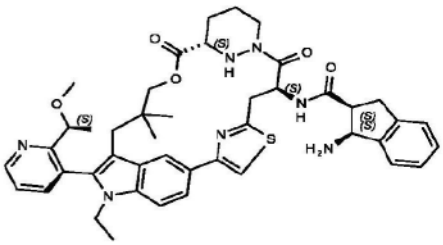
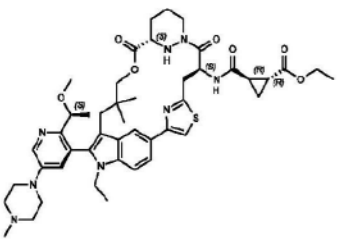
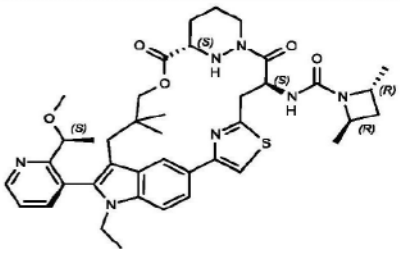
[2344]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
DA 1		DA 177	
DA 2		DA 178	
DA 3		DA 179	
DA 4		DA 180	
DA 5		DA 181	

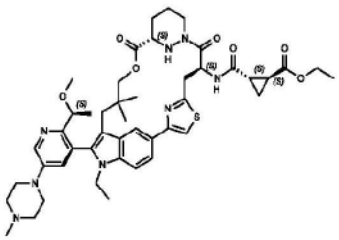
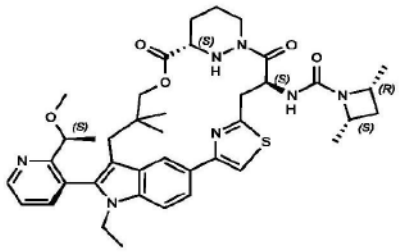
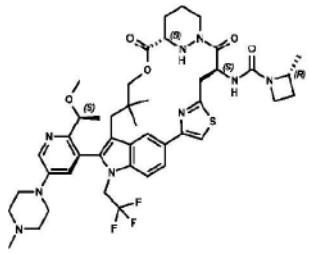
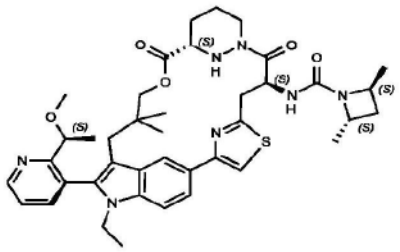
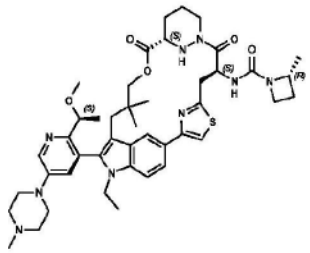
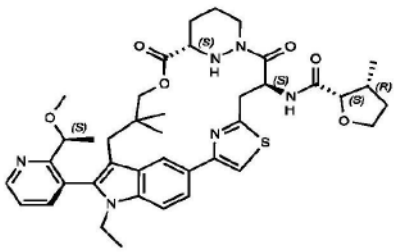
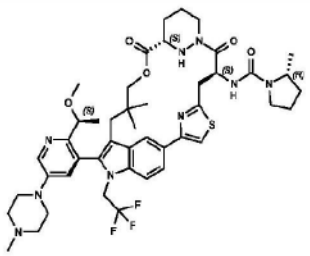
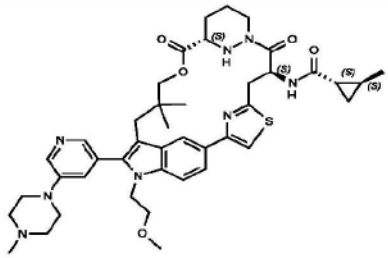
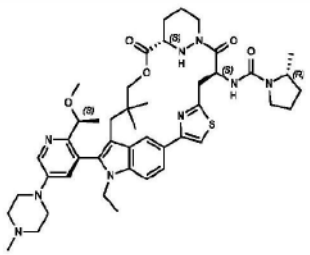
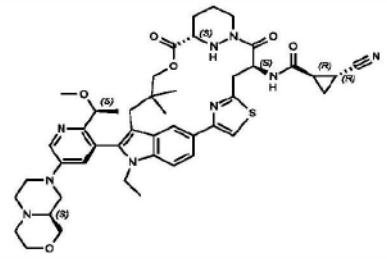
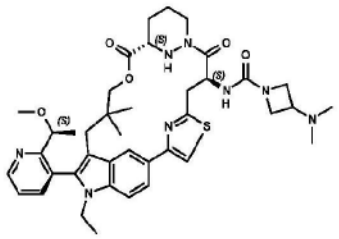
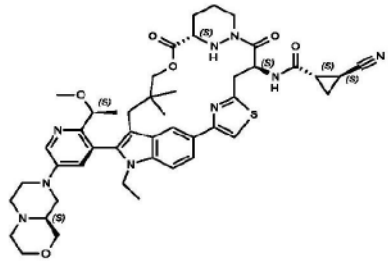
[2345]

DA 6		DA 182	
DA 7		DA 183	
DA 8		DA 184	
DA 9		DA 185	
DA 10		DA 186	
DA 11		DA 187	

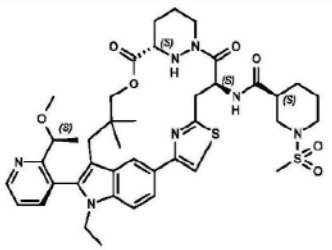
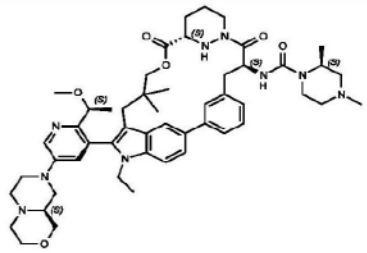
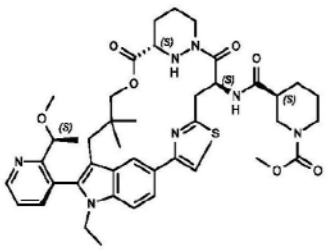
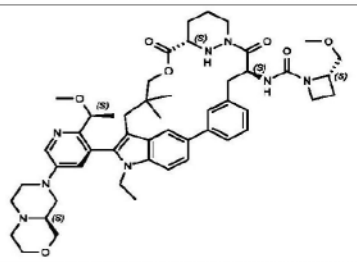
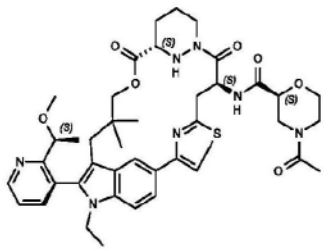
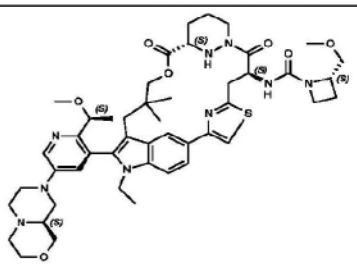
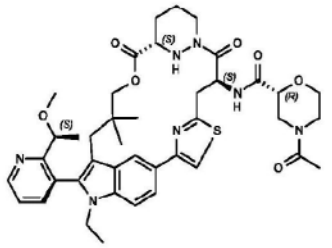
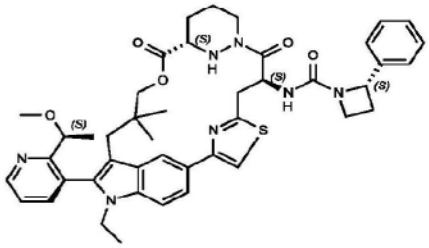
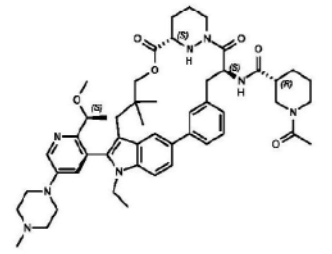
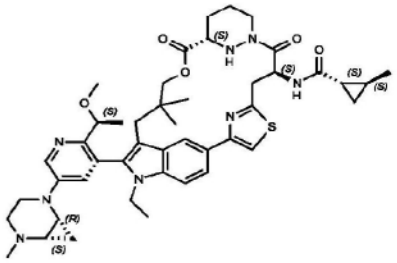
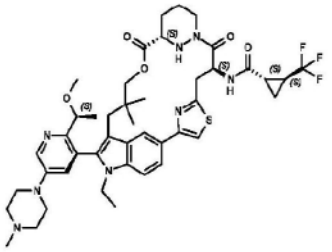
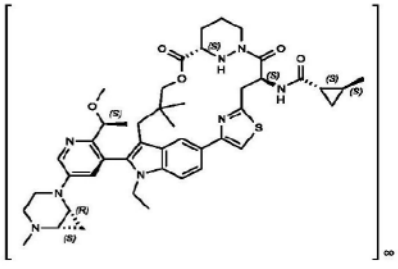
[2346]

DA 12		DA 188	
DA 13		DA 189	
DA 14		DA 190	
DA 15		DA 191	
DA 16		DA 192	
DA 17		DA 193	

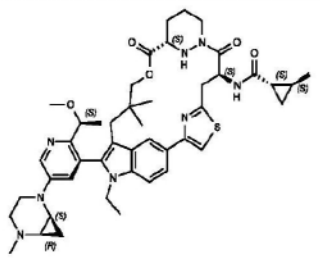
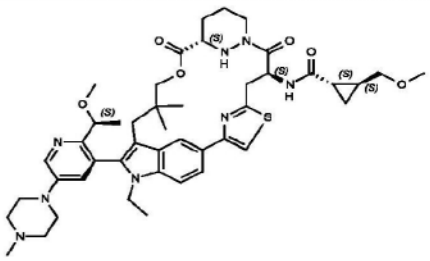
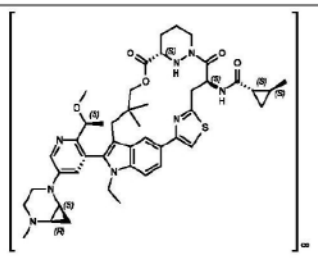
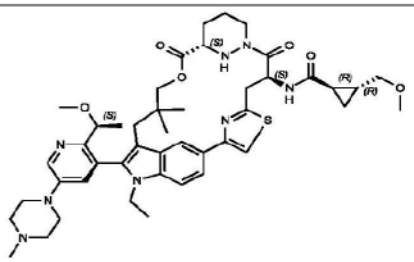
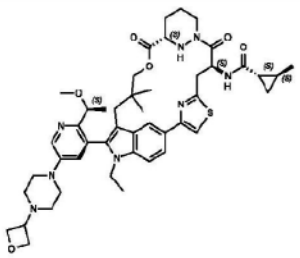
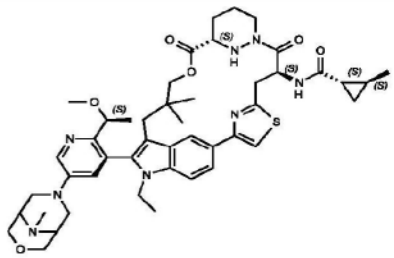
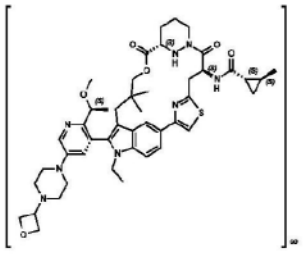
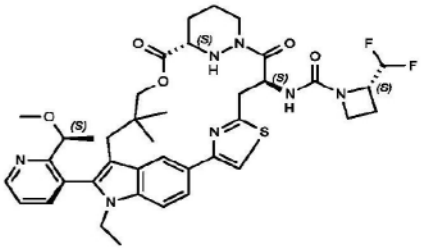
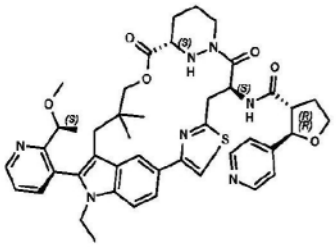
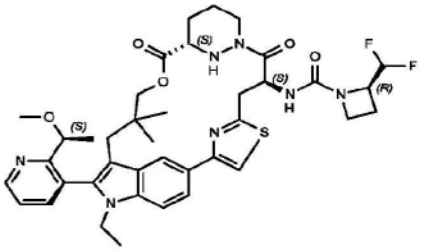
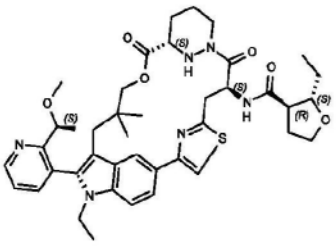
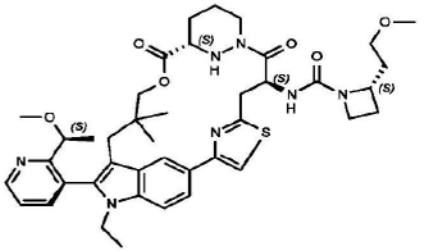
[2347]

DA 18		DA 194	
DA 19		DA 195	
DA 20		DA 196	
DA 21		DA 197	
DA 22		DA 198	
DA 23		DA 199	

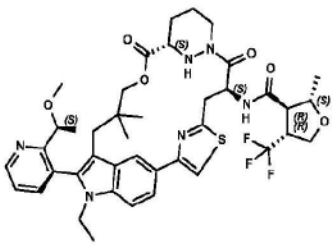
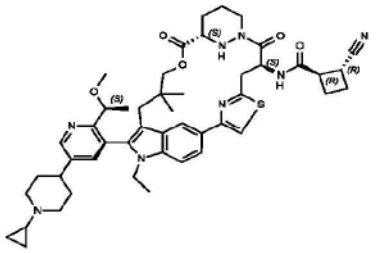
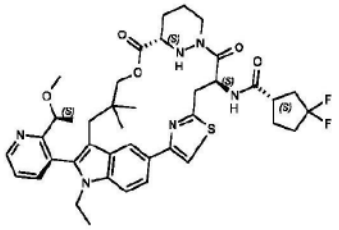
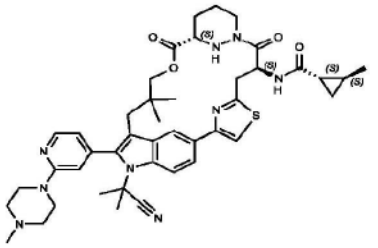
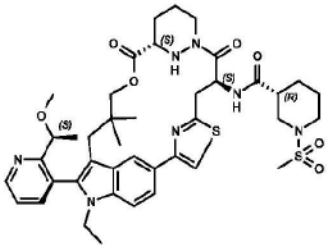
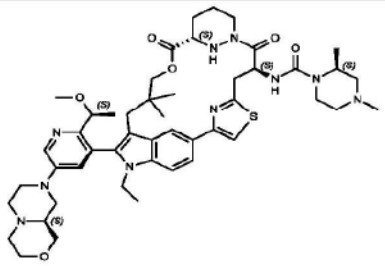
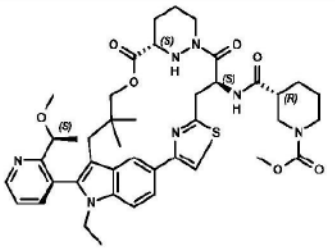
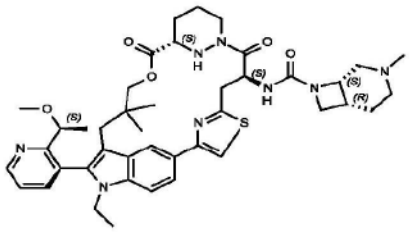
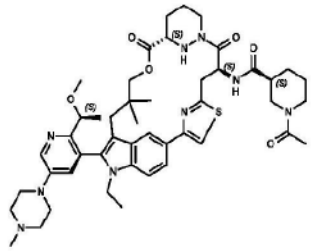
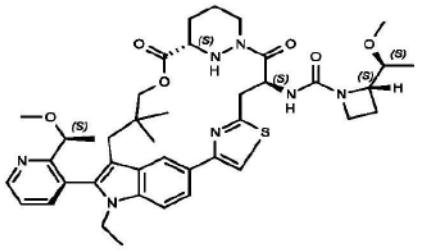
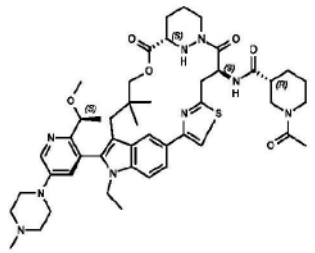
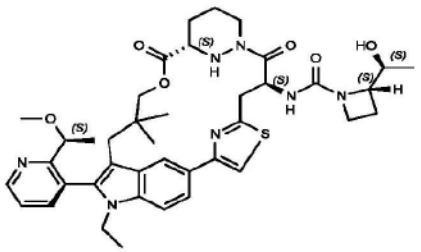
[2348]

DA 24		DA 200	
DA 25		DA 201	
DA 26		DA 202	
DA 27		DA 203	
DA 28		DA 204	
DA 29		DA 205	

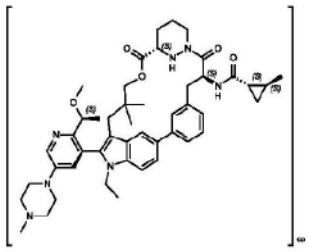
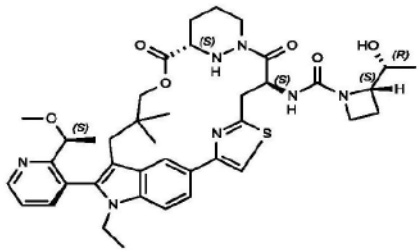
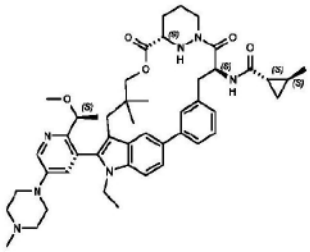
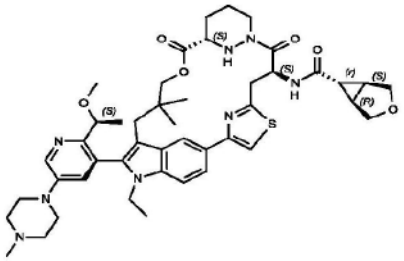
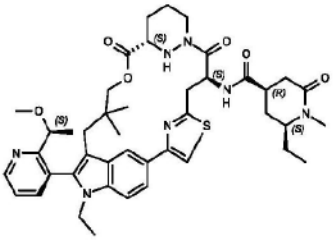
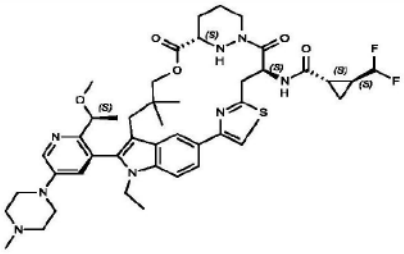
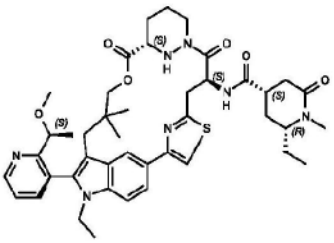
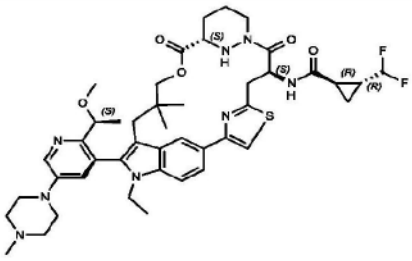
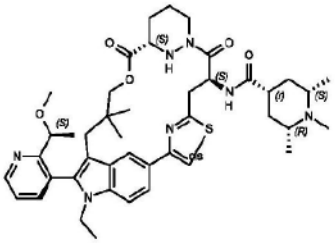
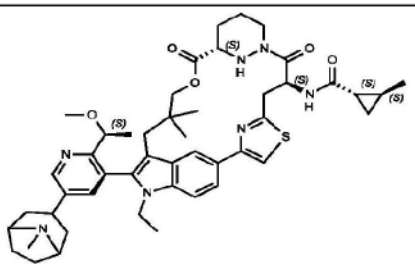
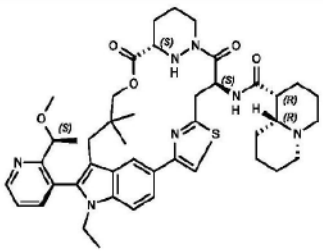
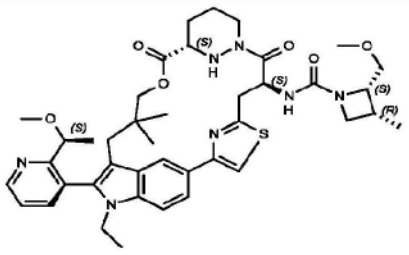
[2349]

DA 30		DA 206	
DA 31		DA 207	
DA 32		DA 208	
DA 33		DA 209	
DA 34		DA 210	
DA 35		DA 211	

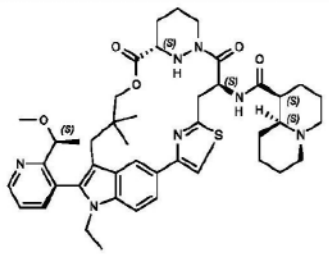
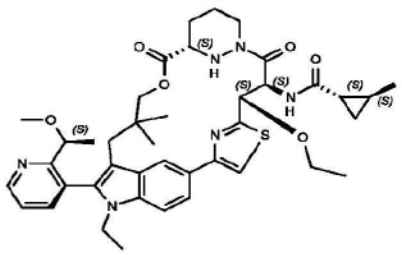
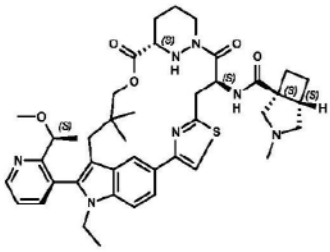
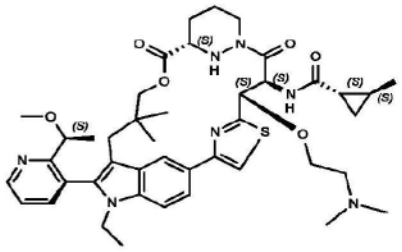
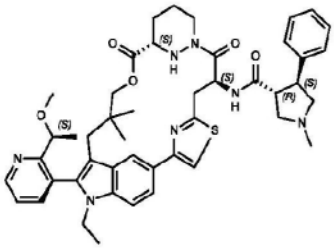
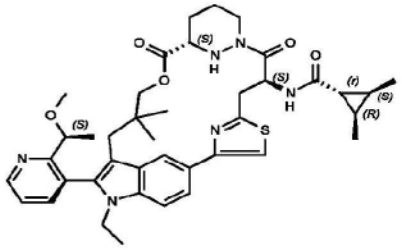
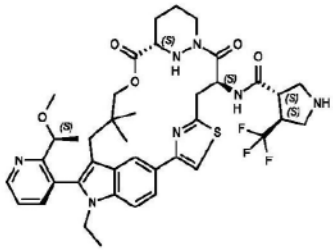
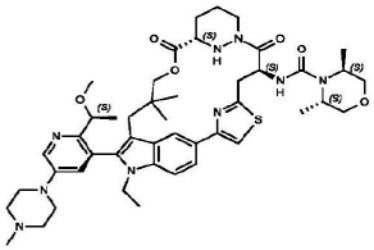
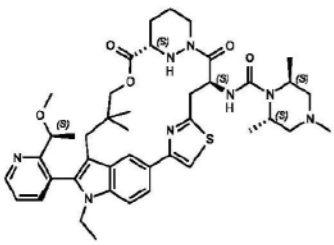
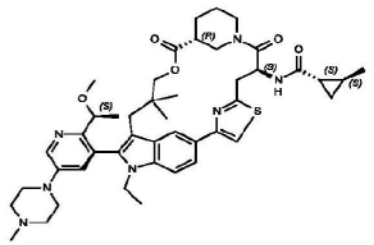
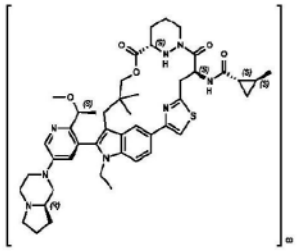
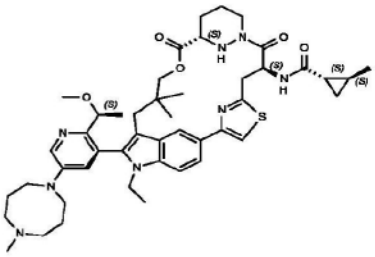
[2350]

DA 36		DA 212	
DA 37		DA 213	
DA 38		DA 214	
DA 39		DA 215	
DA 40		DA 216	
DA 41		DA 217	

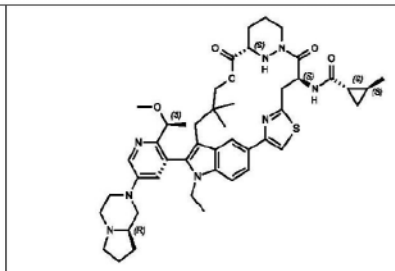
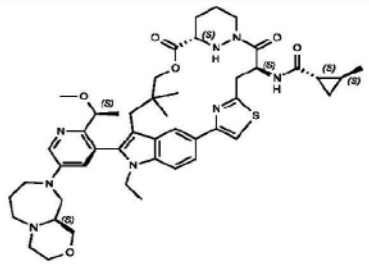
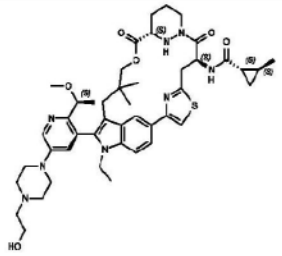
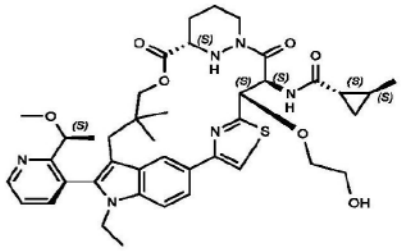
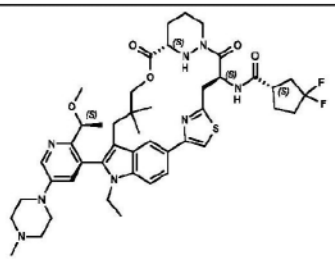
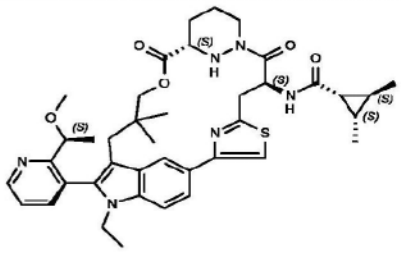
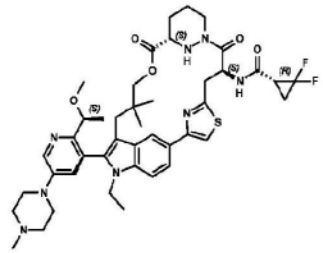
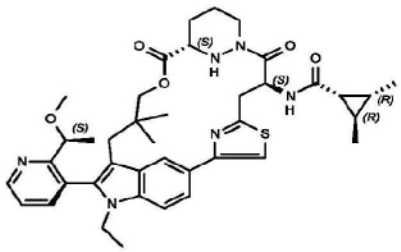
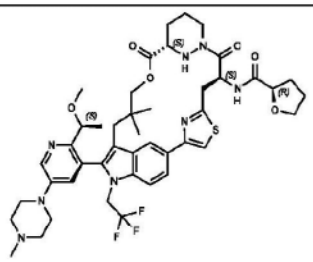
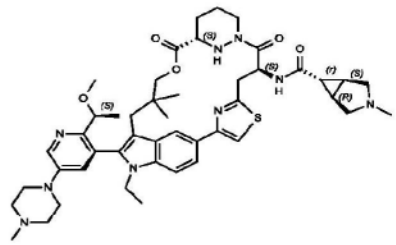
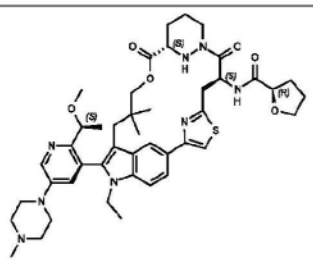
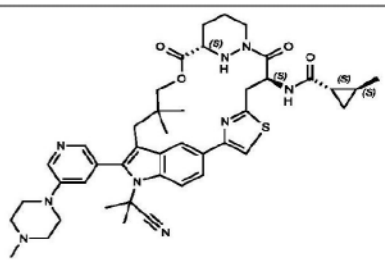
[2351]

DA 42		DA 218	
DA 43		DA 219	
DA 44		DA 220	
DA 45		DA 221	
DA 46		DA 222	
DA 47		DA 223	

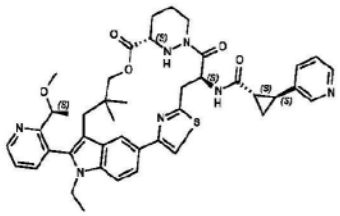
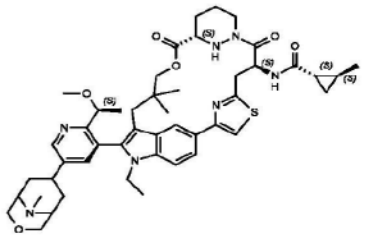
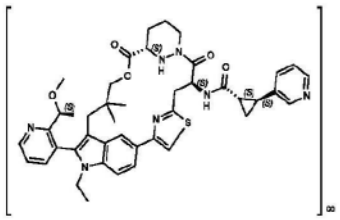
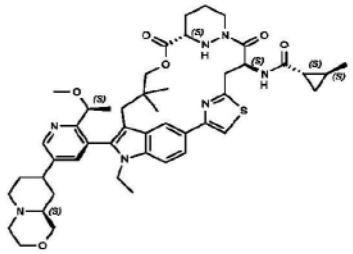
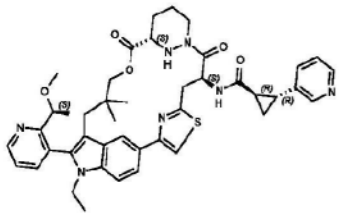
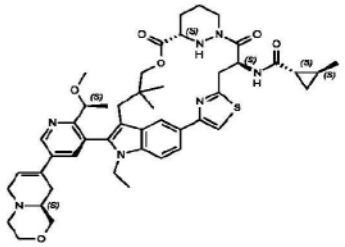
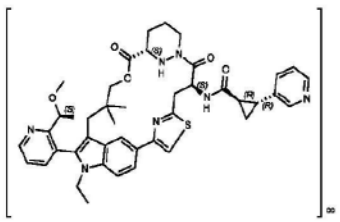
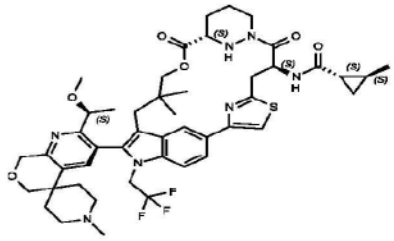
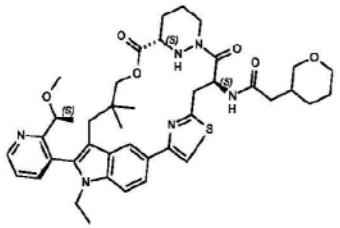
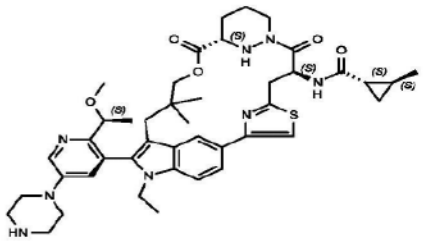
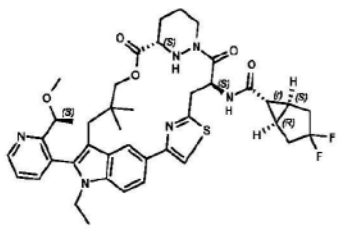
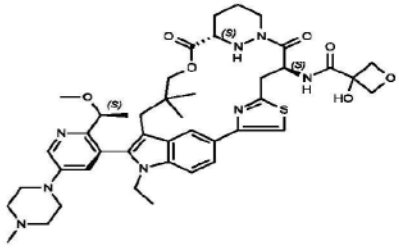
[2352]

DA 48		DA 224	
DA 49		DA 225	
DA 50		DA 226	
DA 51		DA 227	
DA 52		DA 228	
DA 53		DA 229	

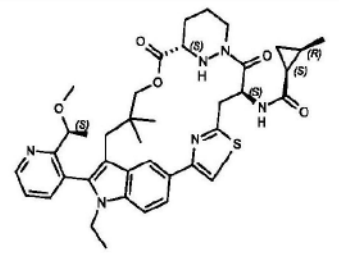
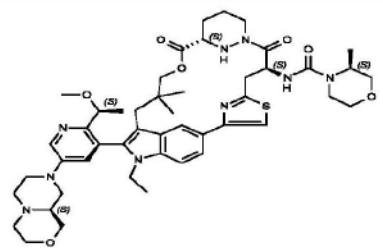
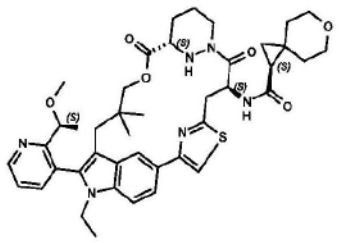
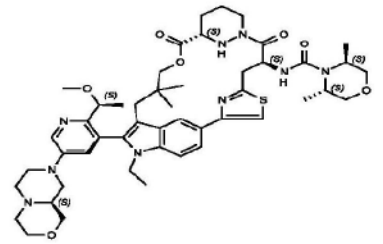
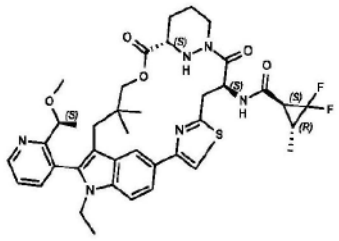
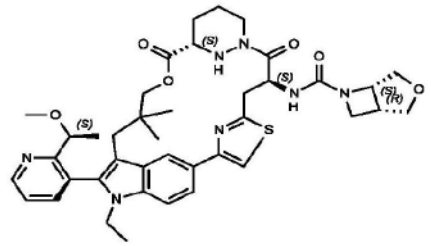
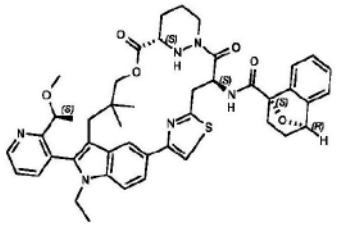
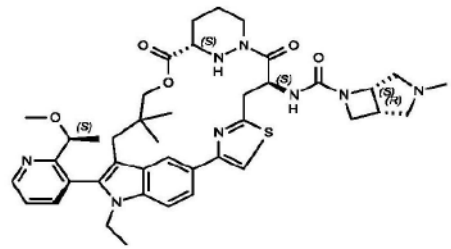
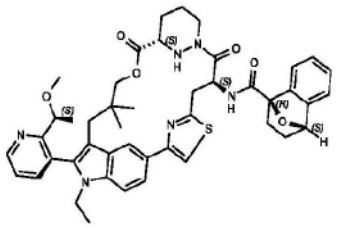
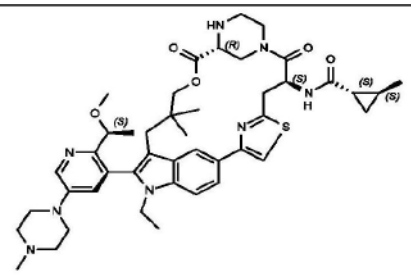
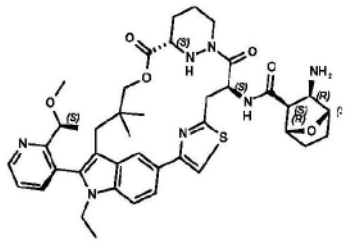
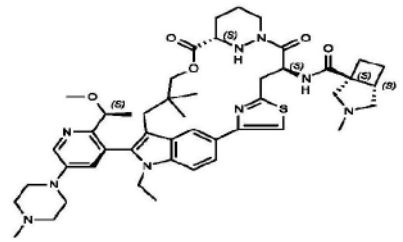
[2353]

DA 54		DA 230	
DA 55		DA 231	
DA 56		DA 232	
DA 57		DA 233	
DA 58		DA 234	
DA 59		DA 235	

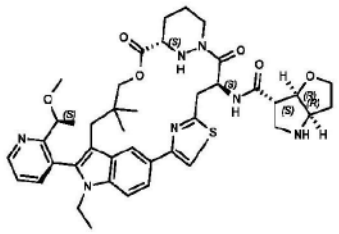
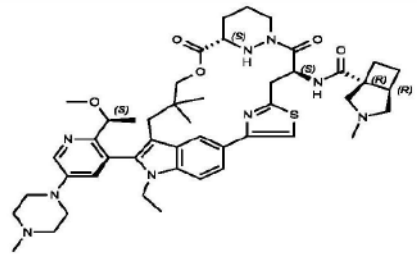
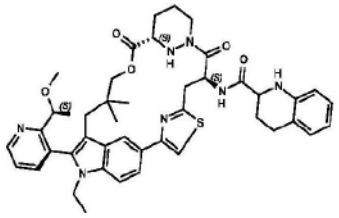
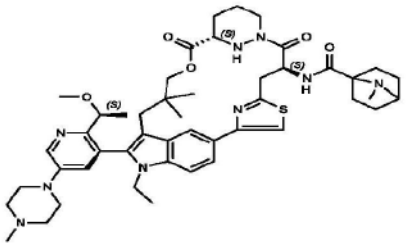
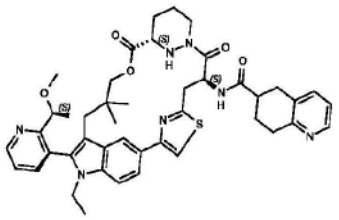
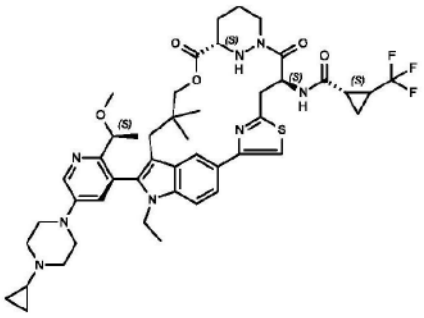
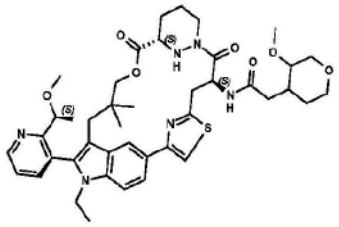
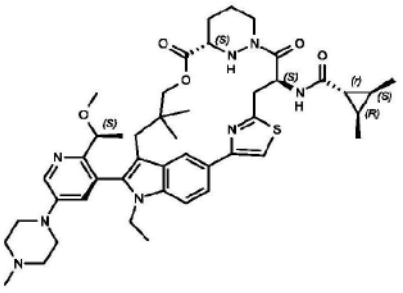
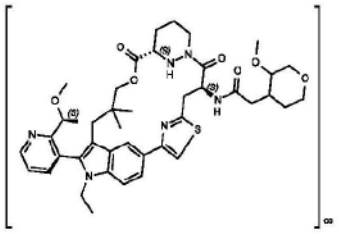
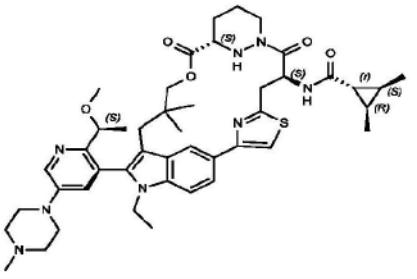
[2354]

DA 60		DA 236	
DA 61		DA 237	
DA 62		DA 238	
DA 63		DA 239	
DA 64		DA 240	
DA 65		DA 241	

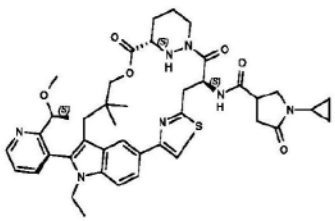
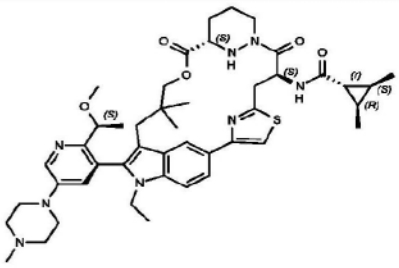
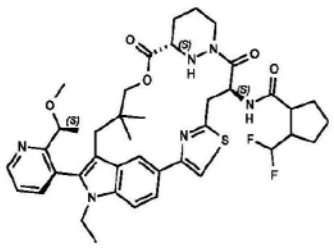
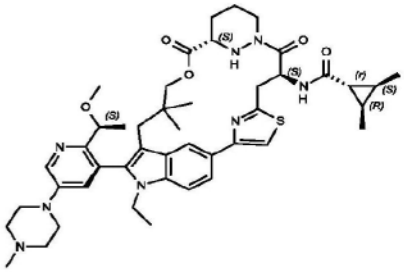
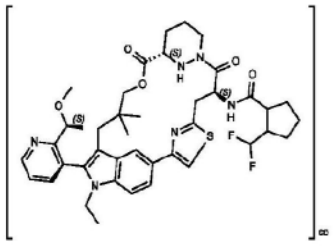
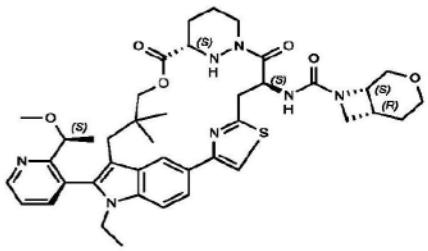
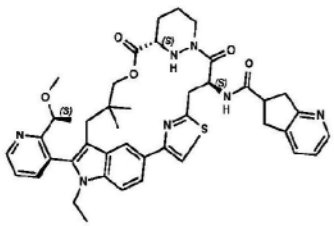
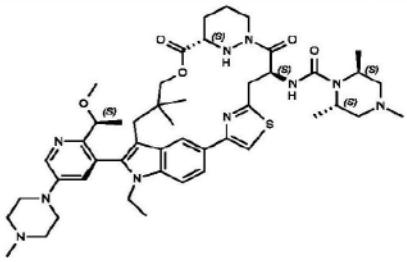
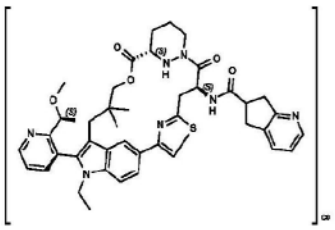
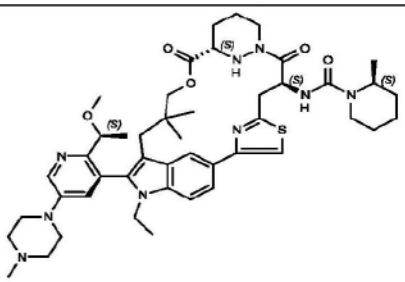
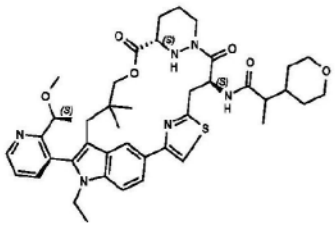
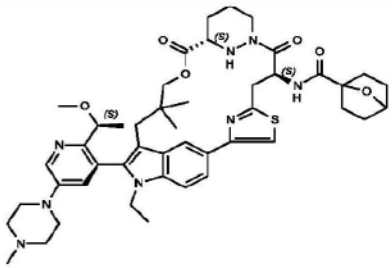
[2355]

DA 66		DA 242	
DA 67		DA 243	
DA 68		DA 244	
DA 69		DA 245	
DA 70		DA 246	
DA 71		DA 247	

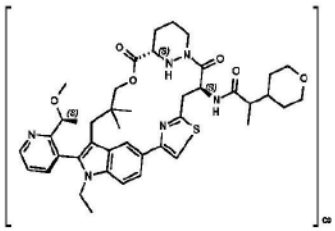
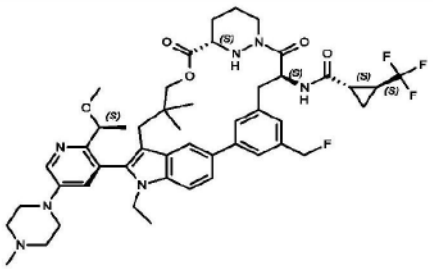
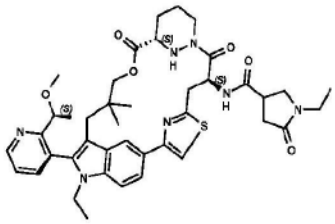
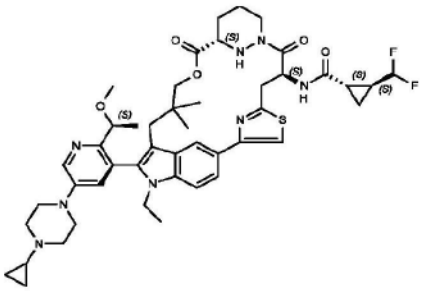
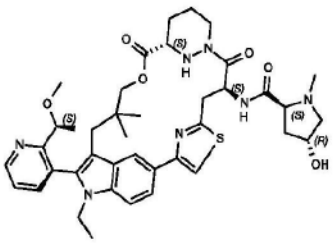
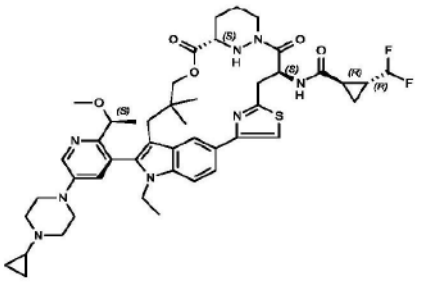
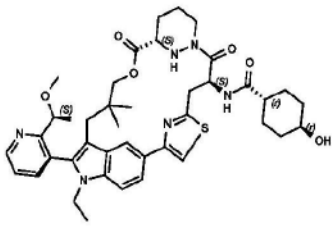
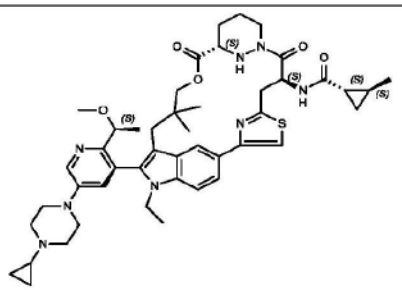
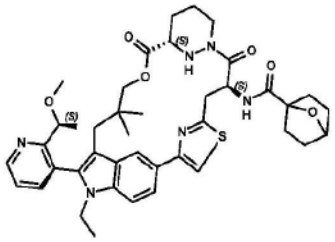
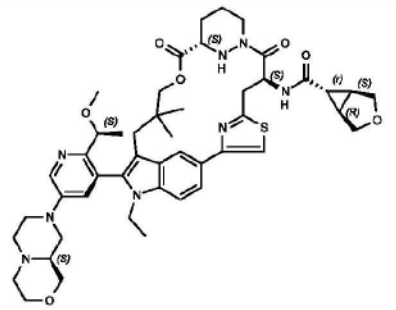
[2356]

DA 72		DA 248	
DA 73		DA 249	
DA 74		DA 250	
DA 75		DA 251	
DA 76		DA 252	

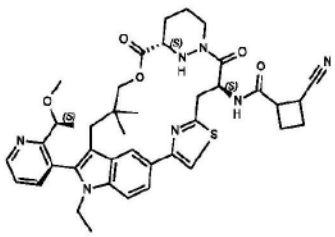
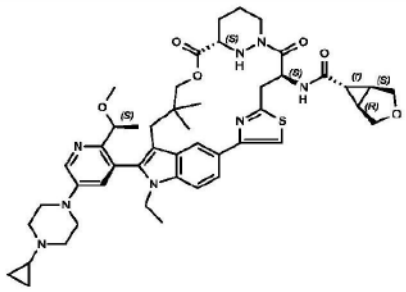
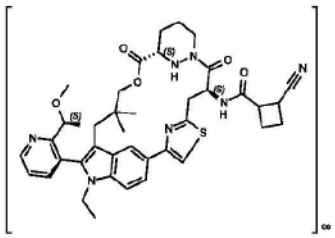
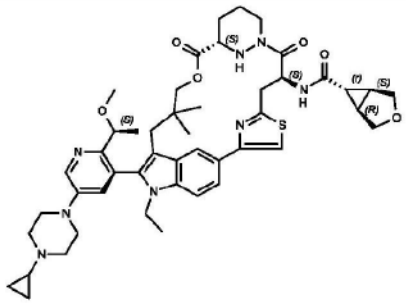
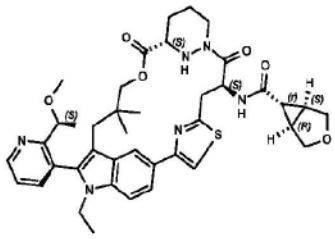
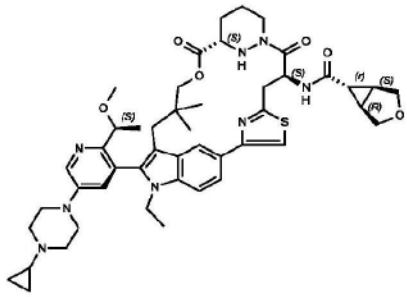
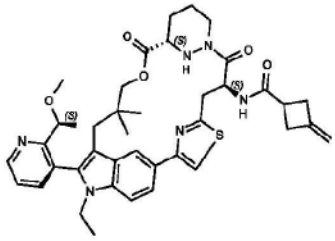
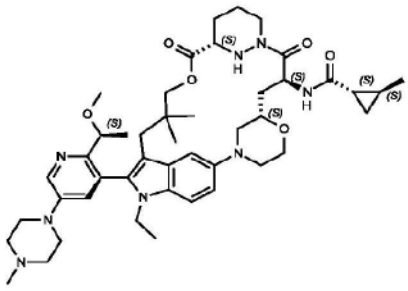
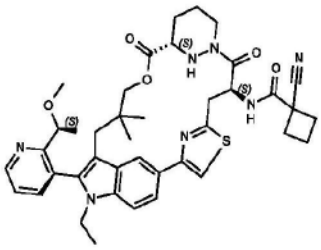
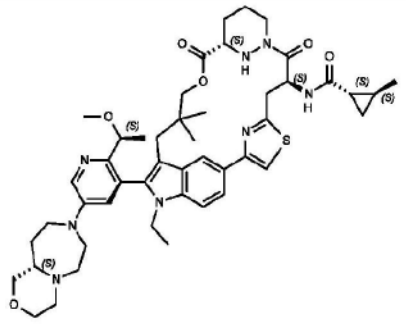
[2357]

DA 77		DA 253	
DA 78		DA 254	
DA 79		DA 255	
DA 80		DA 256	
DA 81		DA 257	
DA 82		DA 258	

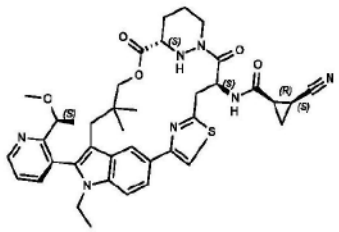
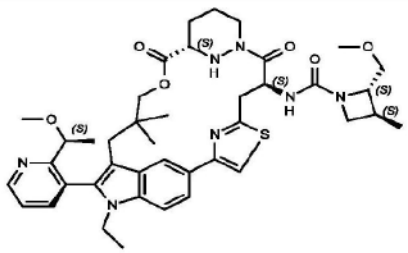
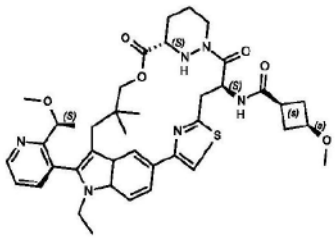
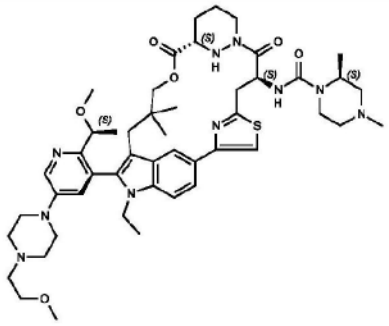
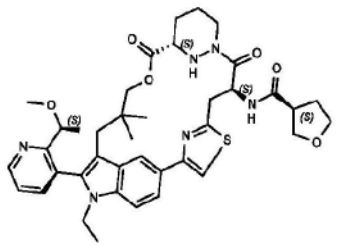
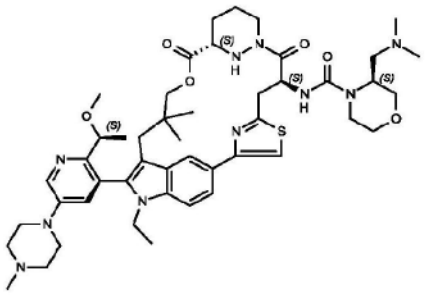
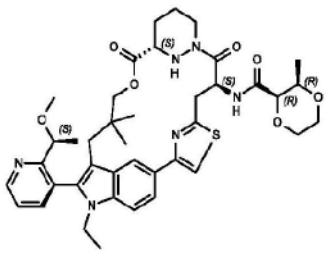
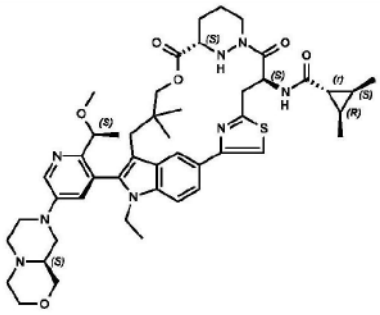
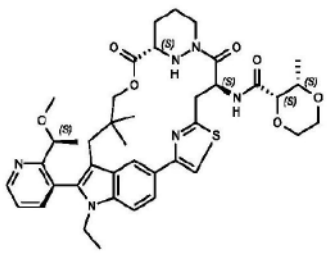
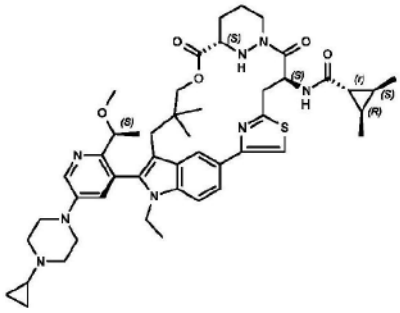
[2358]

DA 83		DA 259	
DA 84		DA 260	
DA 85		DA 261	
DA 86		DA 262	
DA 87		DA 263	

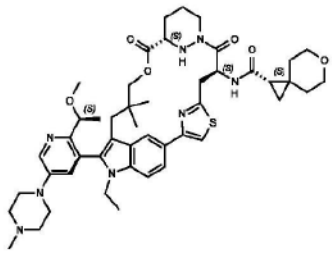
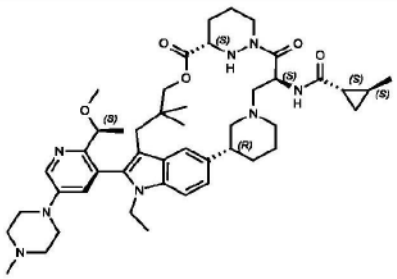
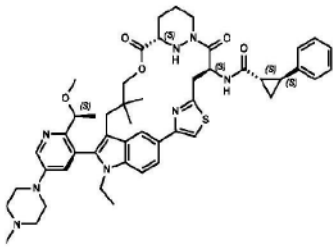
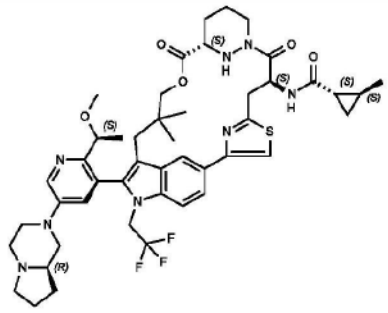
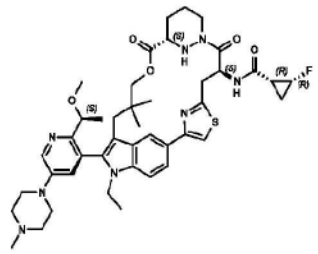
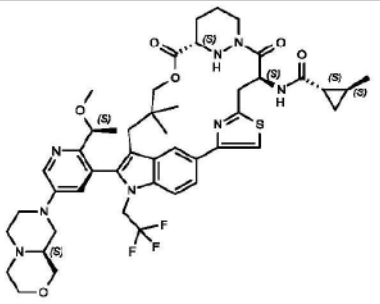
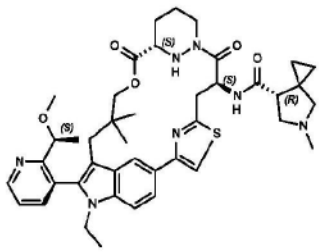
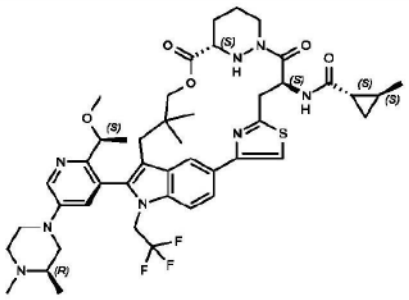
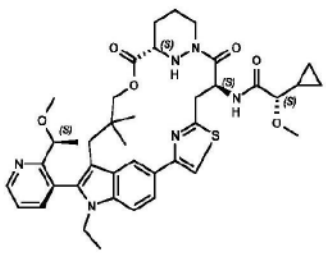
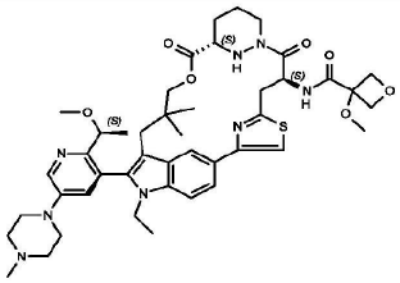
[2359]

DA 88		DA 264	
DA 89		DA 265	
DA 90		DA 266	
DA 91		DA 267	
DA 92		DA 268	

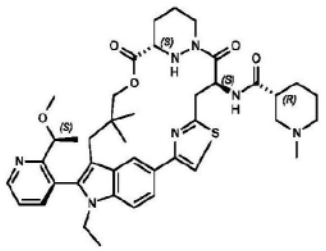
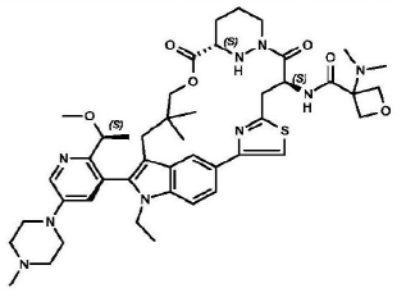
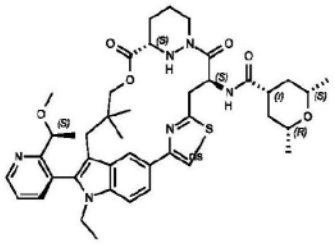
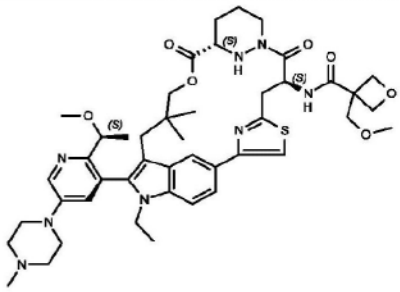
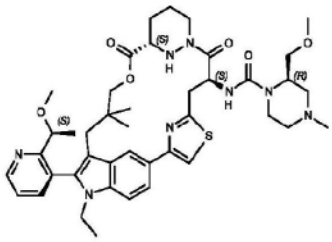
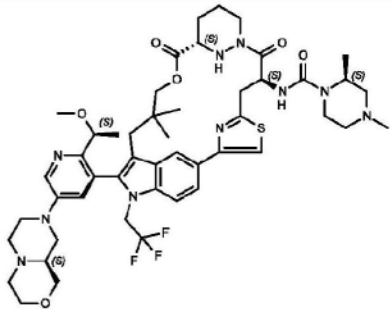
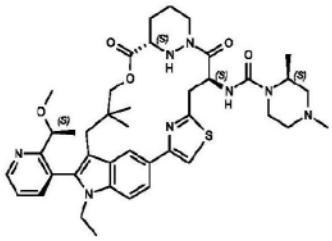
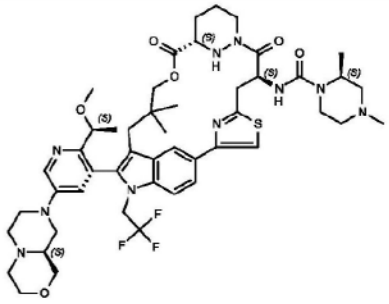
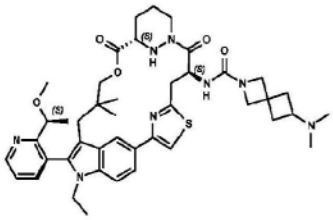
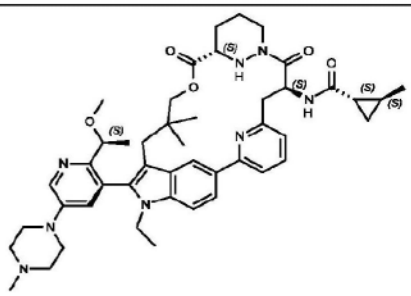
[2360]

DA 93		DA 269	
DA 94		DA 270	
DA 95		DA 271	
DA 96		DA 272	
DA 97		DA 273	

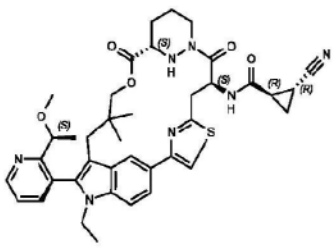
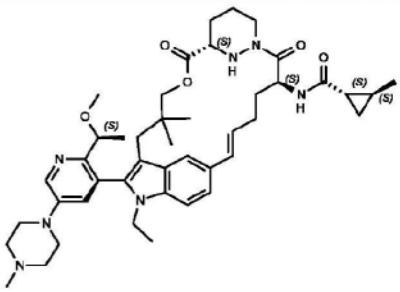
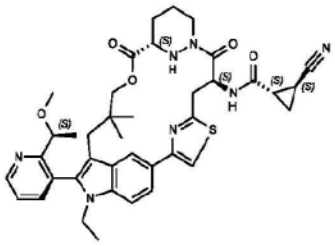
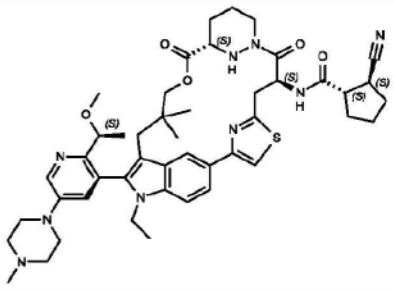
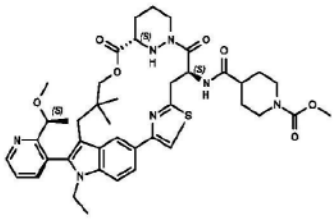
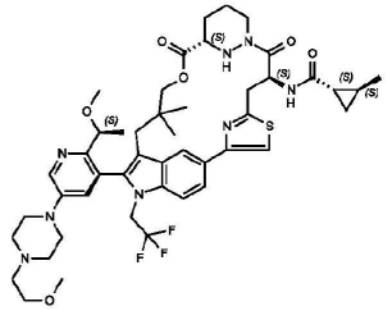
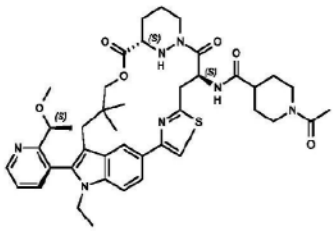
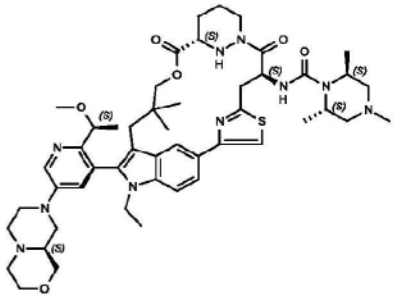
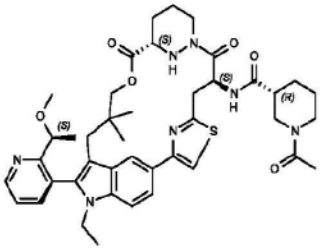
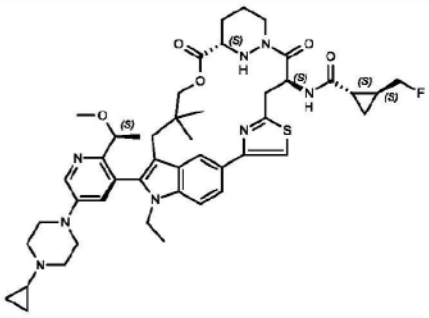
[2361]

DA 98		DA 274	
DA 99		DA 275	
DA 100		DA 276	
DA 101		DA 277	
DA 102		DA 278	

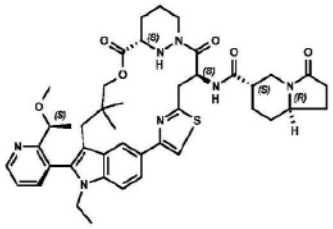
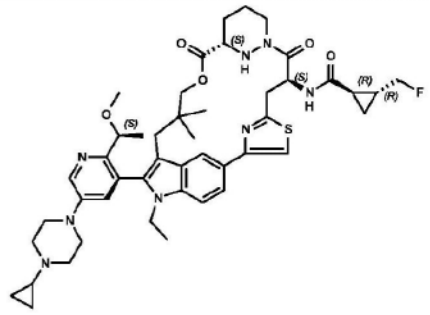
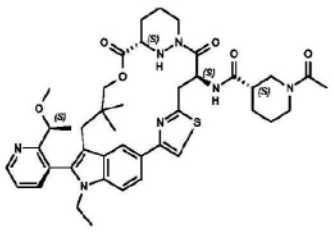
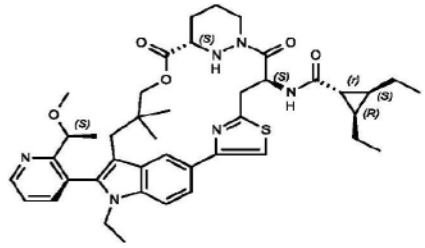
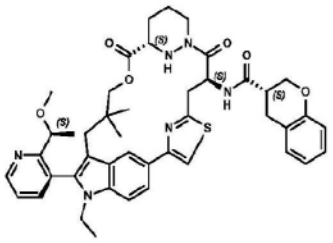
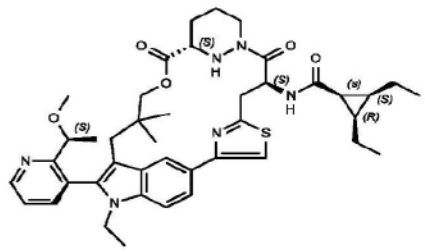
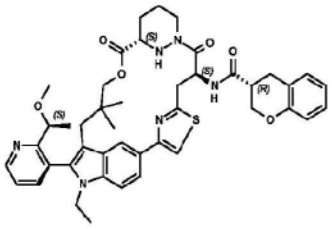
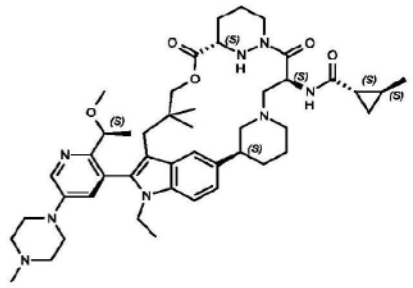
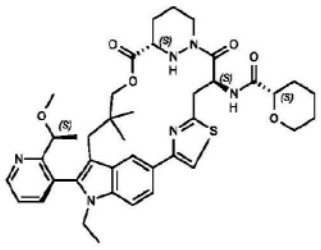
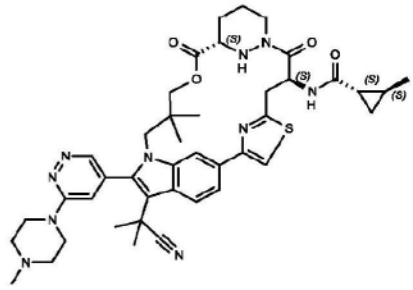
[2362]

DA 103		DA 279	
DA 104		DA 280	
DA 105		DA 281	
DA 106		DA 282	
DA 107		DA 283	

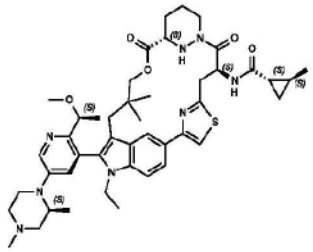
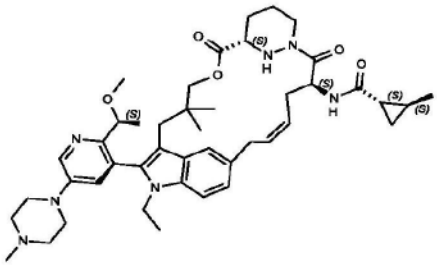
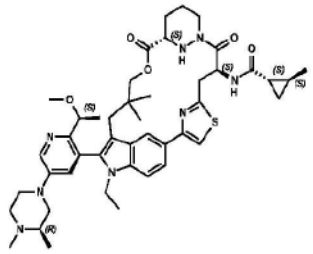
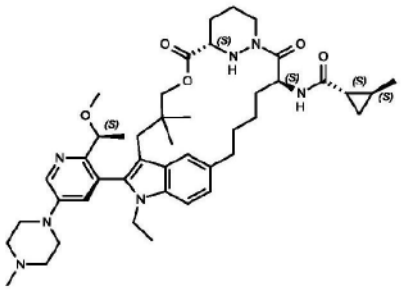
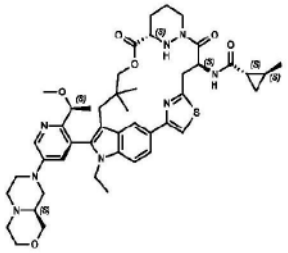
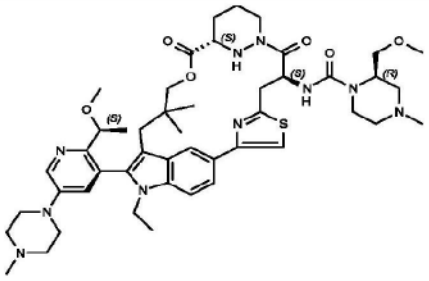
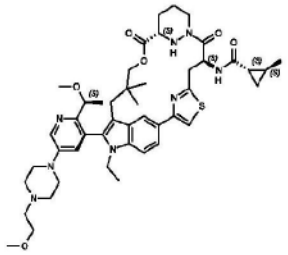
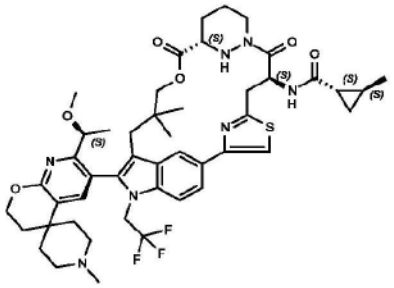
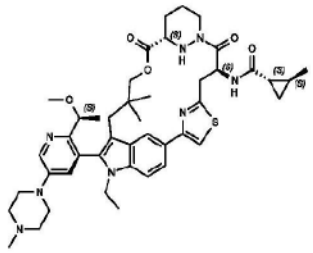
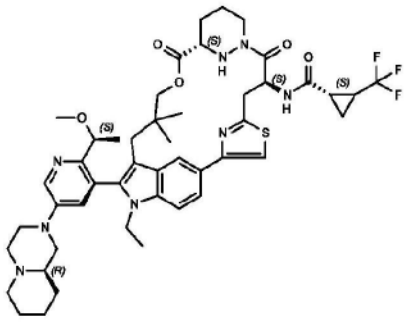
[2363]

DA 108		DA 284	
DA 109		DA 285	
DA 110		DA 286	
DA 111		DA 287	
DA 112		DA 288	

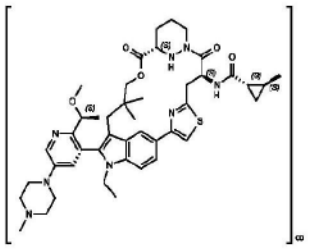
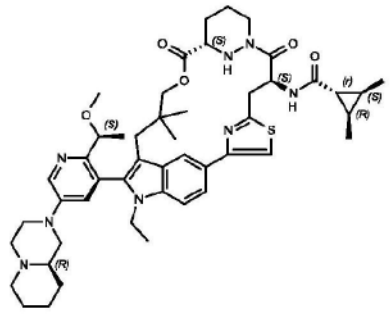
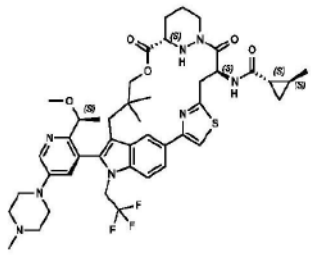
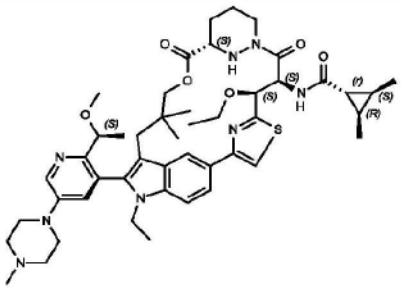
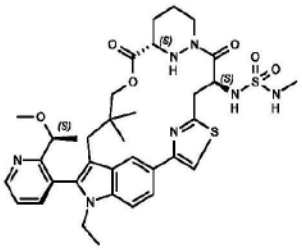
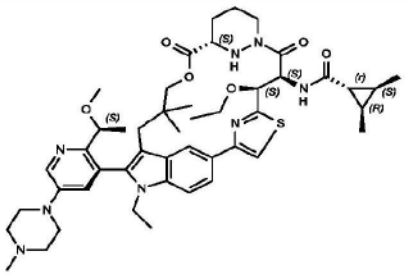
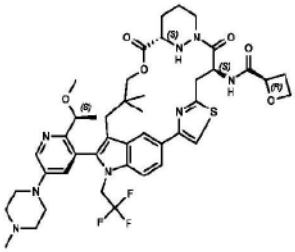
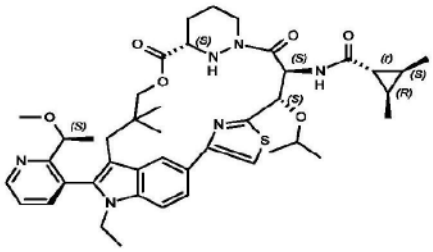
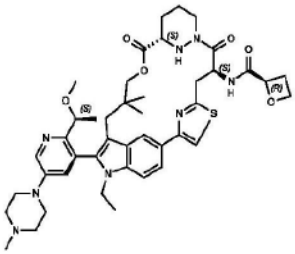
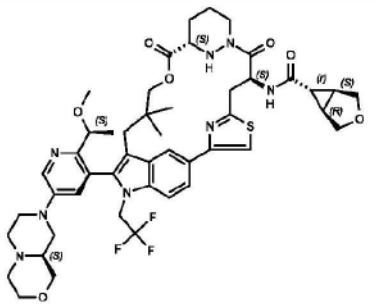
[2364]

DA 113		DA 289	
DA 114		DA 290	
DA 115		DA 291	
DA 116		DA 292	
DA 117		DA 293	

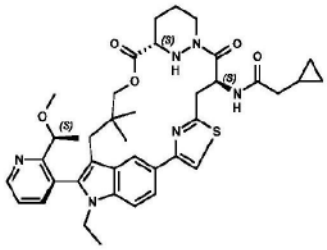
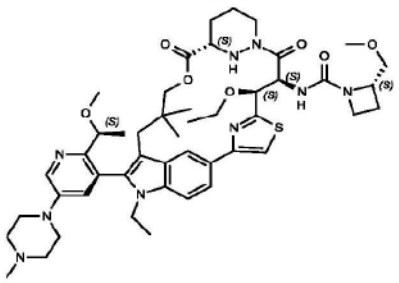
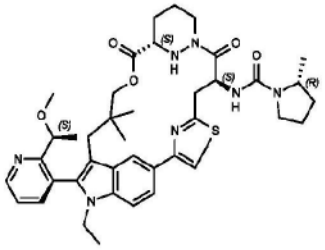
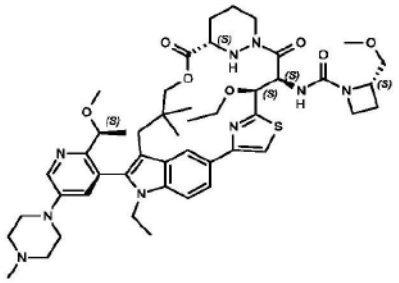
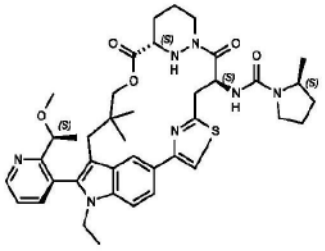
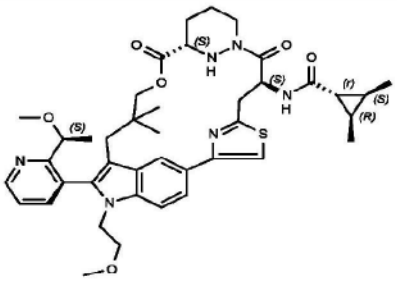
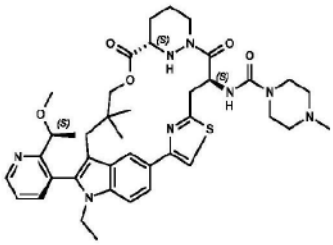
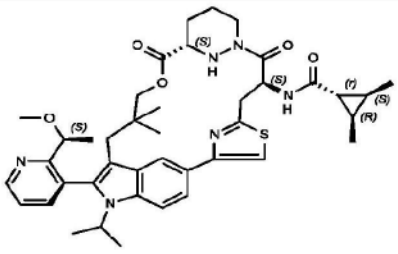
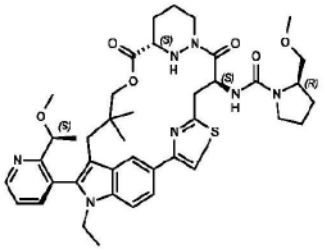
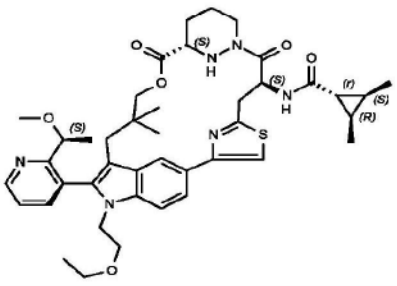
[2365]

DA 118		DA 294	
DA 119		DA 295	
DA 120		DA 296	
DA 121		DA 297	
DA 122		DA 298	

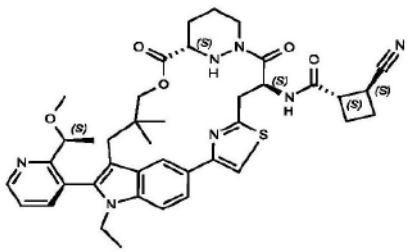
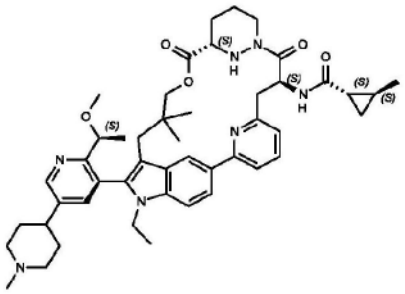
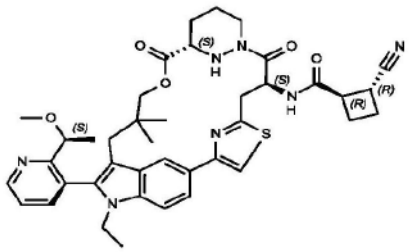
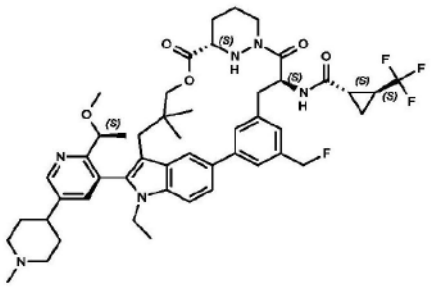
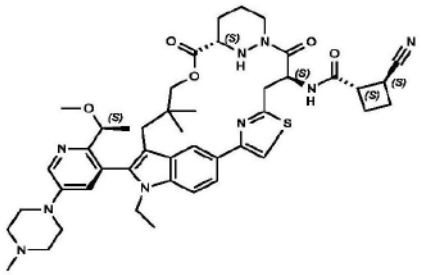
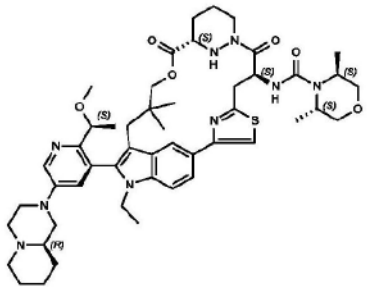
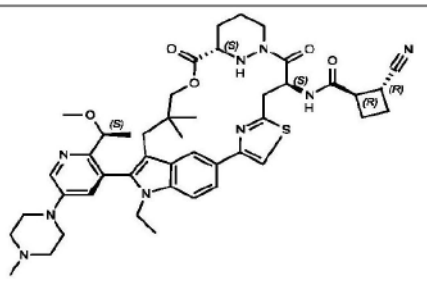
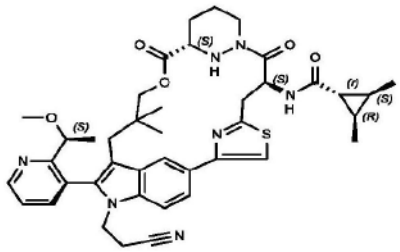
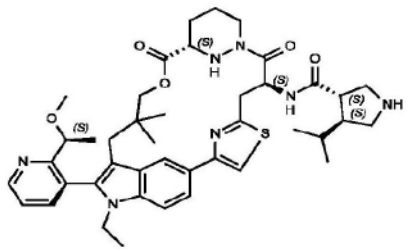
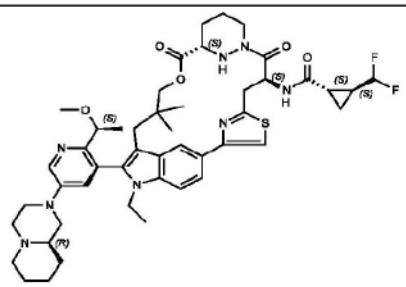
[2366]

DA 123		DA 299	
DA 124		DA 300	
DA 125		DA 301	
DA 126		DA 302	
DA 127		DA 303	

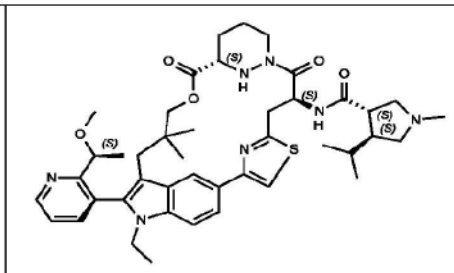
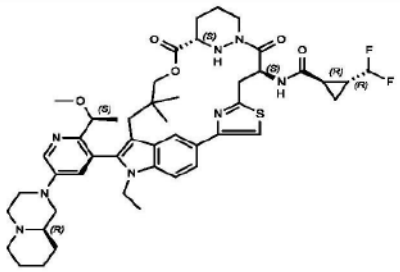
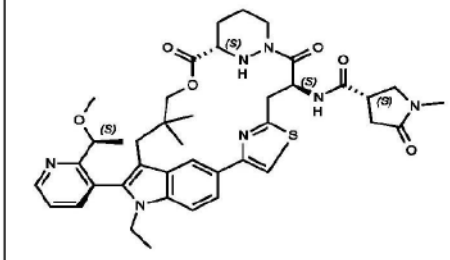
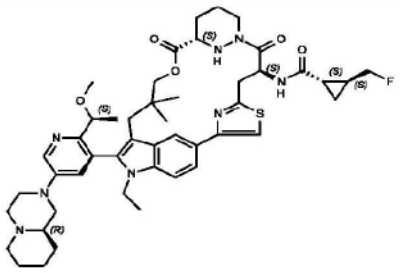
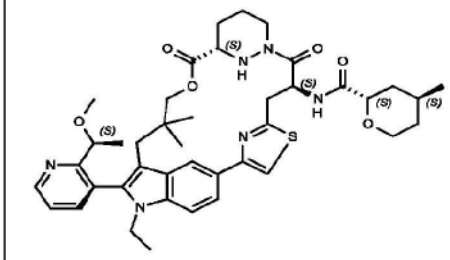
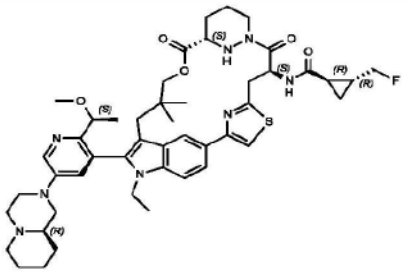
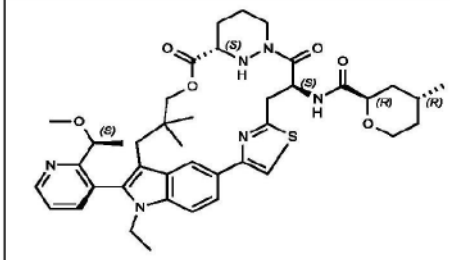
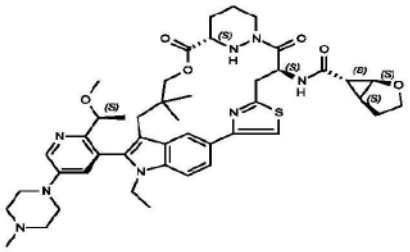
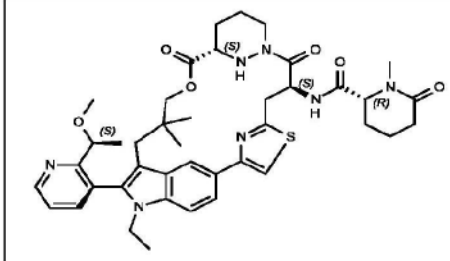
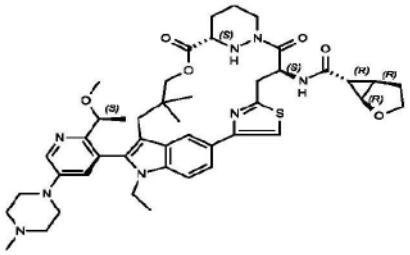
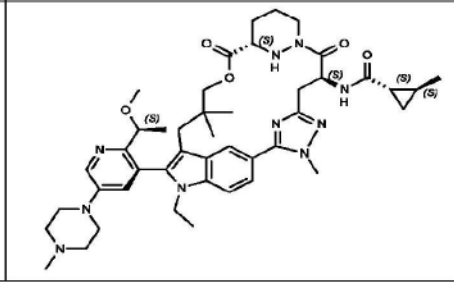
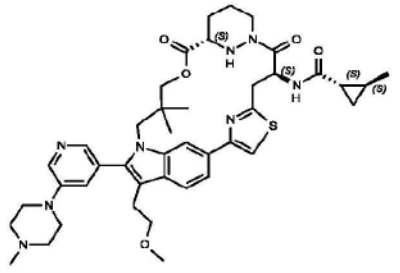
[2367]

DA 128		DA 304	
DA 129		DA 305	
DA 130		DA 306	
DA 131		DA 307	
DA 132		DA 308	

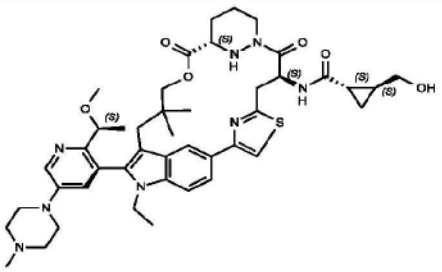
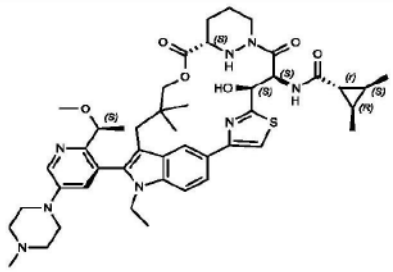
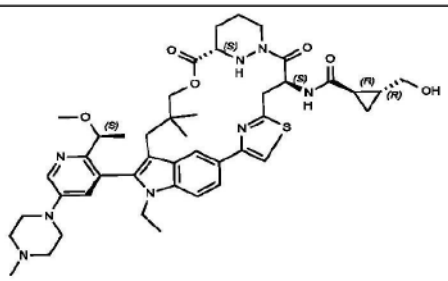
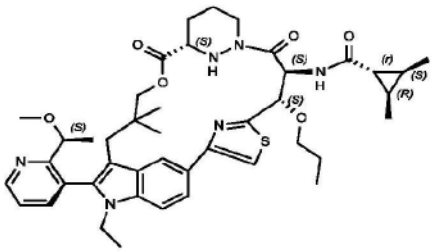
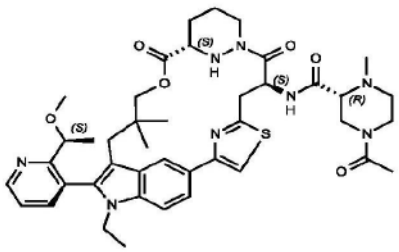
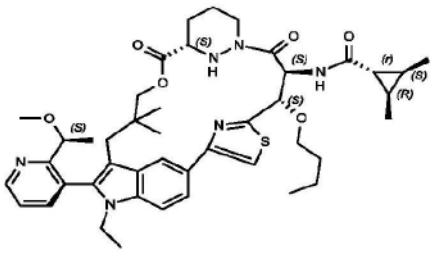
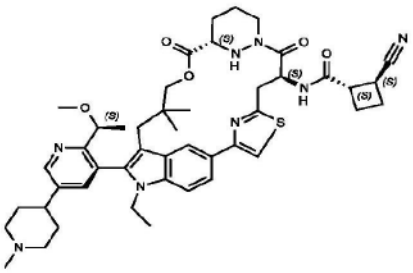
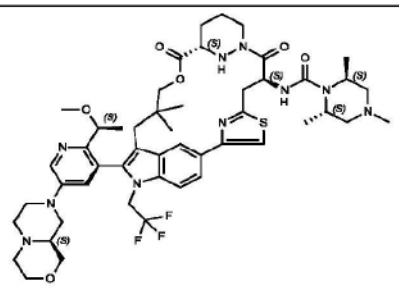
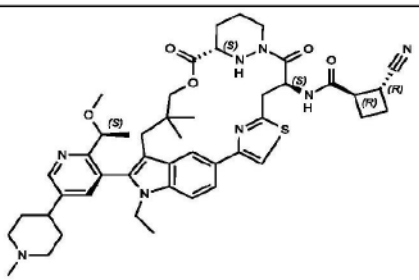
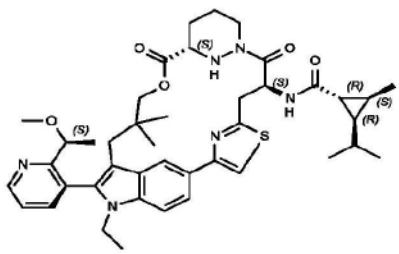
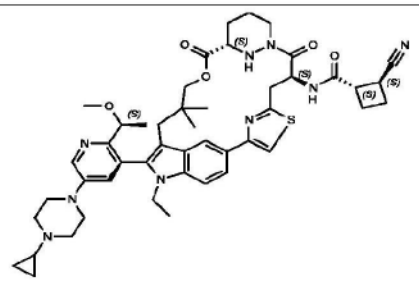
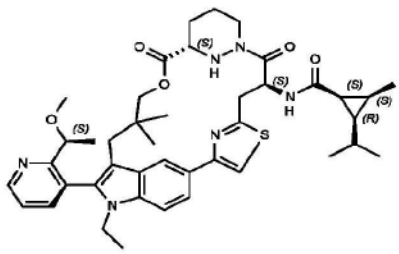
[2368]

DA 133		DA 309	
DA 133		DA 310	
DA 134		DA 311	
DA 135		DA 312	
DA 136		DA 313	

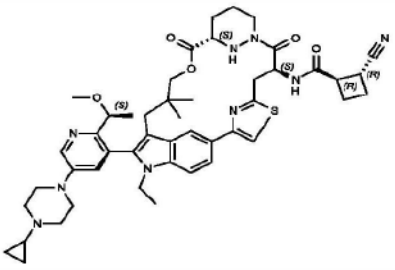
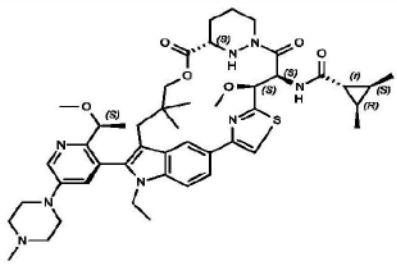
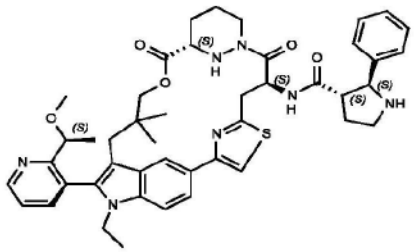
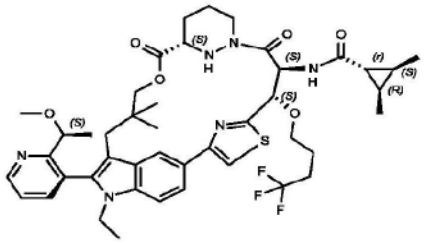
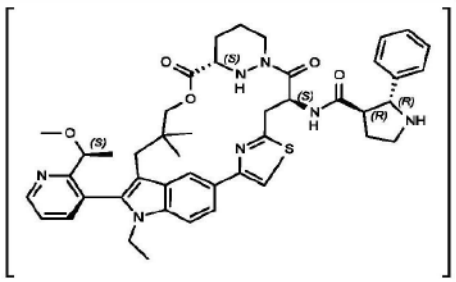
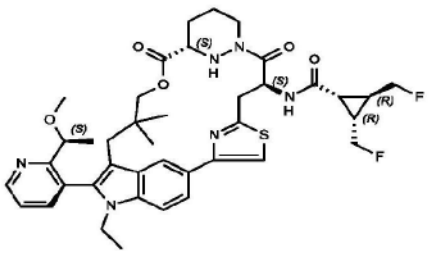
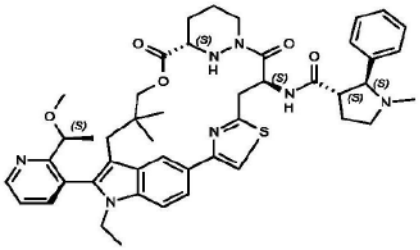
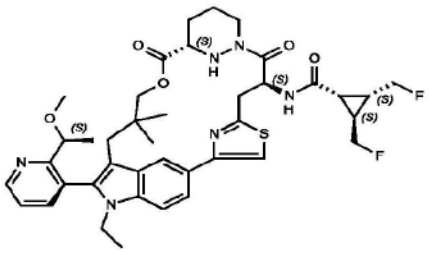
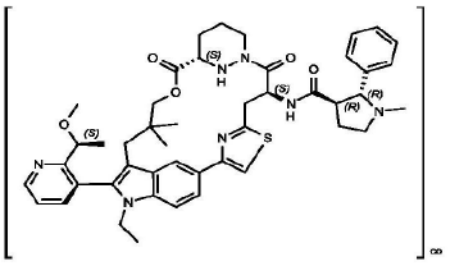
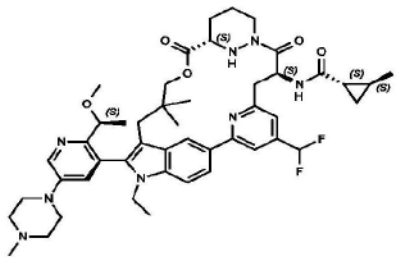
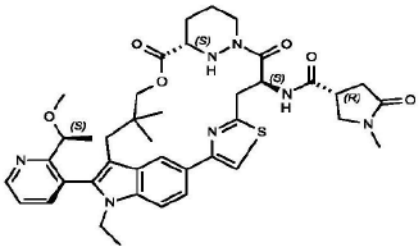
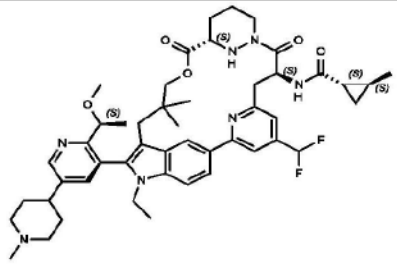
[2369]

DA 137		DA 314	
DA 138		DA 315	
DA 139		DA 316	
DA 140		DA 317	
DA 141		DA 318	
DA 142		DA 319	

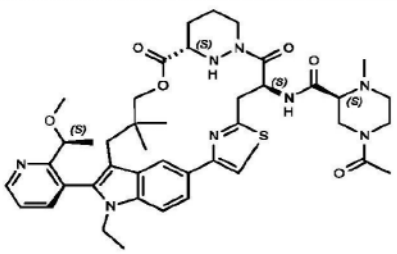
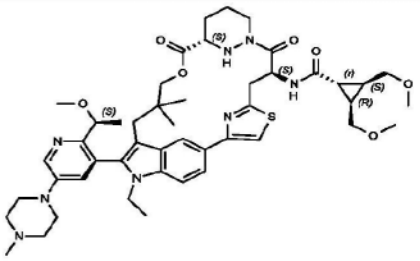
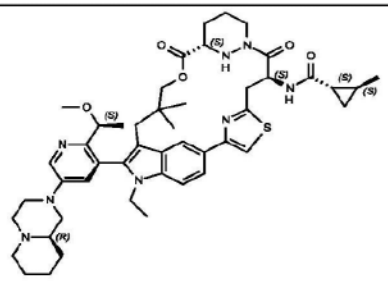
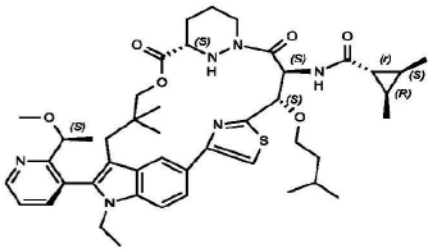
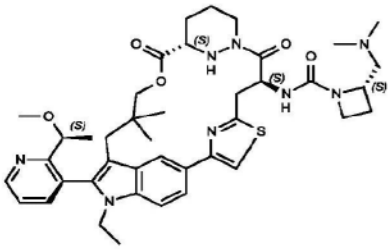
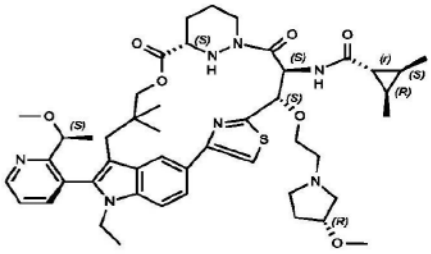
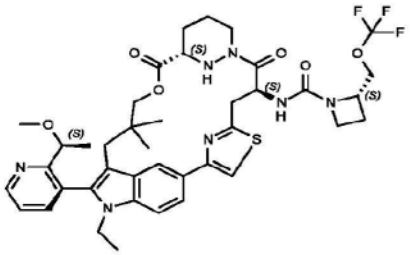
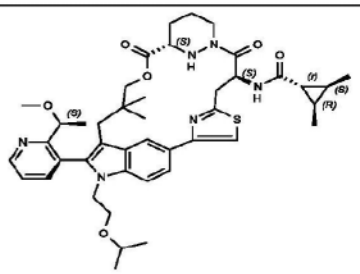
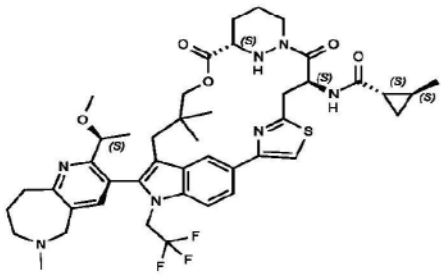
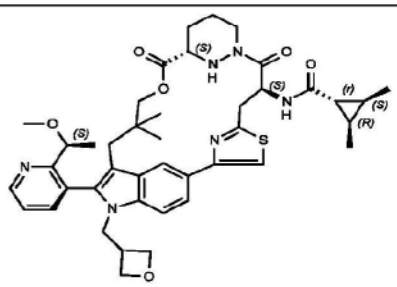
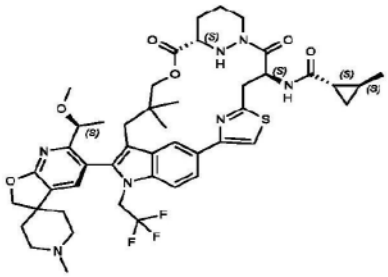
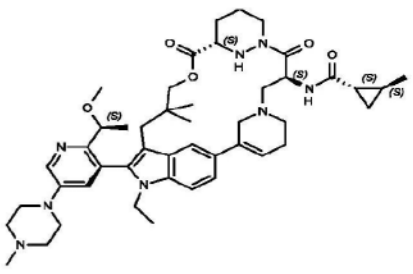
[2370]

DA 143		DA 320	
DA 144		DA 321	
DA 145		DA 322	
DA 146		DA 323	
DA 147		DA 324	
DA 148		DA 325	

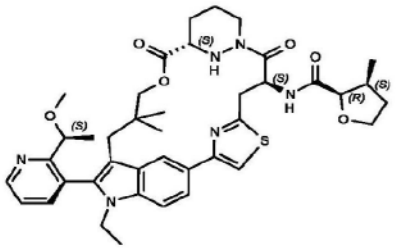
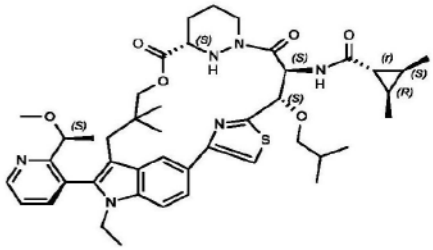
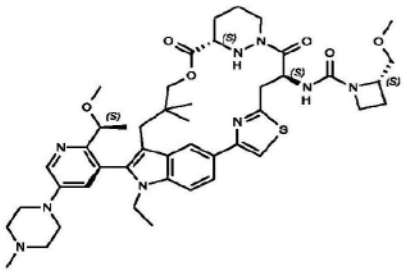
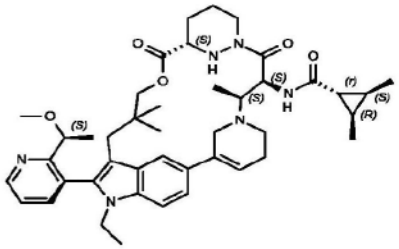
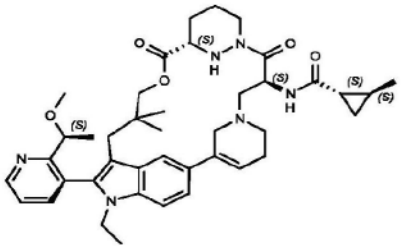
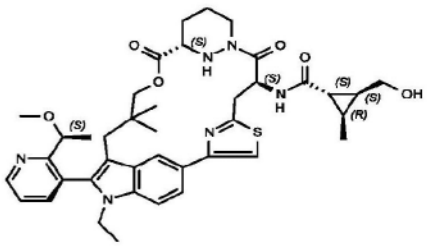
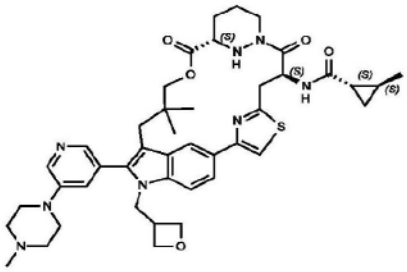
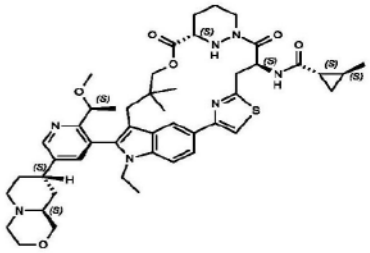
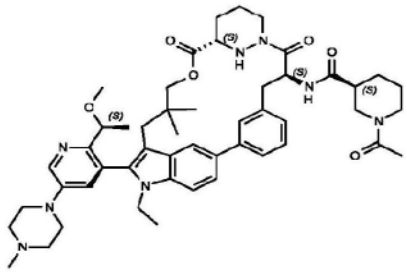
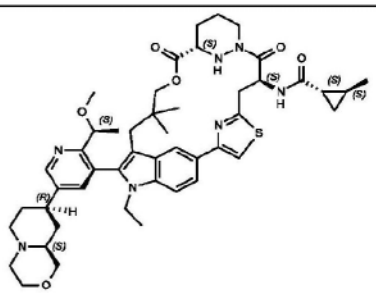
[2371]

DA 149		DA 326	
DA 150		DA 327	
DA 151		DA 328	
DA 152		DA 329	
DA 153		DA 330	
DA 154		DA 331	

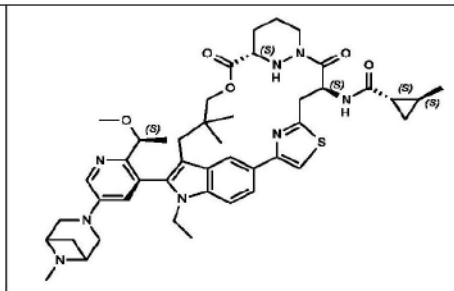
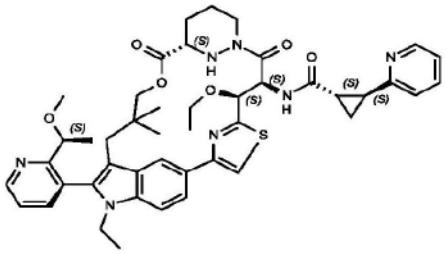
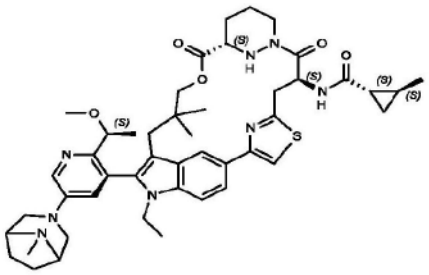
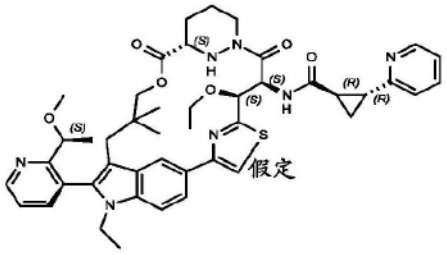
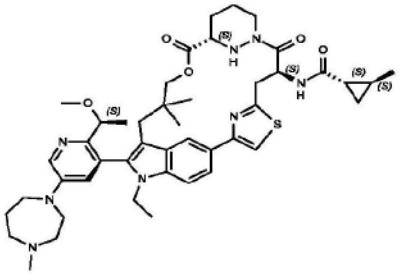
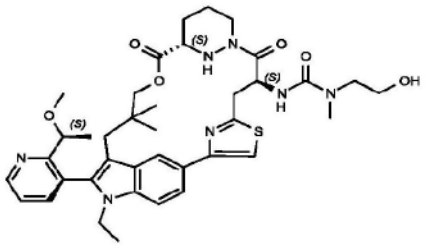
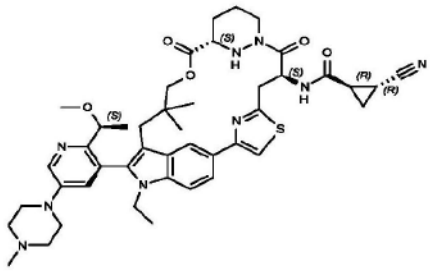
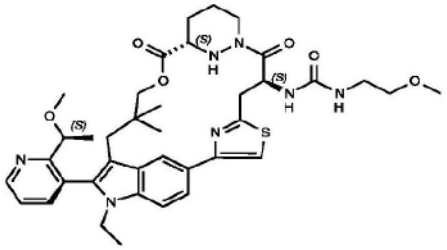
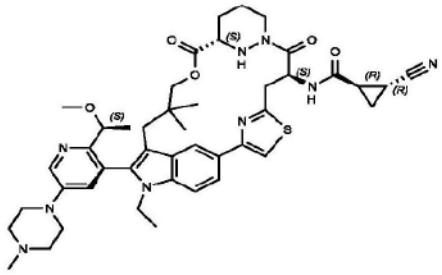
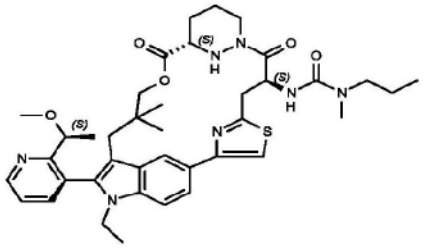
[2372]

DA 155		DA 332	
DA 156		DA 333	
DA 157		DA 334	
DA 158		DA 335	
DA 159		DA 336	
DA 160		DA 337	

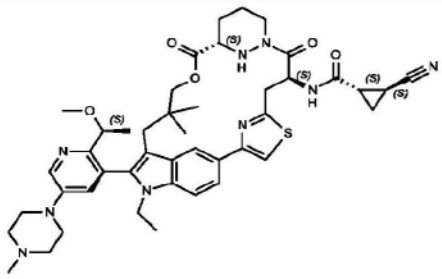
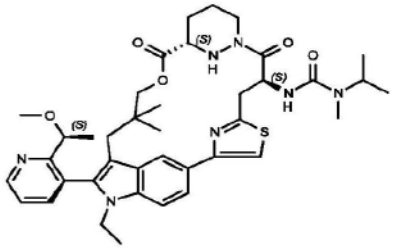
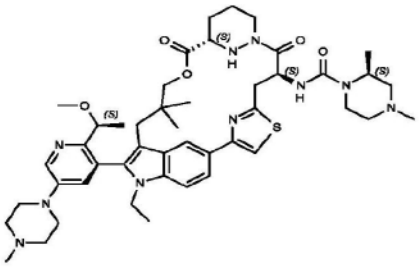
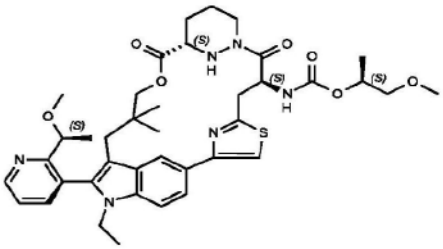
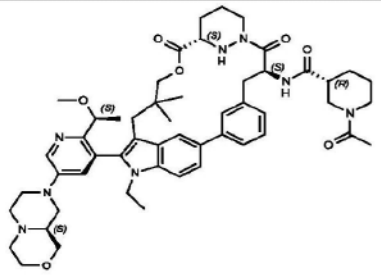
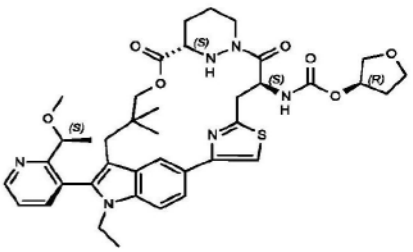
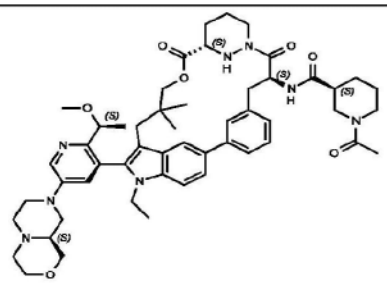
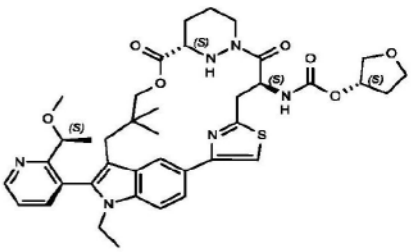
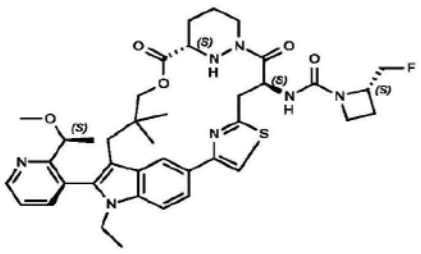
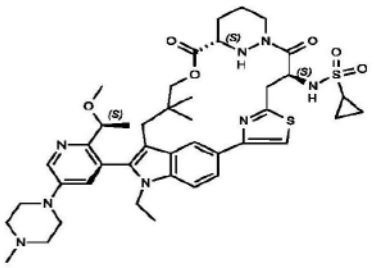
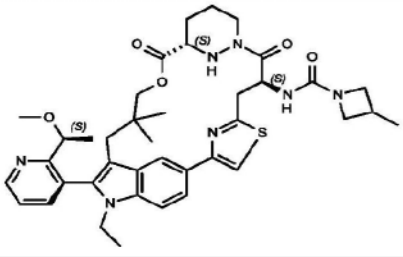
[2373]

DA 161		DA 338	
DA 162		DA 339	
DA 163		DA 340	
DA 164		DA 341	
DA 165		DA 342	

[2374]

DA 166		DA 343	
DA 167		DA 344	
DA 168		DA 345	
DA 169		DA 346	
DA 170		DA 347	

[2375]

DA 171		DA 348	
DA 172		DA 349	
DA 173		DA 350	
DA 174		DA 351	
DA 175		DA 352	
DA 176			

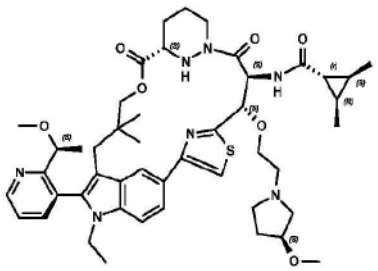
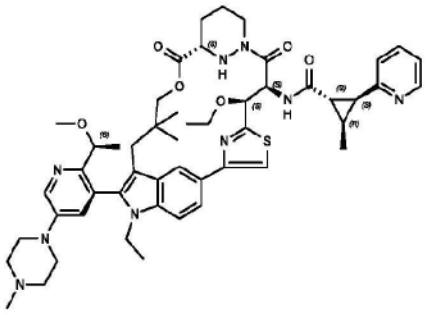
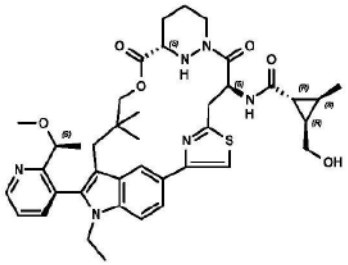
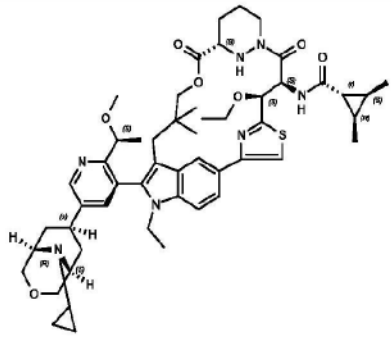
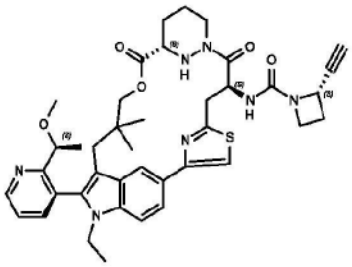
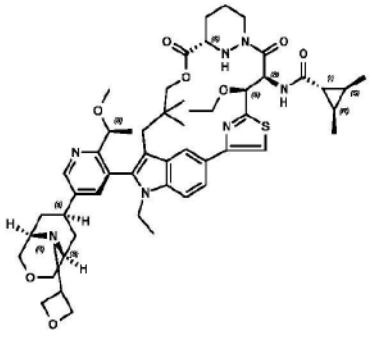
[2376] 应注意,一些化合物中的键以平直线或楔形线显示。在一些情况下,立体异构体的相对立体化学已确定;在一些情况下,绝对立体化学已确定。本发明考虑上表化合物的所有立体异构体。在特定实施方案中,考虑上表化合物的阻转异构体。括号中所示的任何化合物

指示所述化合物为非对映异构体,并且此非对映异构体的绝对立体化学可能未知。

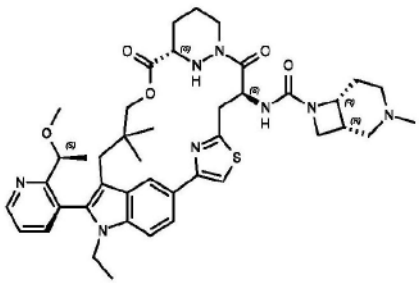
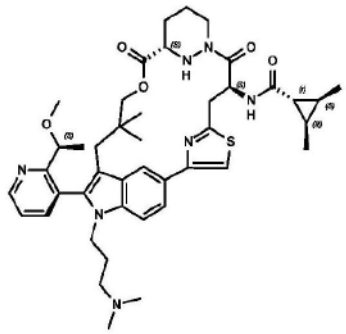
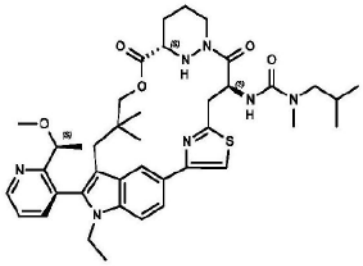
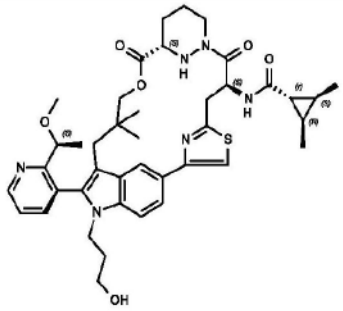
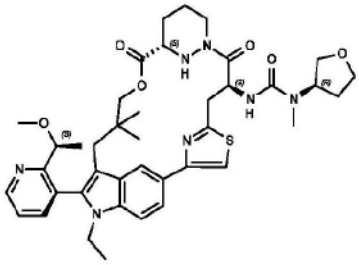
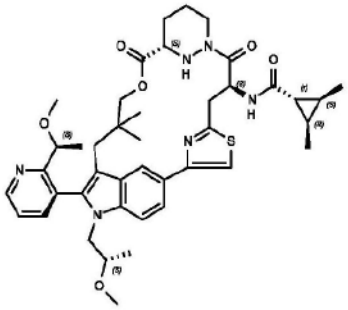
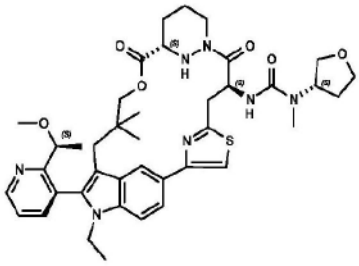
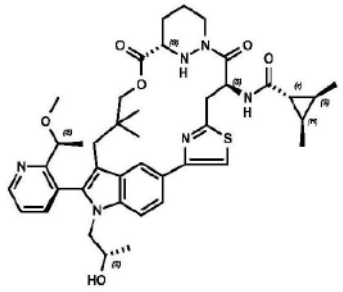
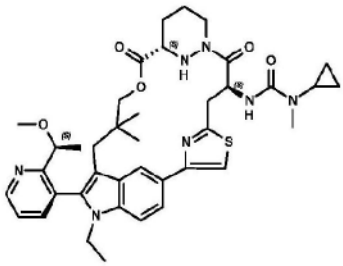
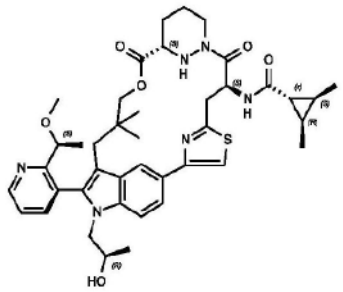
[2377] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自表D1b,或其药学上可接受的盐或立体异构体。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自表D1b,或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

[2378] 表D1b:某些本发明化合物

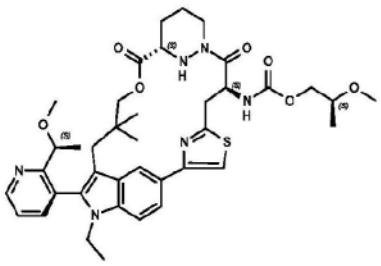
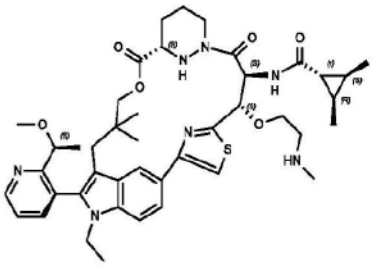
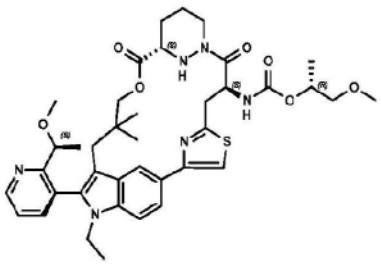
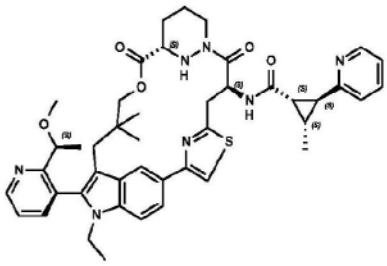
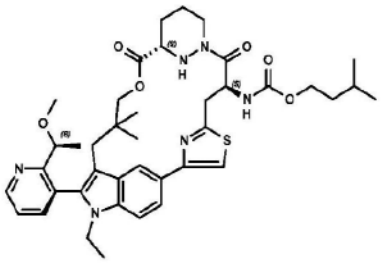
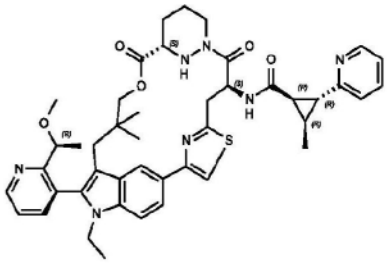
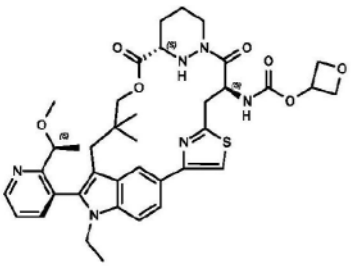
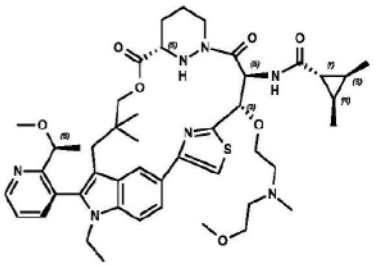
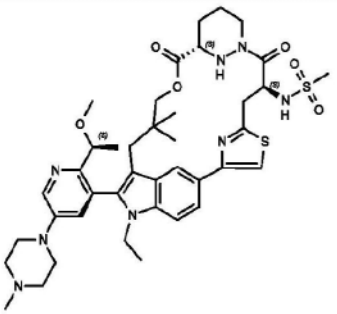
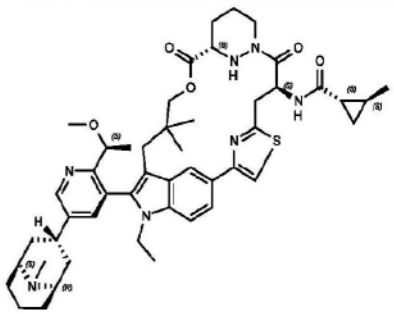
[2379]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
DA 354		DA 482	
DA 355		DA 483	
DA 356		DA 484	

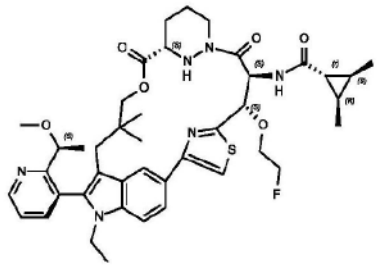
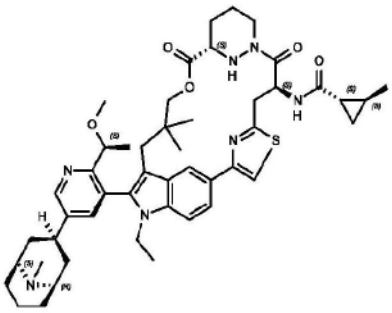
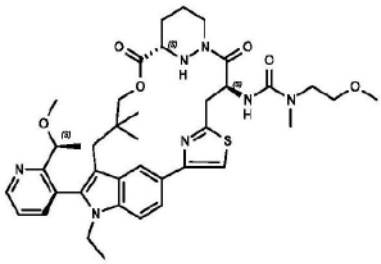
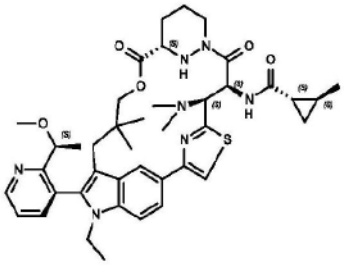
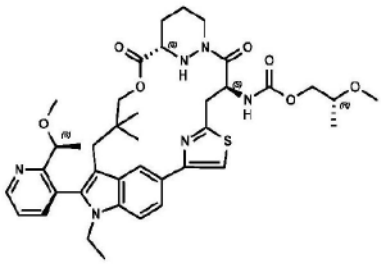
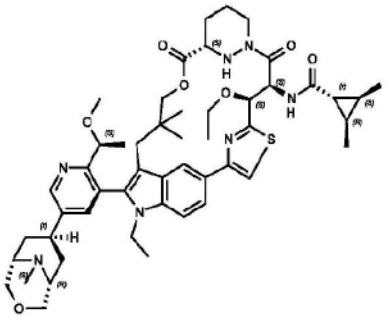
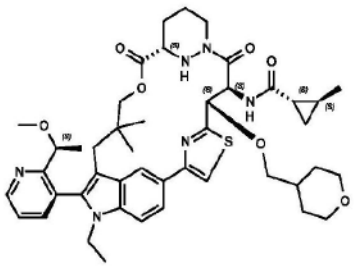
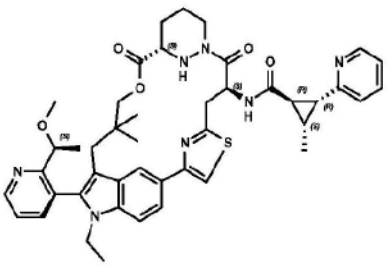
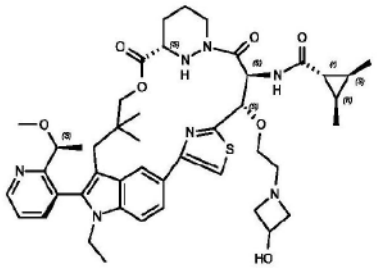
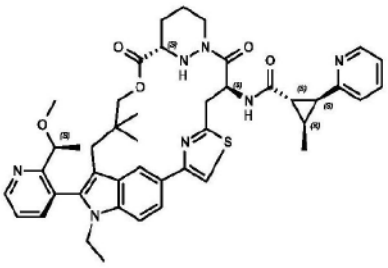
[2380]

DA 357		DA 485	
DA 358		DA 486	
DA 359		DA 487	
DA 360		DA 488	
DA 361		DA 489	

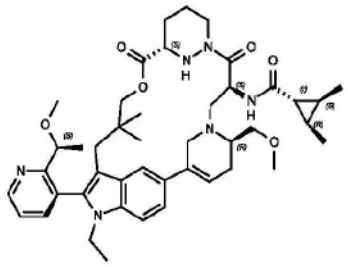
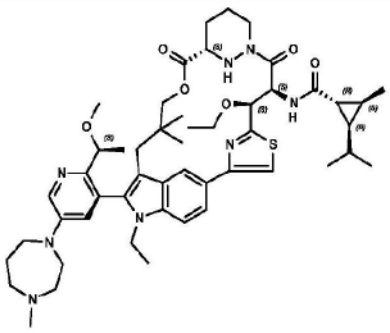
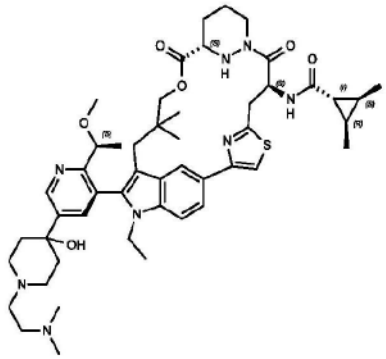
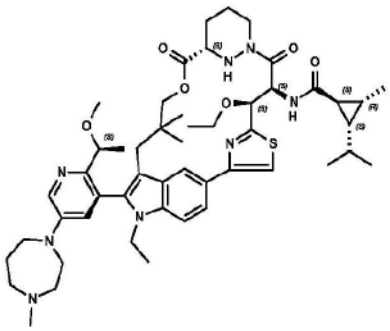
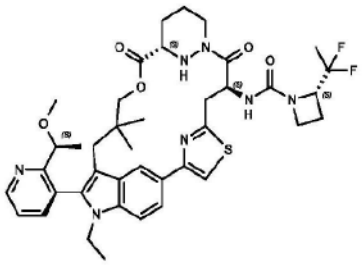
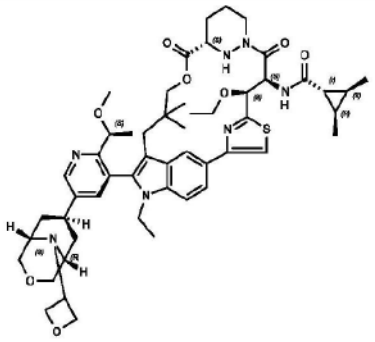
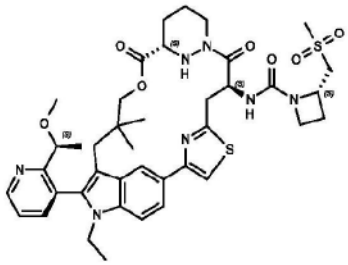
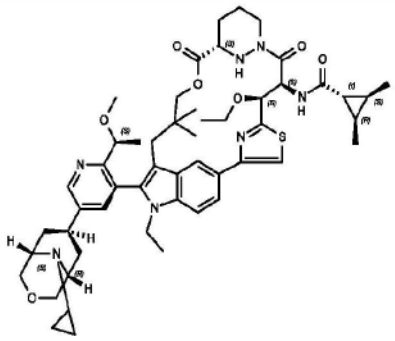
[2381]

DA 362		DA 490	
DA 363		DA 491	
DA 364		DA 492	
DA 365		DA 493	
DA 366		DA 494	

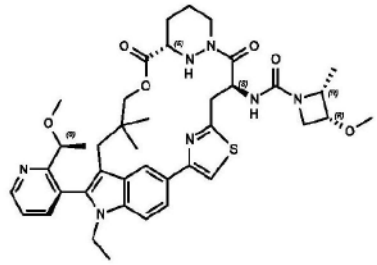
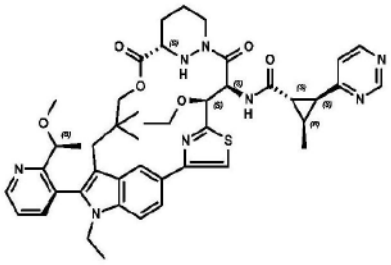
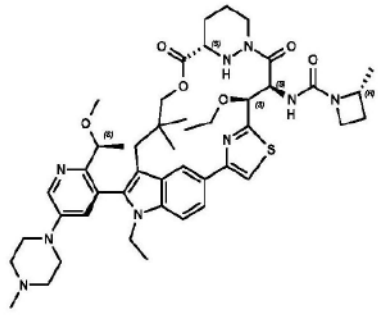
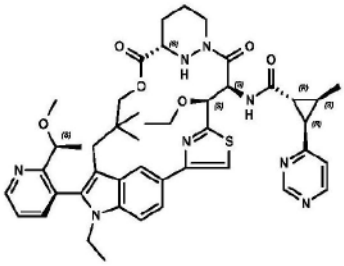
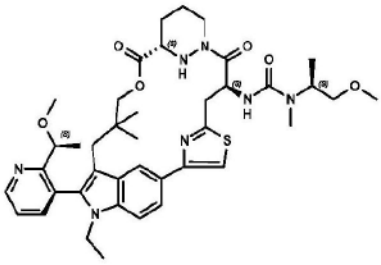
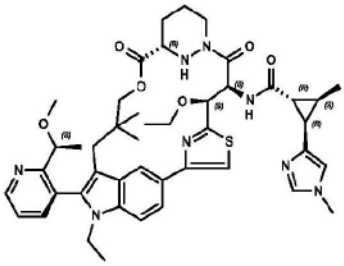
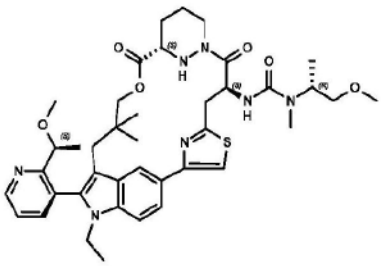
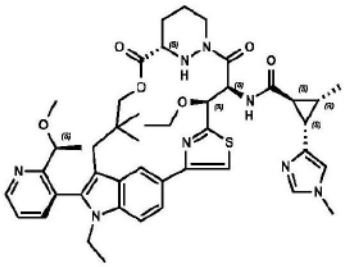
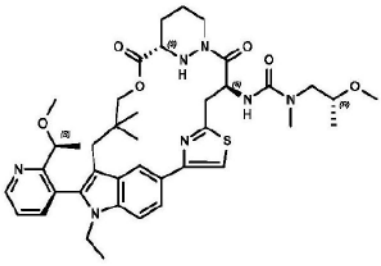
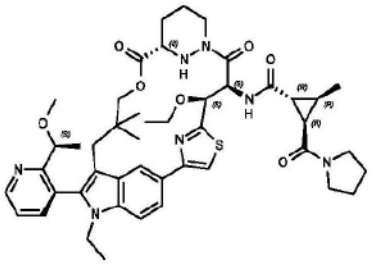
[2382]

DA 367		DA 495	
DA 368		DA 496	
DA 369		DA 497	
DA 370		DA 498	
DA 371		DA 499	

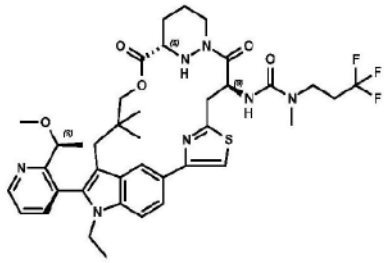
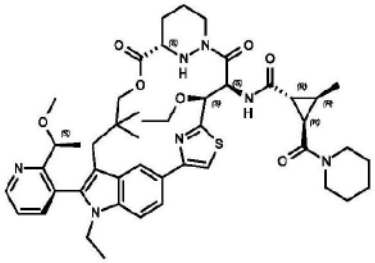
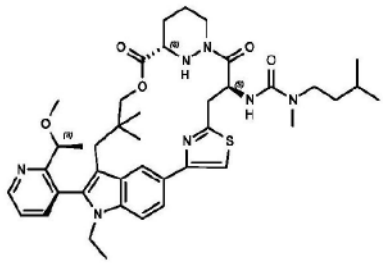
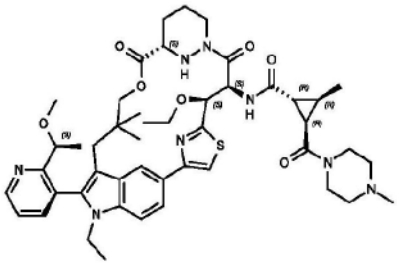
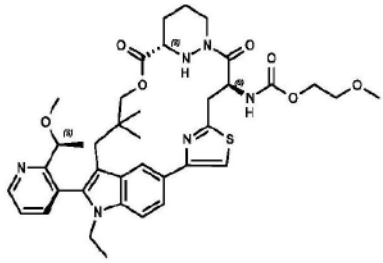
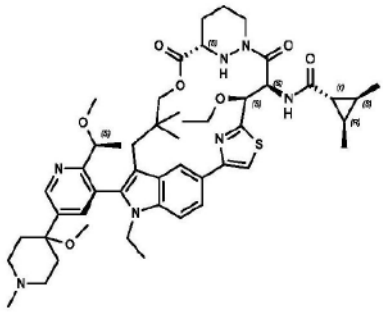
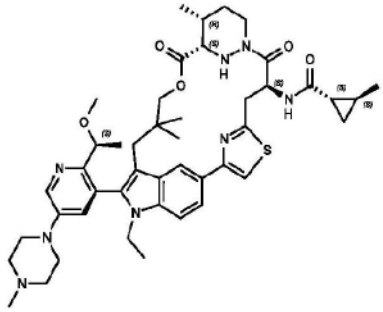
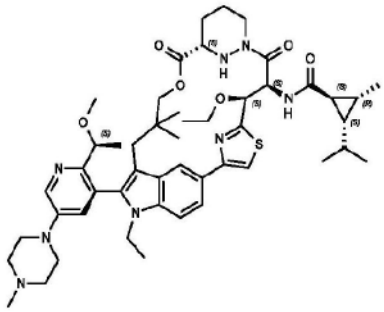
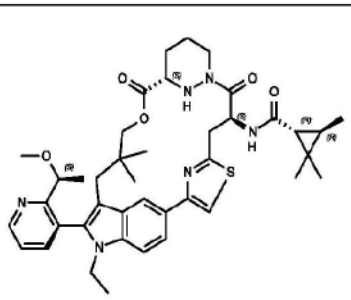
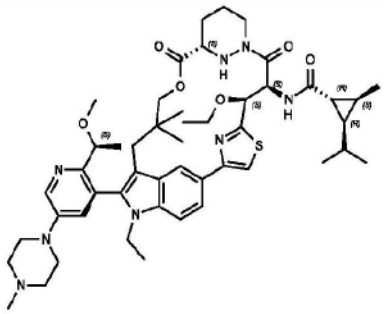
[2383]

DA 372		DA 500	
DA 373		DA 501	
DA 374		DA 502	
DA 375		DA 503	

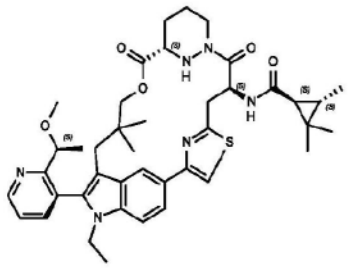
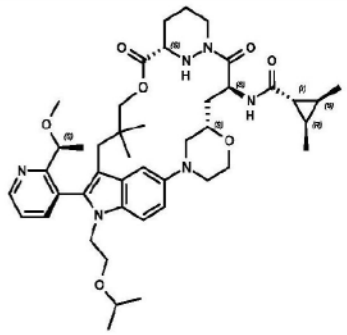
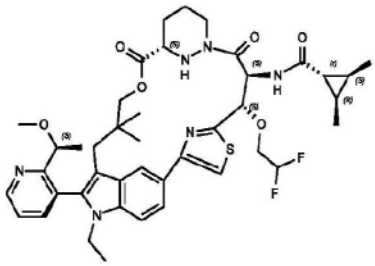
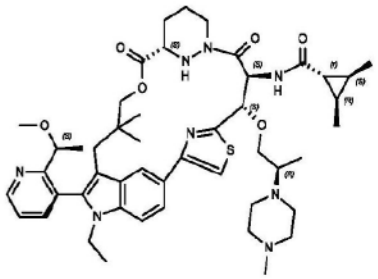
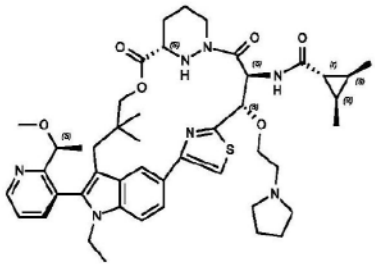
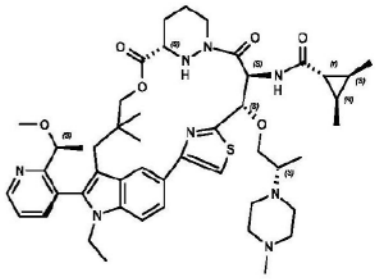
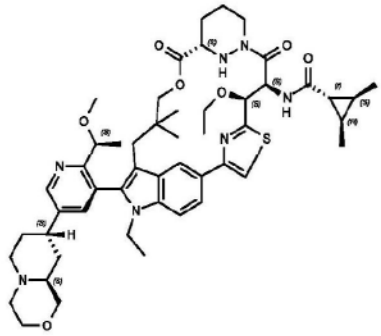
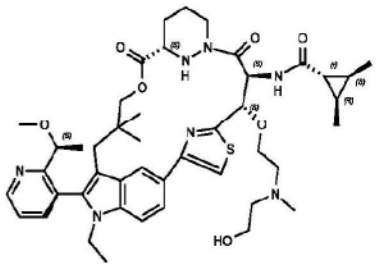
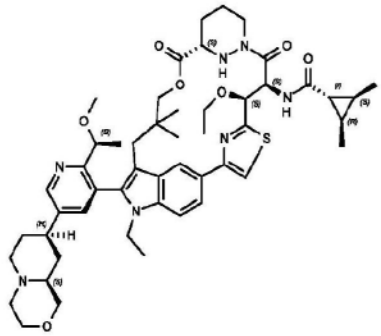
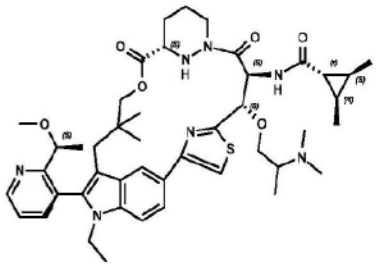
[2384]

DA 376		DA 504	
DA 377		DA 505	
DA 378		DA 506	
DA 379		DA 507	
DA 380		DA 508	

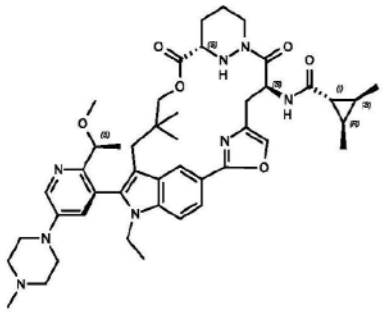
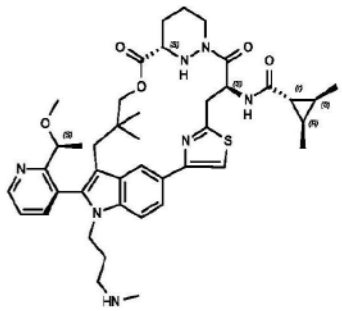
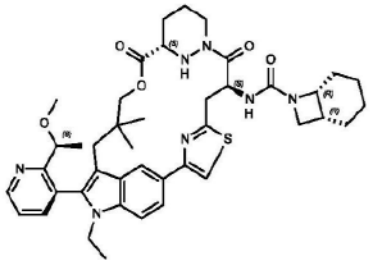
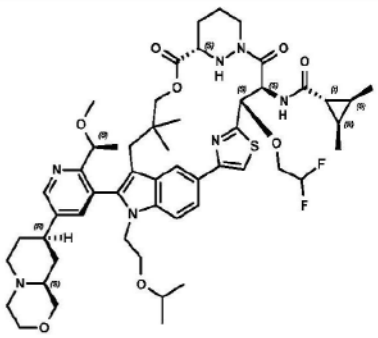
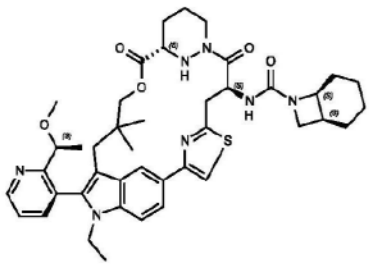
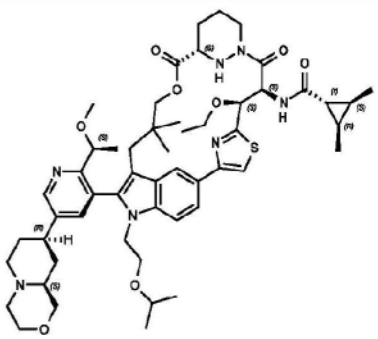
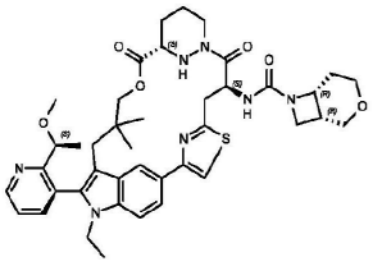
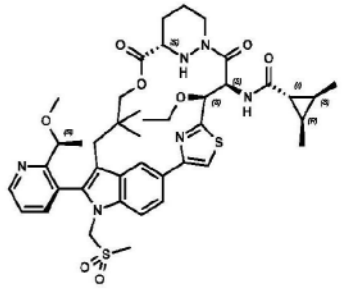
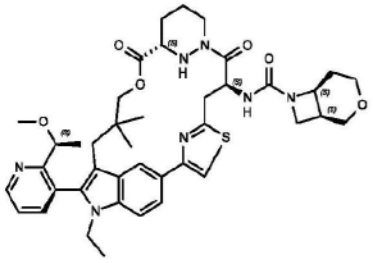
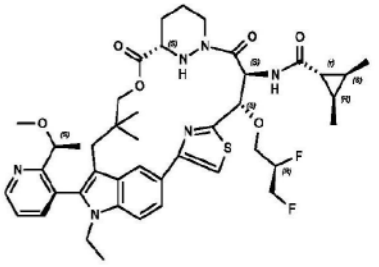
[2385]

DA 381		DA 509	
DA 382		DA 510	
DA 383		DA 511	
DA 384		DA 512	
DA 385		DA 513	

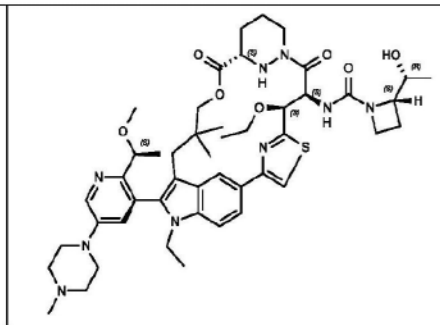
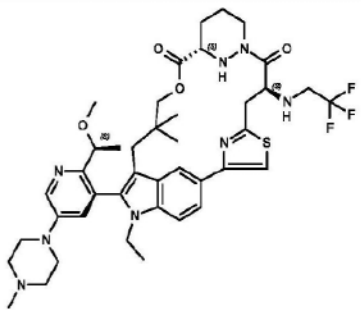
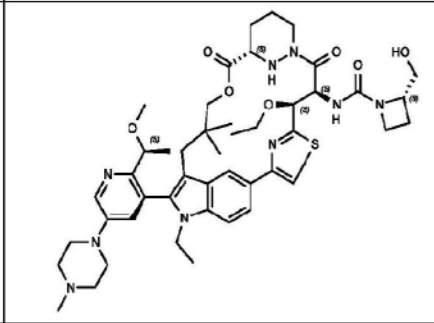
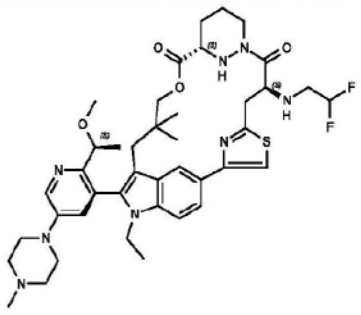
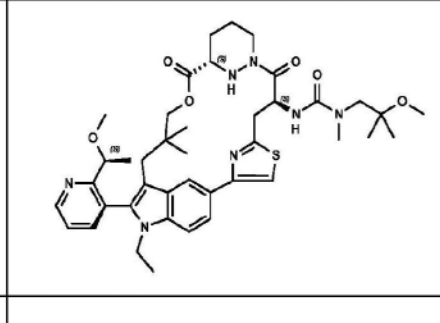
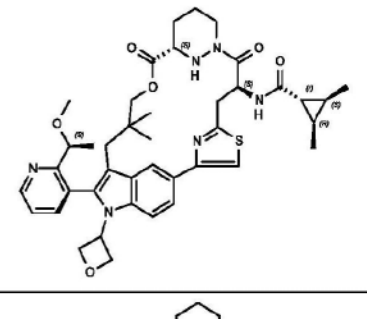
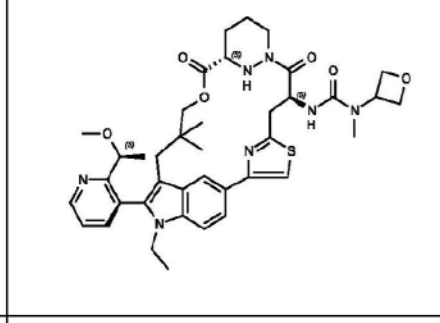
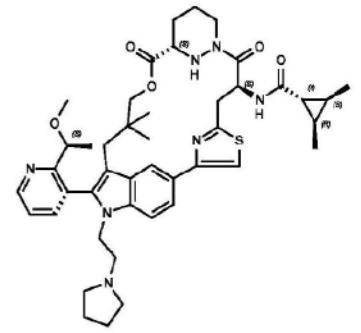
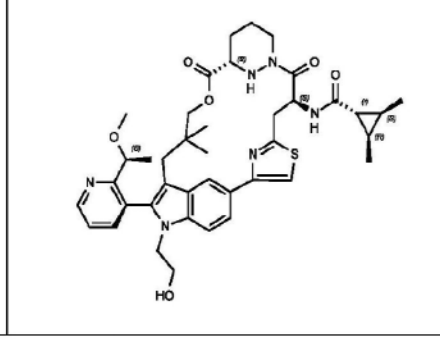
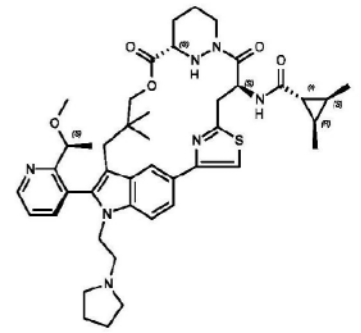
[2386]

DA 386		DA 514	
DA 387		DA 515	
DA 388		DA 516	
DA 389		DA 517	
DA 390		DA 518	

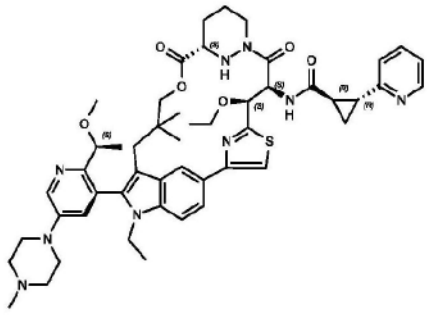
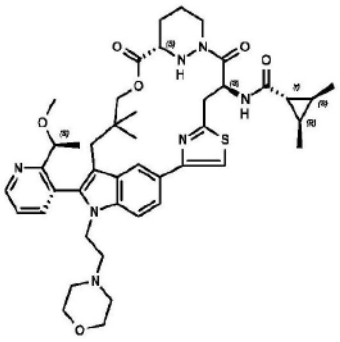
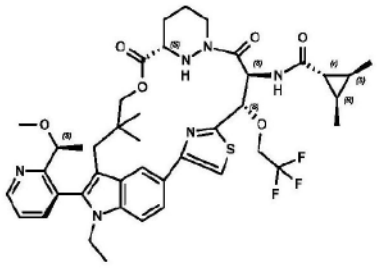
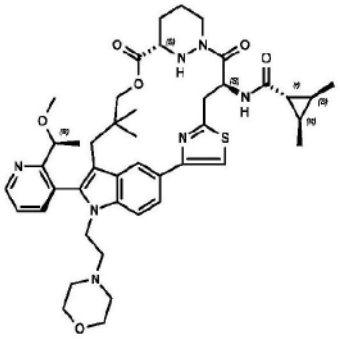
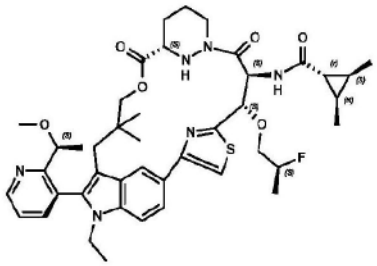
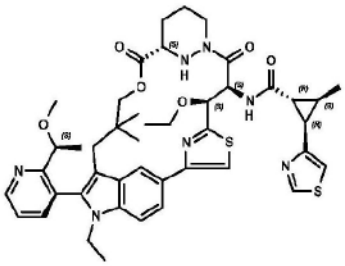
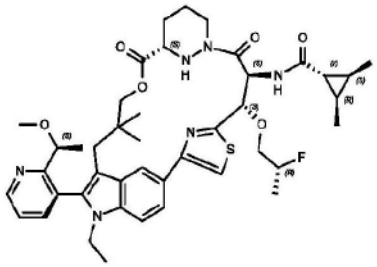
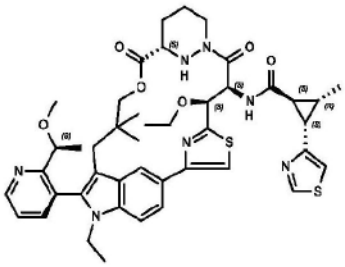
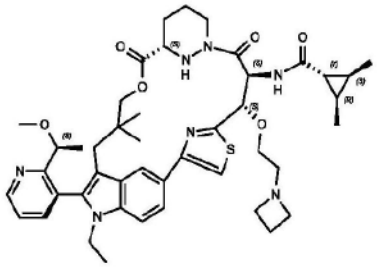
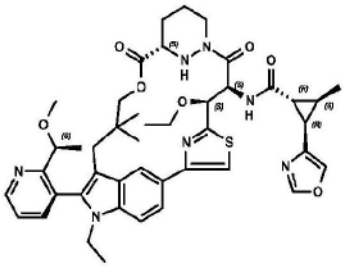
[2387]

DA 391		DA 519	
DA 392		DA 520	
DA 393		DA 521	
DA 394		DA 522	
DA 395		DA 523	

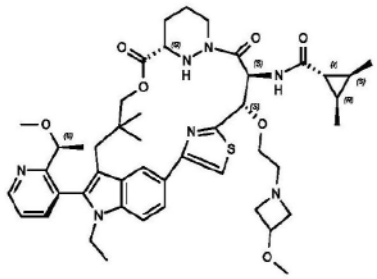
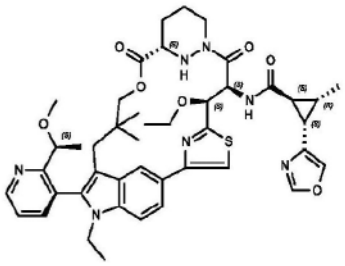
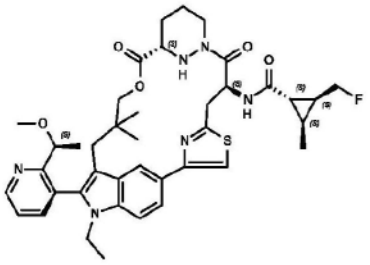
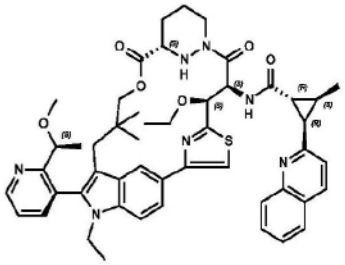
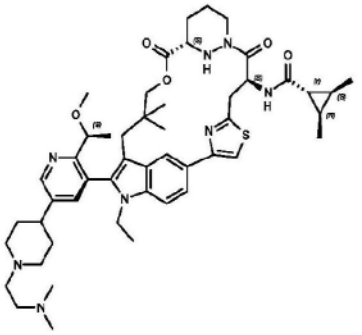
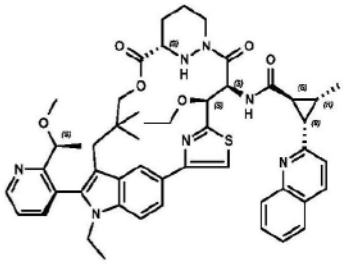
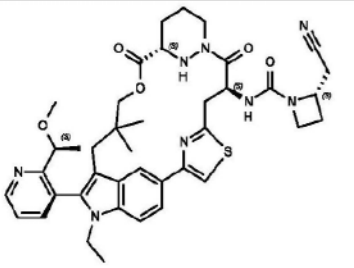
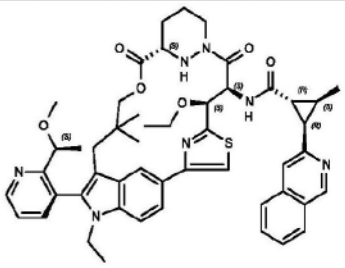
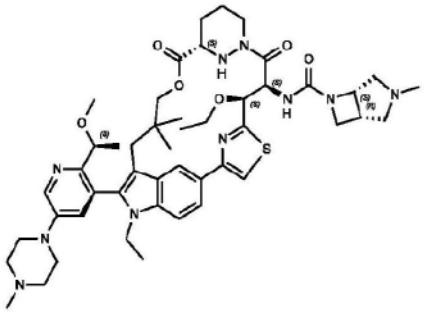
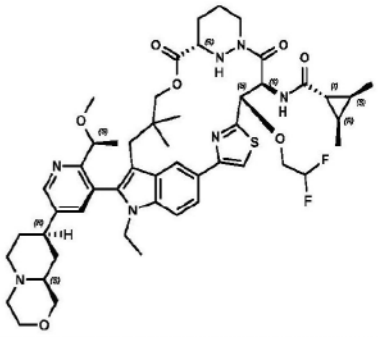
[2388]

DA 396		DA 524	
DA 397		DA 525	
DA 398		DA 526	
DA 399		DA 527	
DA 400		DA 528	

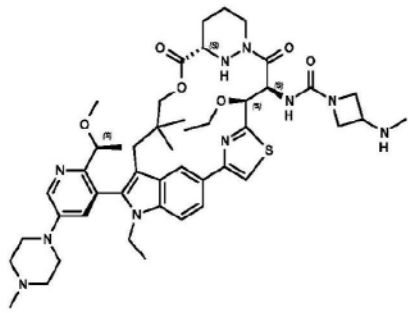
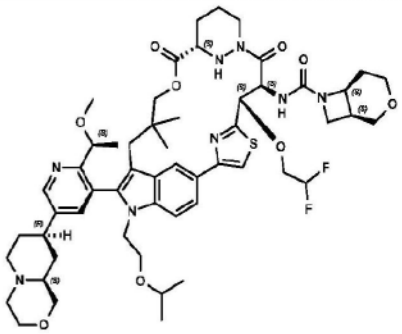
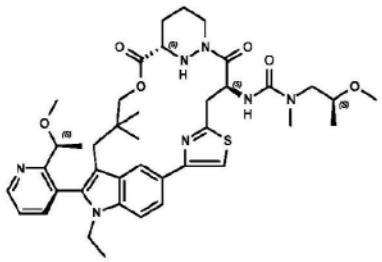
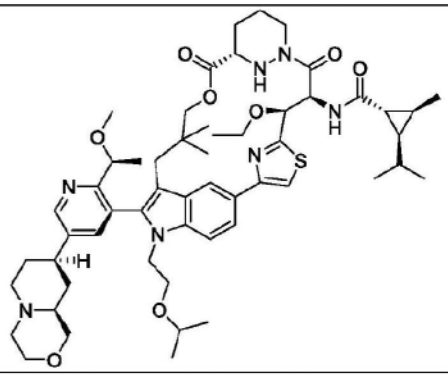
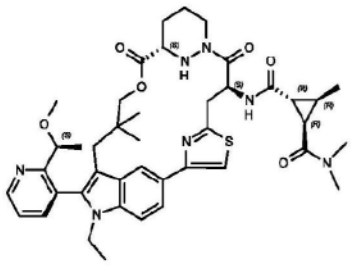
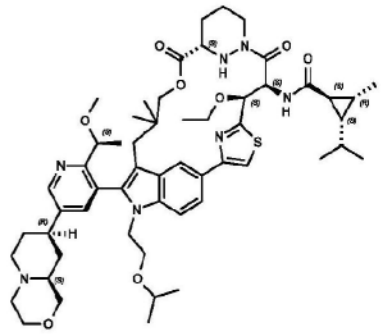
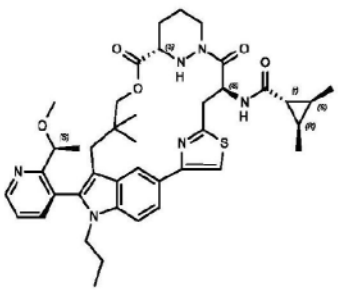
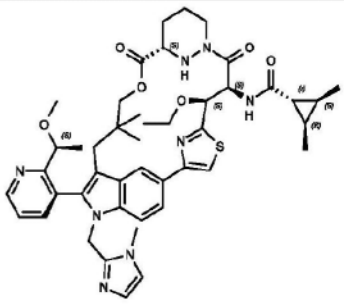
[2389]

DA 401		DA 529	
DA 402		DA 530	
DA 403		DA 531	
DA 404		DA 532	
DA 405		DA 533	

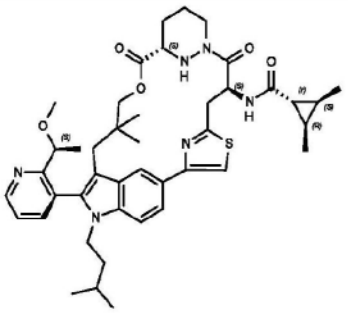
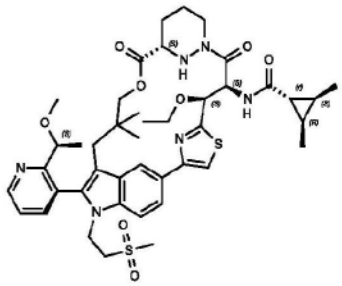
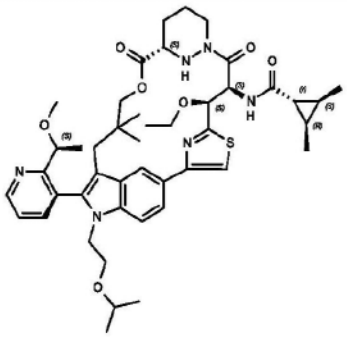
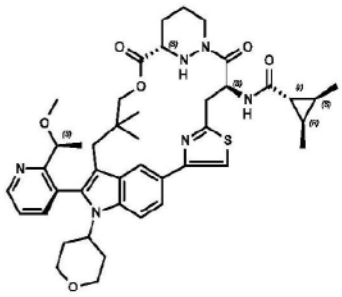
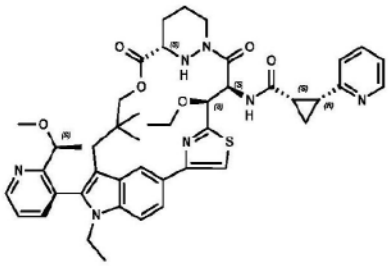
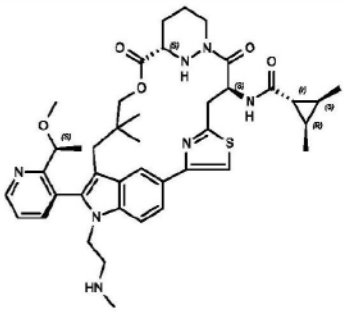
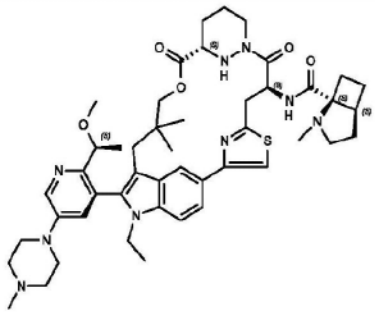
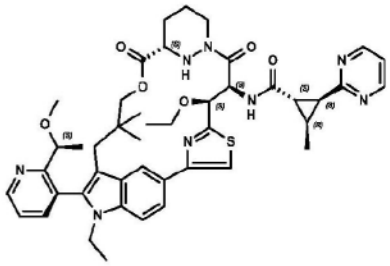
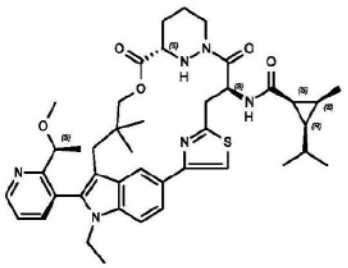
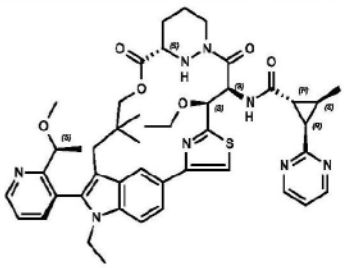
[2390]

DA 406		DA 534	
DA 407		DA 535	
DA 408		DA 536	
DA 409		DA 537	
DA 410		DA 538	

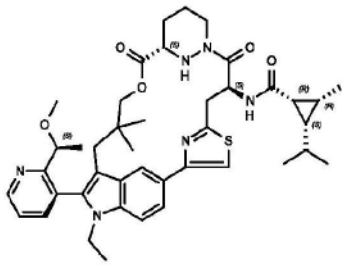
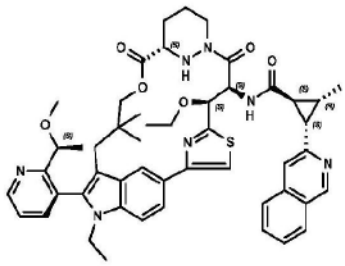
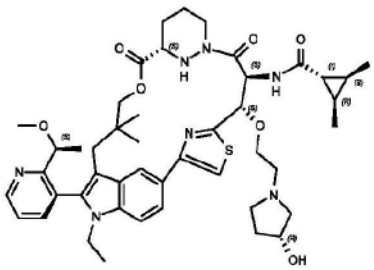
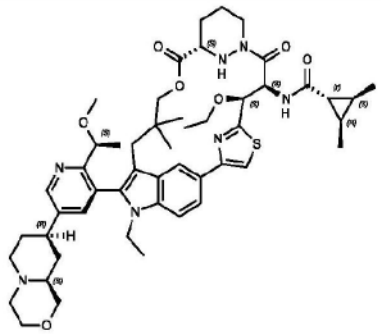
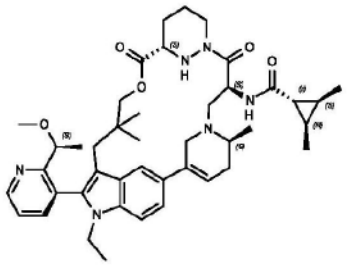
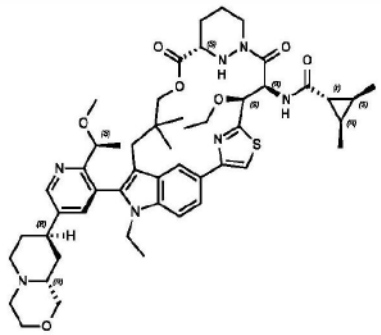
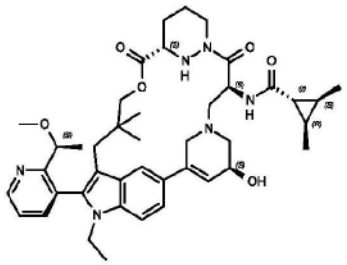
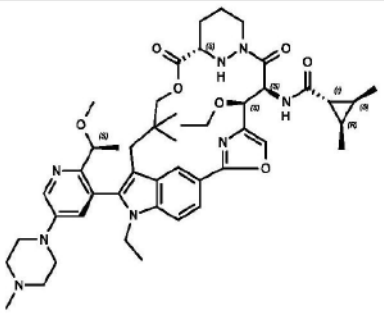
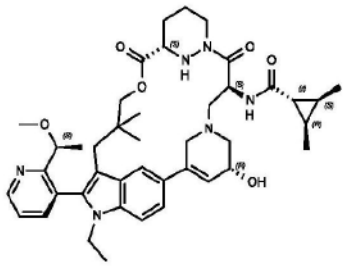
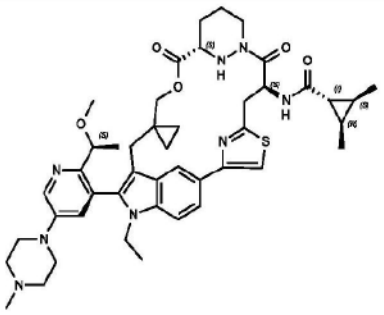
[2391]

DA 411		DA 539	
DA 412		DA 540	
DA 413		DA 541	
DA 414		DA 542	

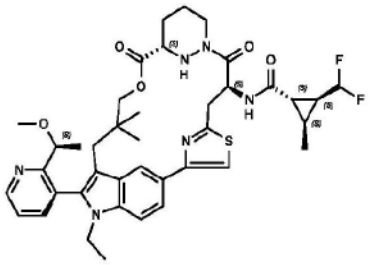
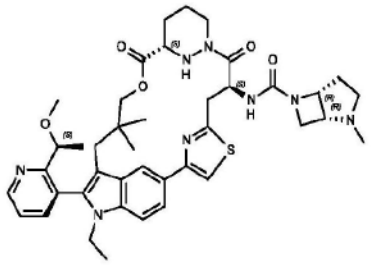
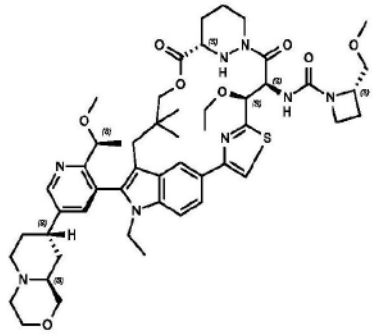
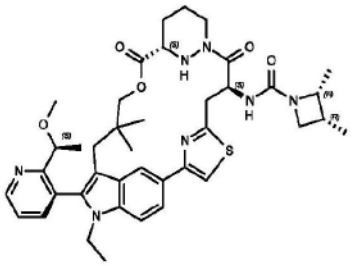
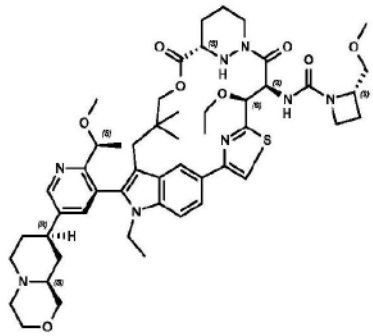
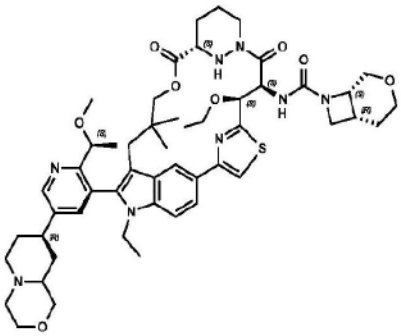
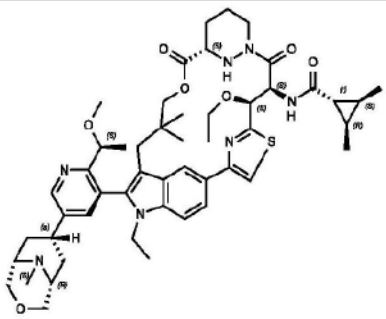
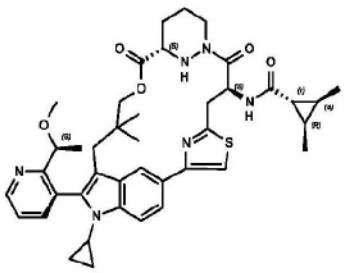
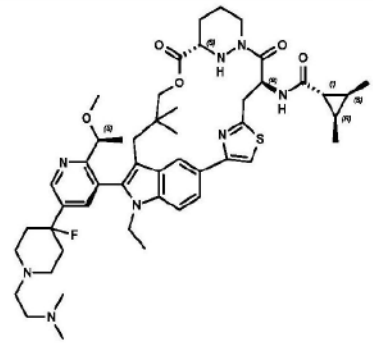
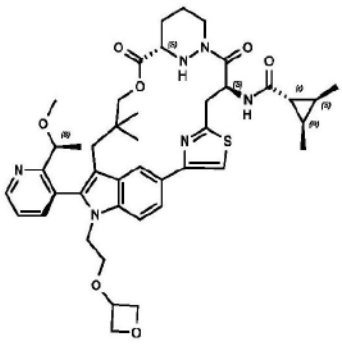
[2392]

DA 415		DA 543	
DA 416		DA 544	
DA 417		DA 545	
DA 418		DA 546	
DA 419		DA 547	

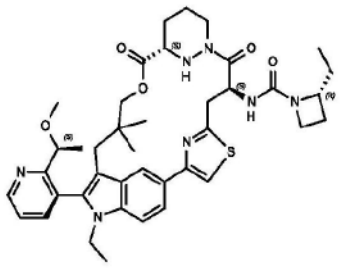
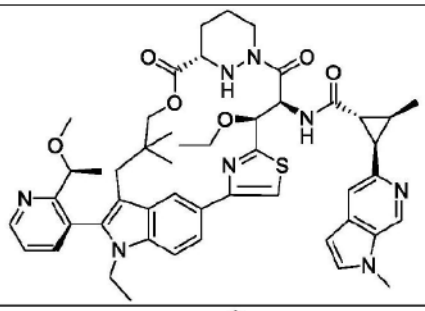
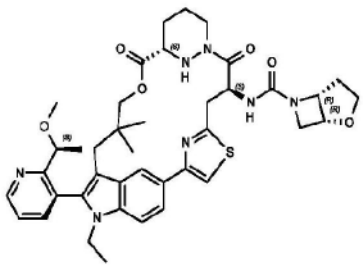
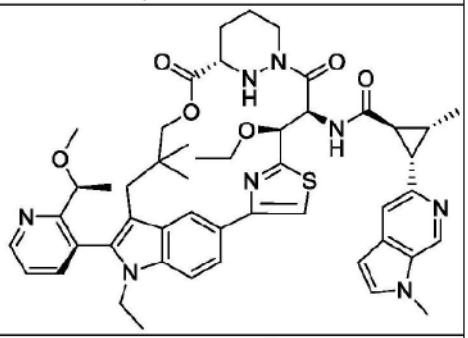
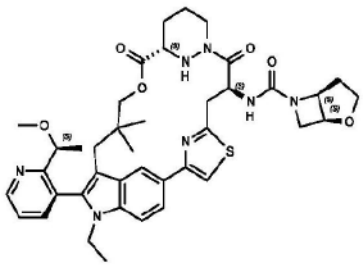
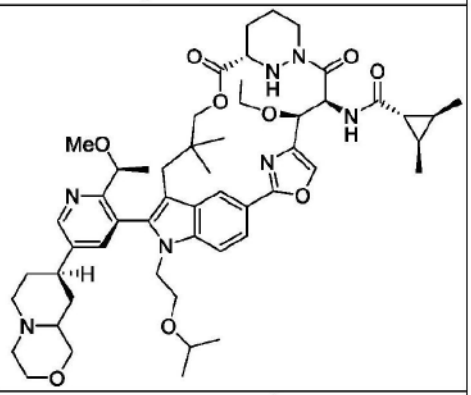
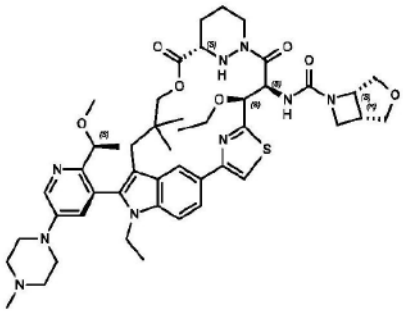
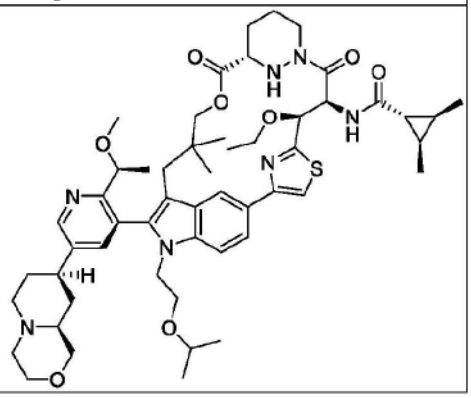
[2393]

DA 420		DA 548	
DA 421		DA 549	
DA 422		DA 550	
DA 423		DA 551	
DA 424		DA 552	

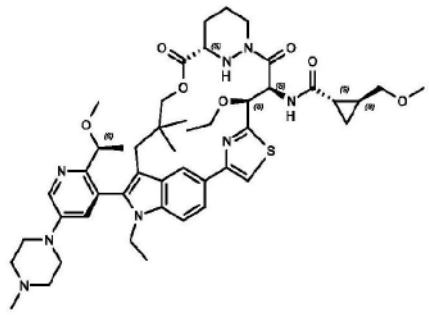
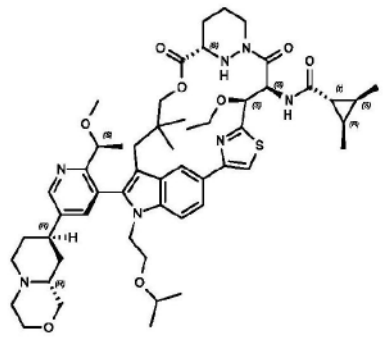
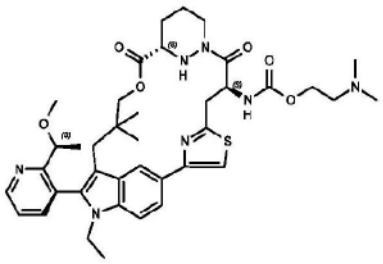
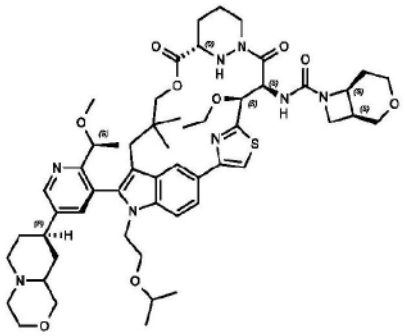
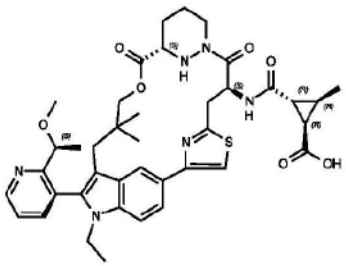
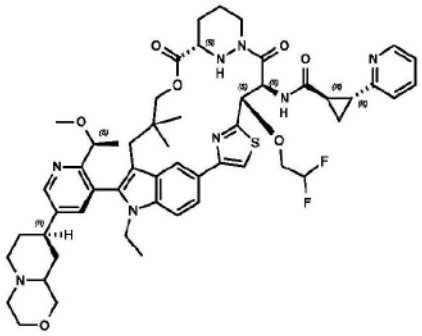
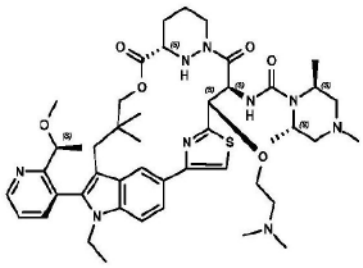
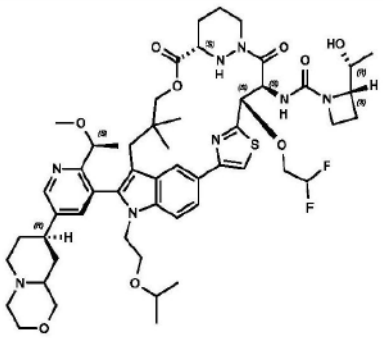
[2394]

DA 425		DA 553	
DA 426		DA 554	
DA 427		DA 555	
DA 428		DA 556	
DA 429		DA 557	

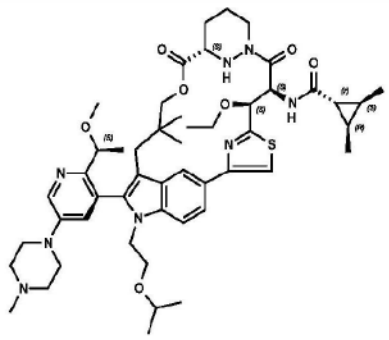
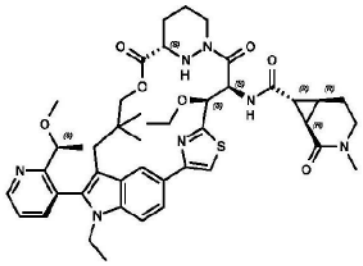
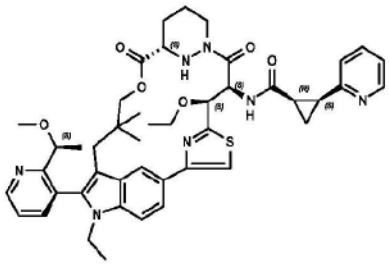
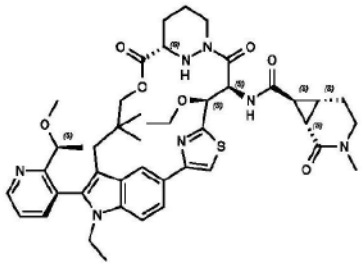
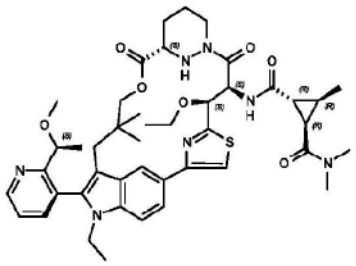
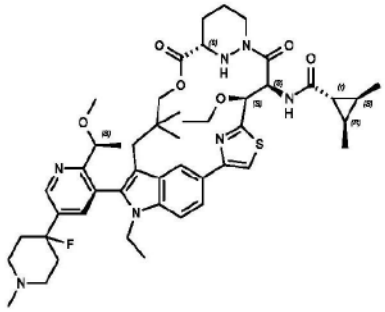
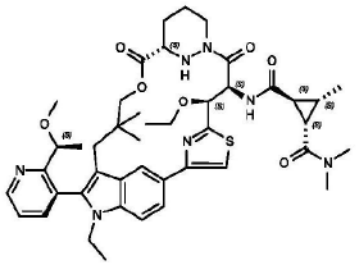
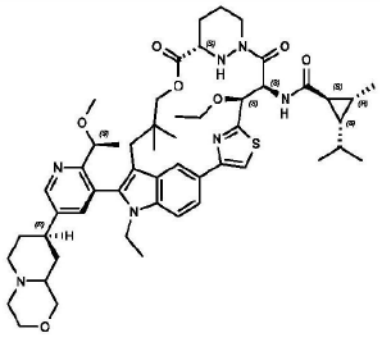
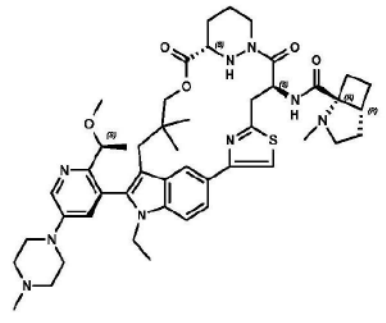
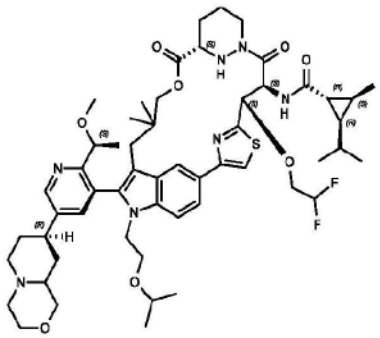
[2395]

DA 430		DA 558	
DA 431		DA 559	
DA 432		DA 560	
DA 433		DA 561	

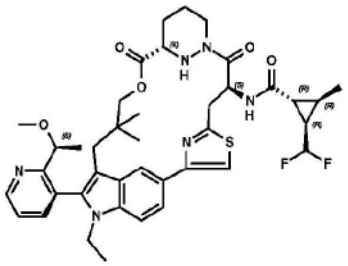
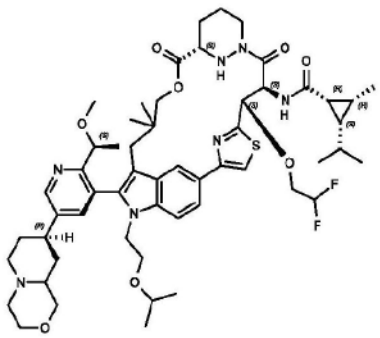
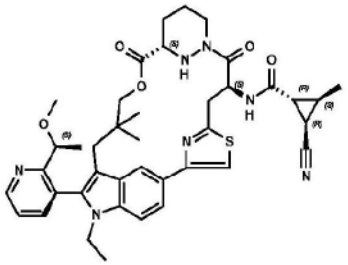
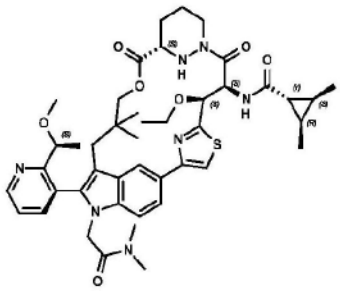
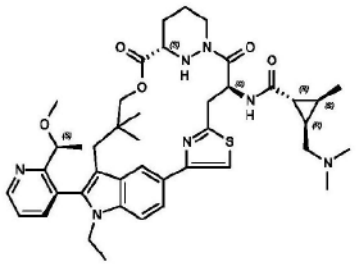
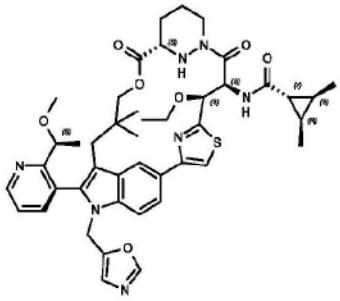
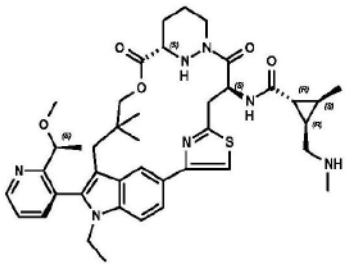
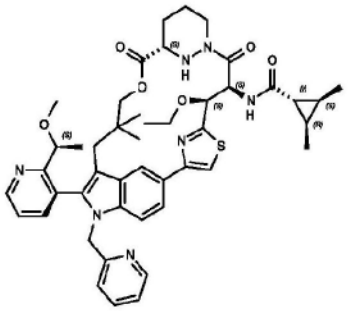
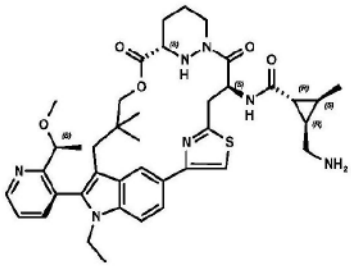
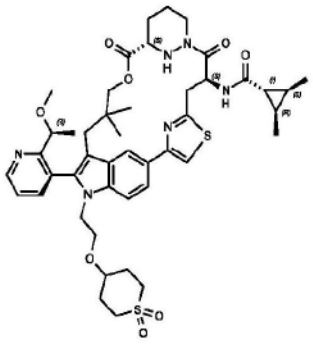
[2396]

DA 434		DA 562	
DA 435		DA 563	
DA 436		DA 564	
DA 437		DA 565	

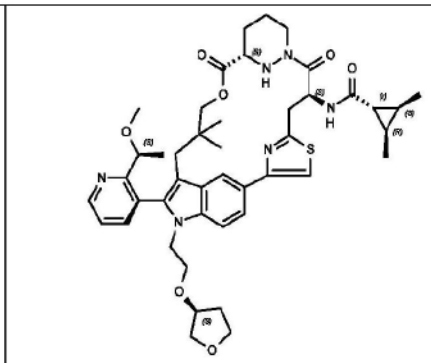
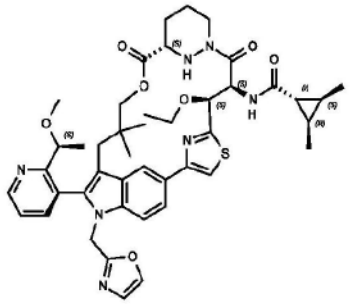
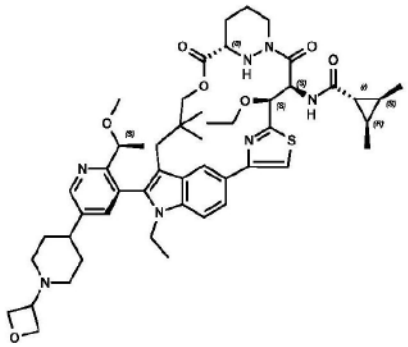
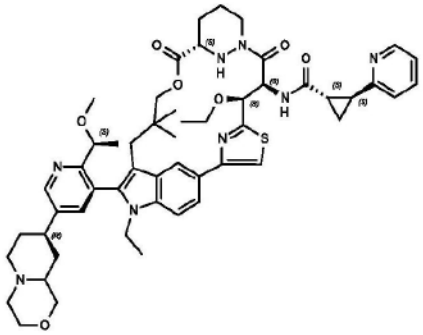
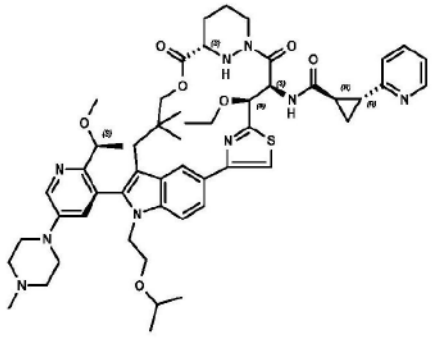
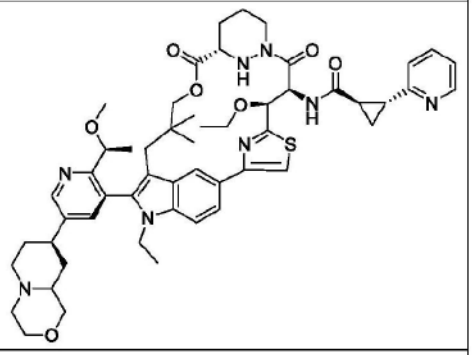
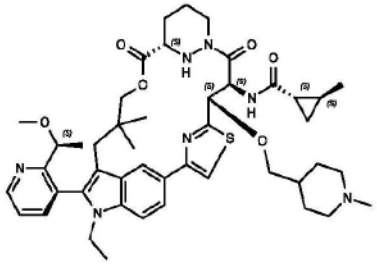
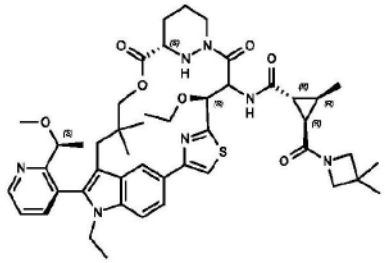
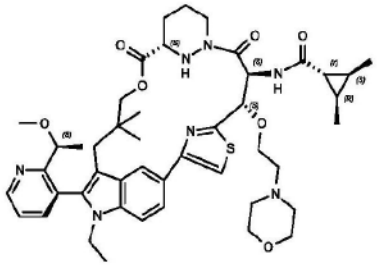
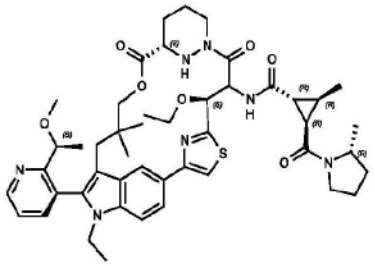
[2397]

DA 438		DA 566	
DA 439		DA 567	
DA 440		DA 568	
DA 441		DA 569	
DA 442		DA 570	

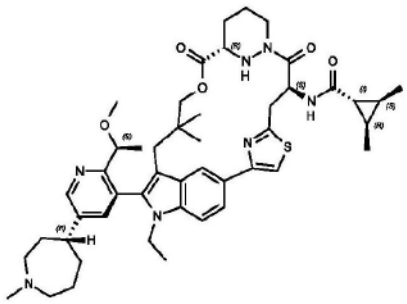
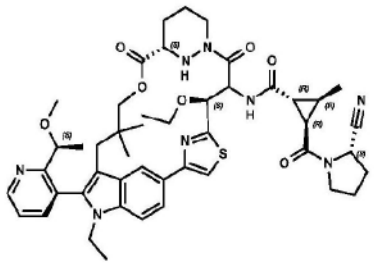
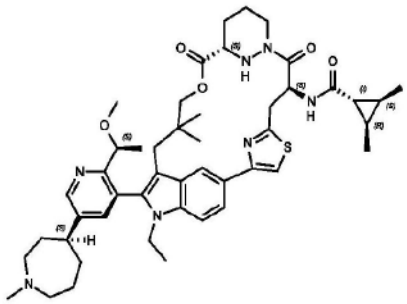
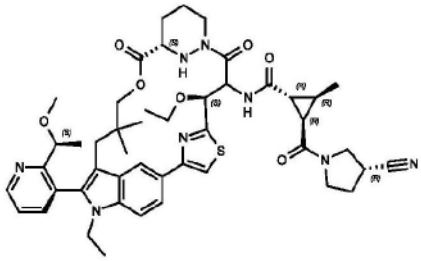
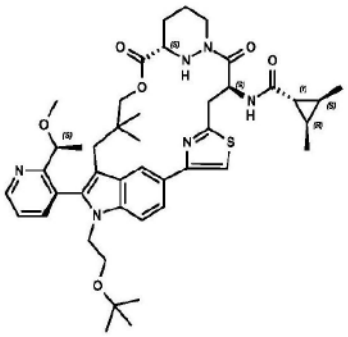
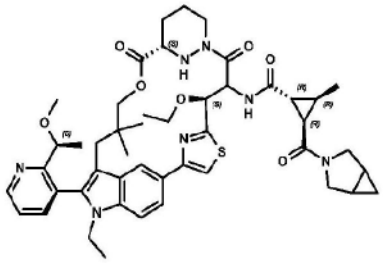
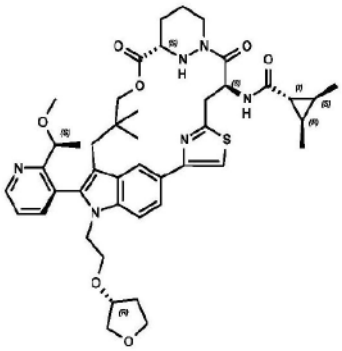
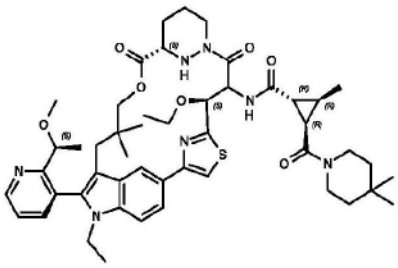
[2398]

DA 443		DA 571	
DA 444		DA 572	
DA 445		DA 573	
DA 446		DA 574	
DA 447		DA 575	

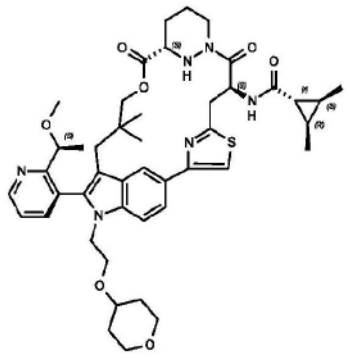
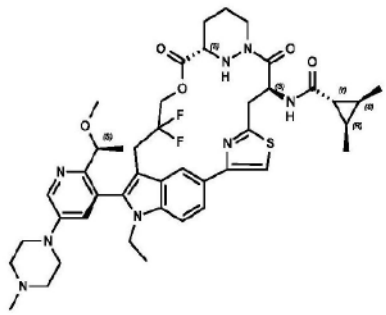
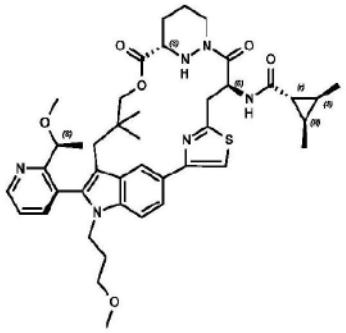
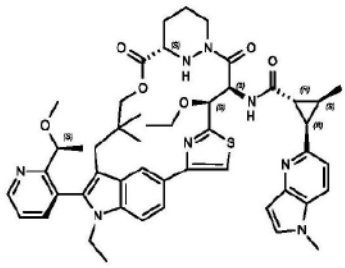
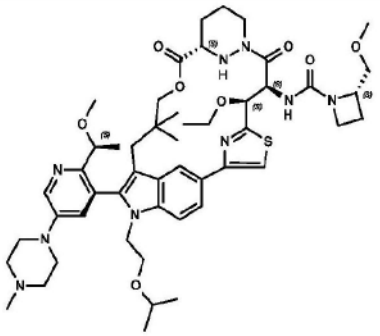
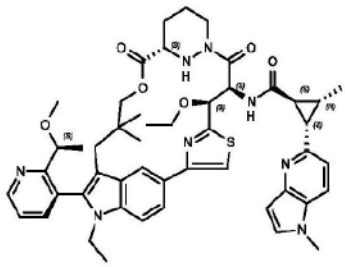
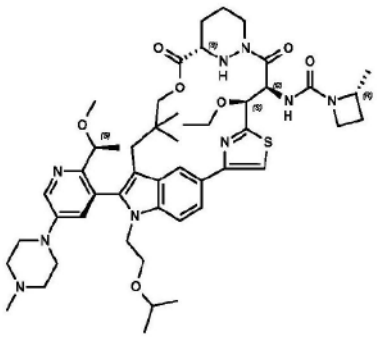
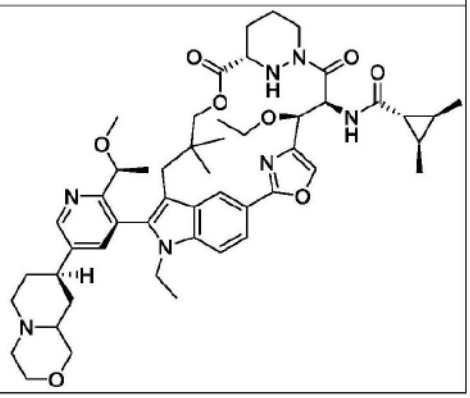
[2399]

DA 448		DA 576	
DA 449		DA 577	
DA 450		DA 578	
DA 451		DA 579	
DA 452		DA 580	

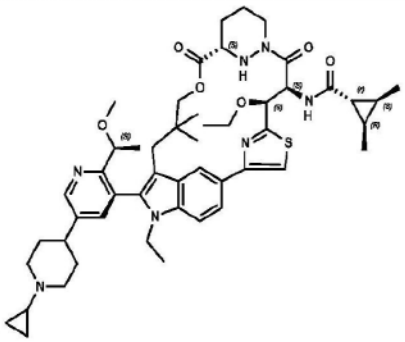
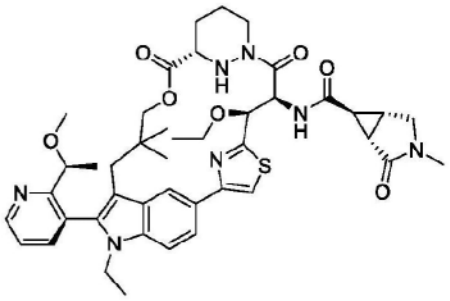
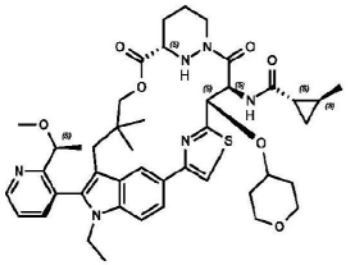
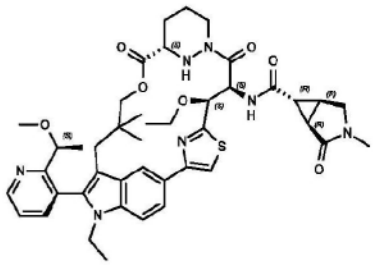
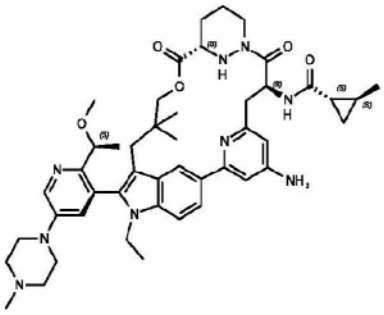
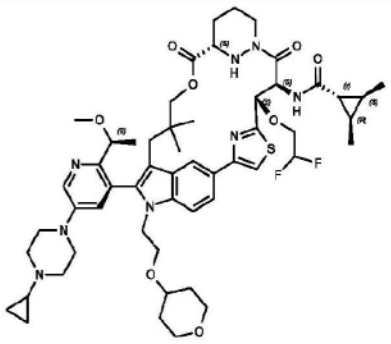
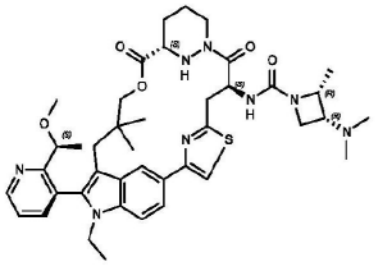
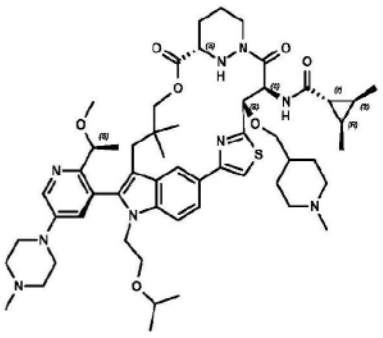
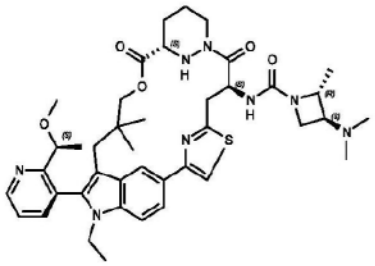
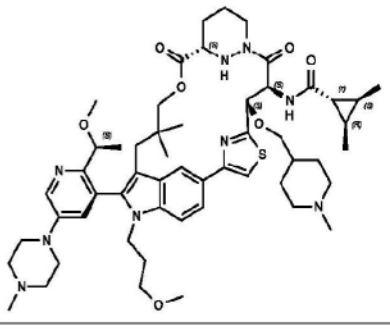
[2400]

DA 453		DA 581	
DA 454		DA 582	
DA 455		DA 583	
DA 456		DA 584	

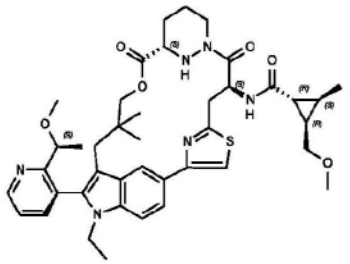
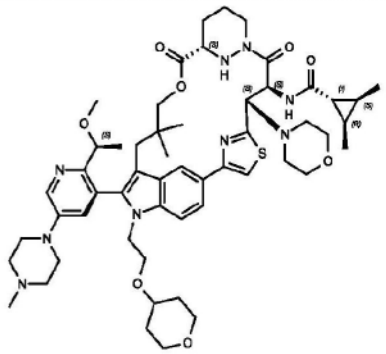
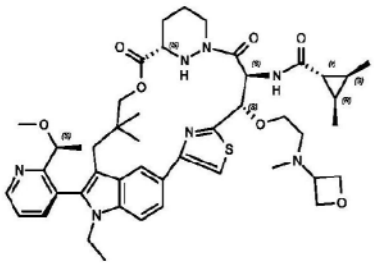
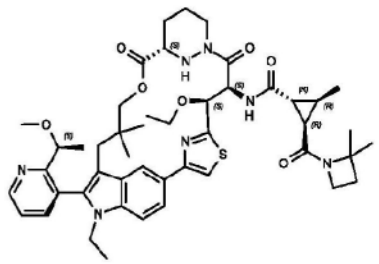
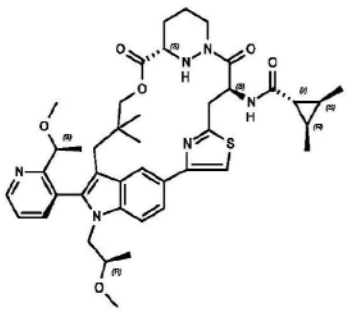
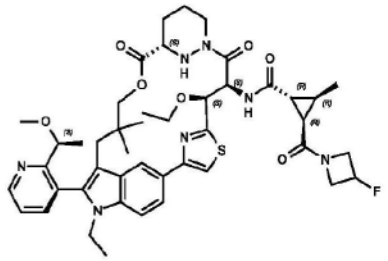
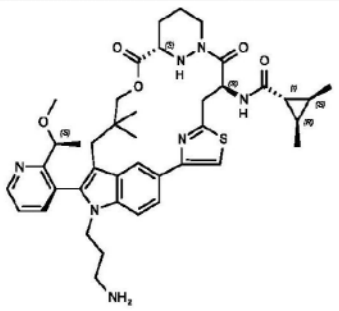
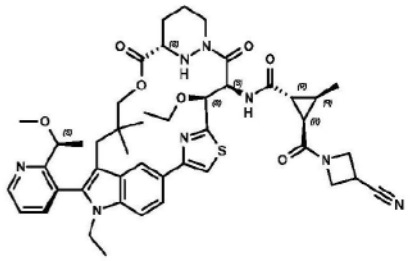
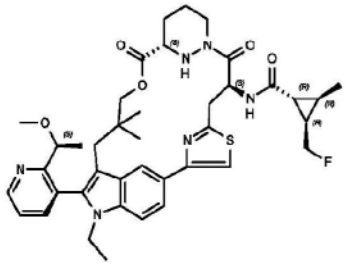
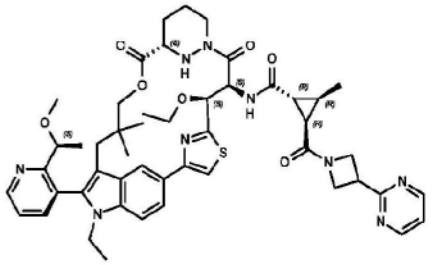
[2401]

DA 457		DA 585	
DA 458		DA 586	
DA 459		DA 587	
DA 460		DA 588	

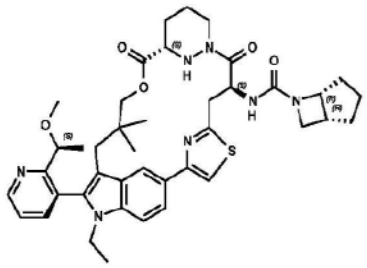
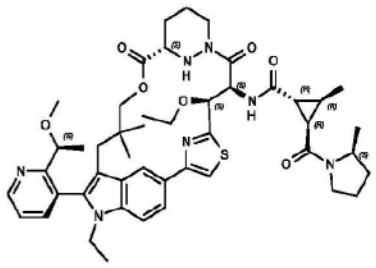
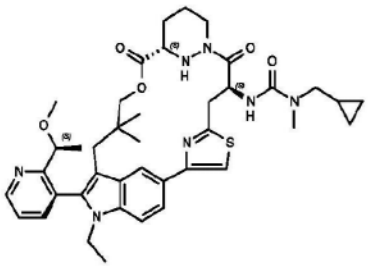
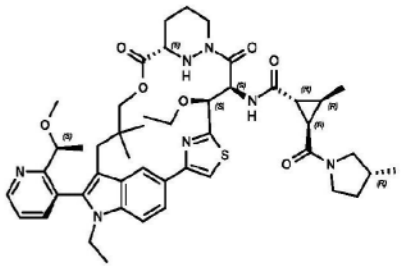
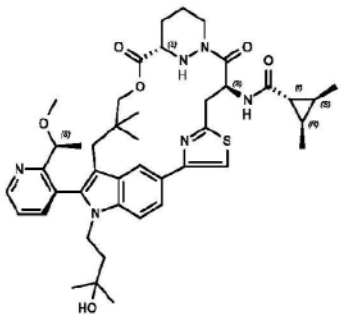
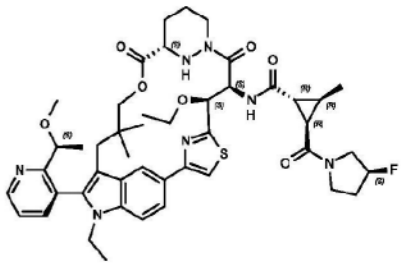
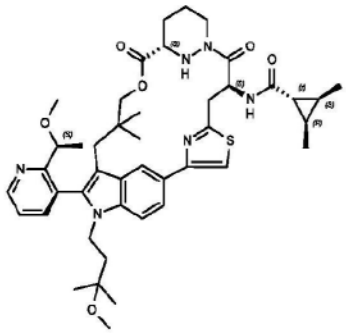
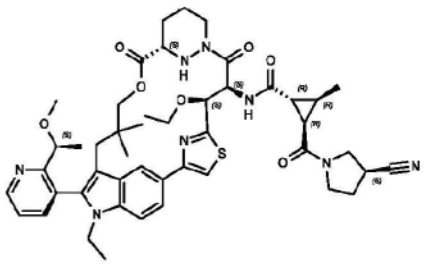
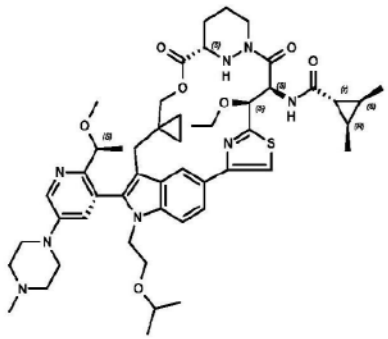
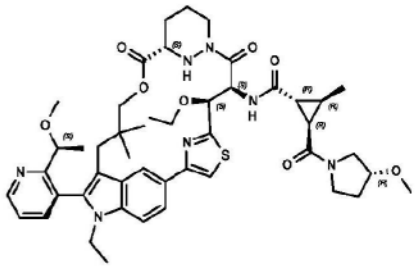
[2402]

DA 461		DA 589	
DA 462		DA 590	
DA 463		DA 591	
DA 464		DA 592	
DA 465		DA 593	

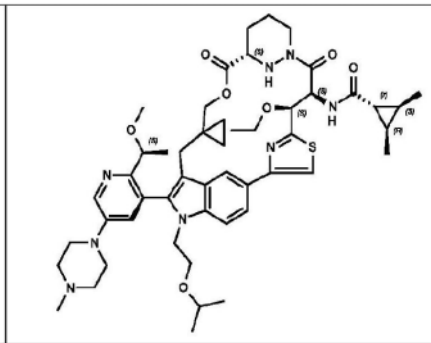
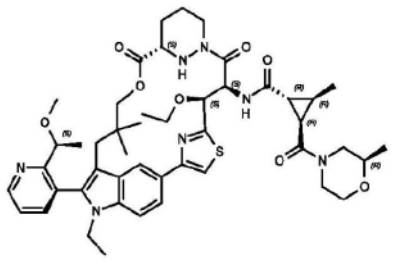
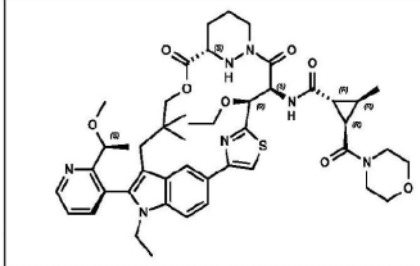
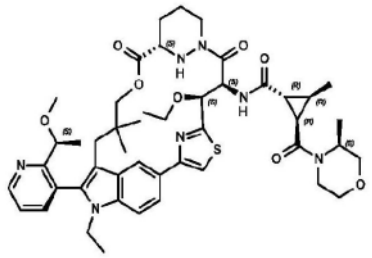
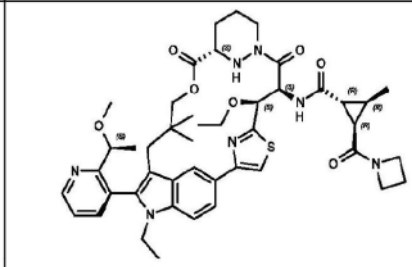
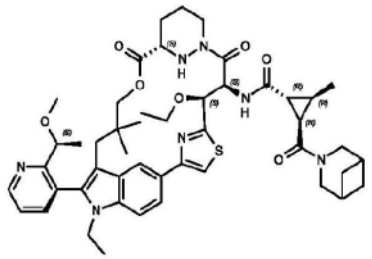
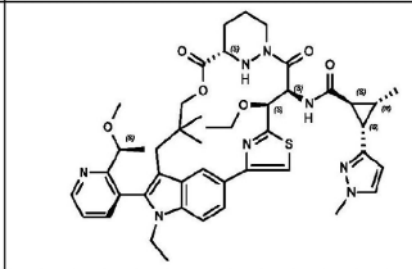
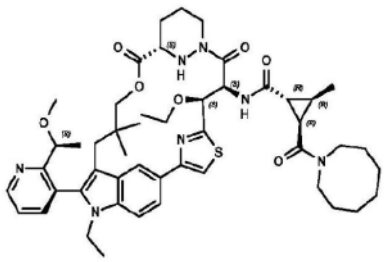
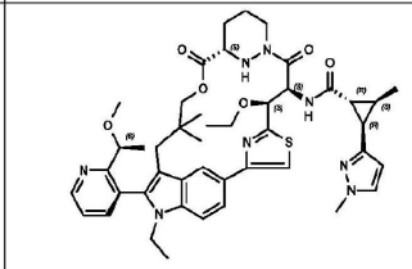
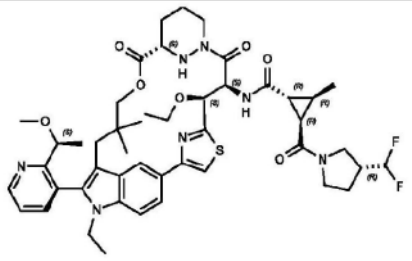
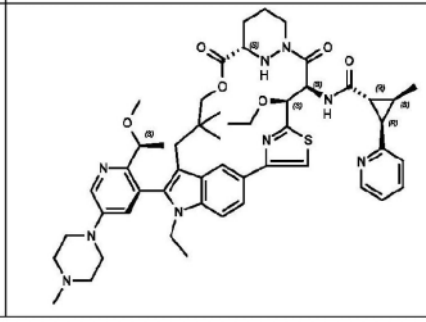
[2403]

DA 466		DA 594	
DA 467		DA 595	
DA 468		DA 596	
DA 469		DA 597	
DA 470		DA 598	

[2404]

DA 471		DA 599	
DA 472		DA 600	
DA 473		DA 601	
DA 474		DA 602	
DA 475		DA 603	

[2405]

DA 476		DA 604	
DA 477		DA 605	
DA 478		DA 606	
DA 479		DA 607	
DA 480		DA 608	
DA 481			

[2406] 应注意,一些化合物中的键以平直线或楔形线显示。在一些情况下,立体异构体的相对立体化学已确定;在一些情况下,绝对立体化学已确定。本发明考虑上表化合物的所有

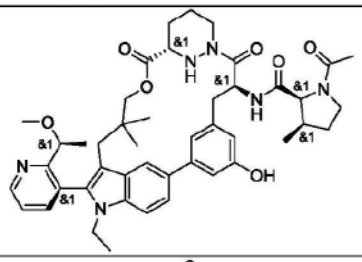
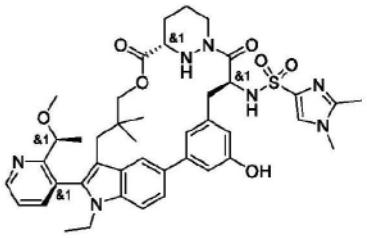
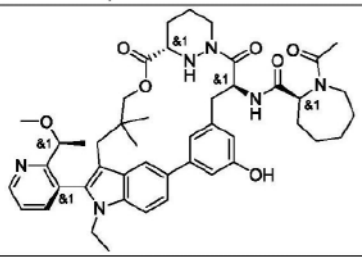
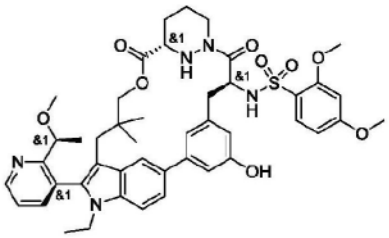
立体异构体。在特定实施方案中,考虑上表化合物的阻转异构体。括号中所示的任何化合物指示所述化合物为非对映异构体,并且此非对映异构体的绝对立体化学可能未知。

[2407] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂为选自表D2的化合物,或其药学上可接受的盐或立体异构体。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂为选自表D2的化合物,或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

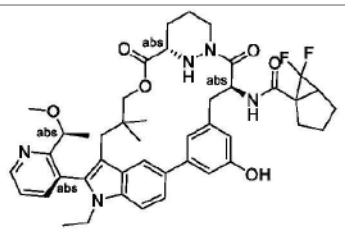
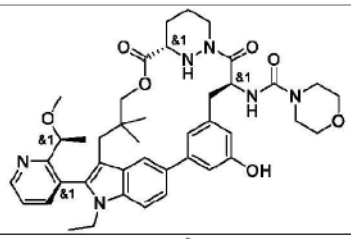
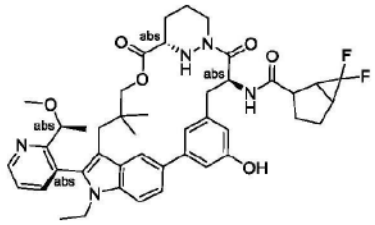
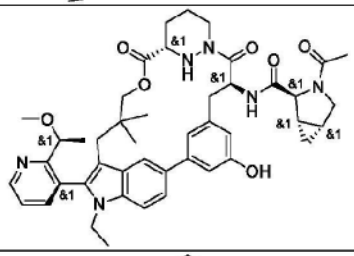
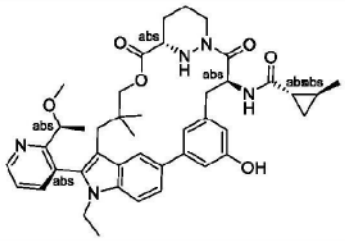
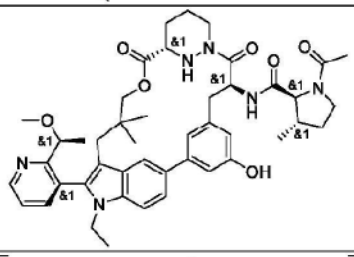
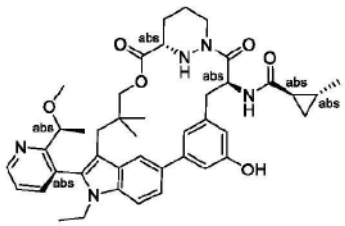
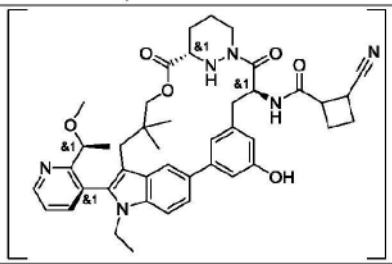
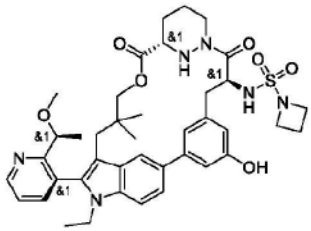
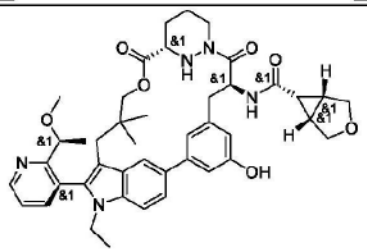
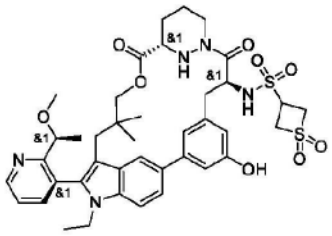
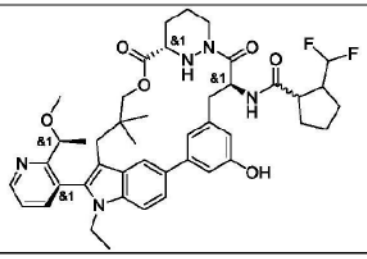
[2408] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂不为选自表D2的化合物。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂不为选自表D2的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂不为选自表D2的化合物或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

[2409] 表D2:某些化合物

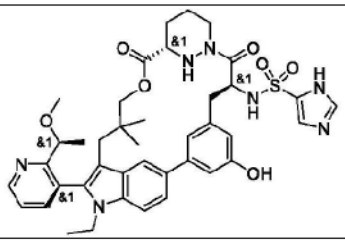
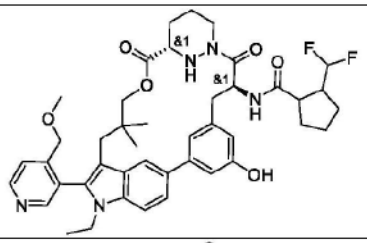
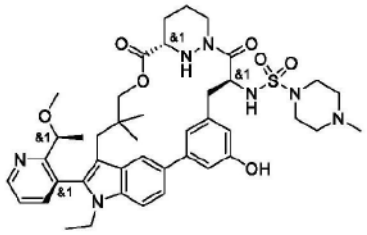
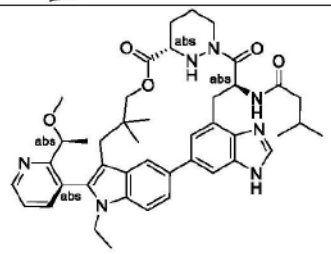
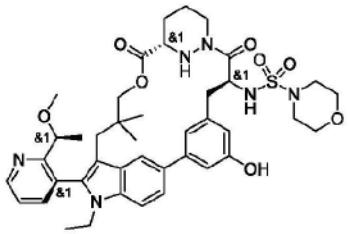
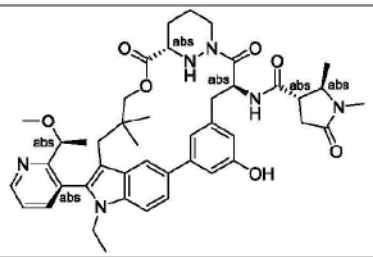
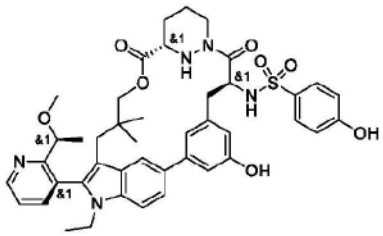
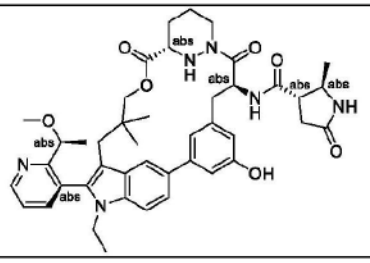
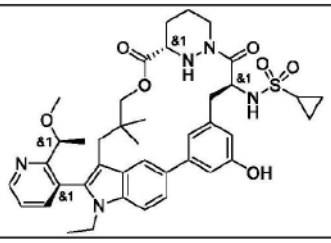
[2410]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
DB 1		DB 14	
DB 2		DB 15	

[2411]

DB 3		DB 16	
DB 4		DB 17	
DB 5		DB 18	
DB 6		DB 19	
DB 7		DB 20	
DB 8		DB 21	

[2412]

DB 9		DB 22	
DB 10		DB 23	
DB 11		DB 24	
DB 12		DB 25	
DB 13			

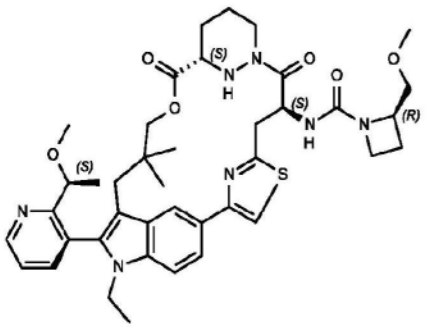
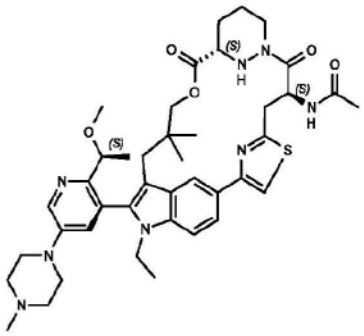
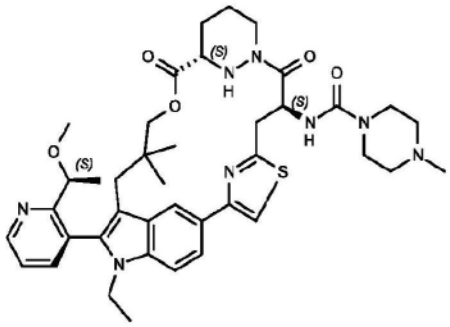
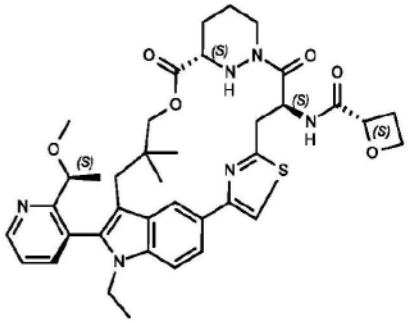
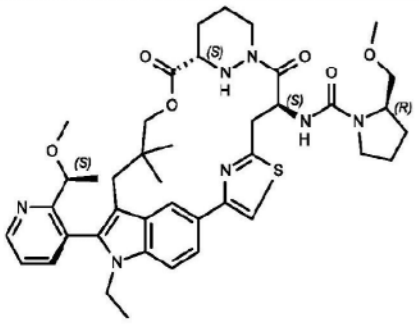
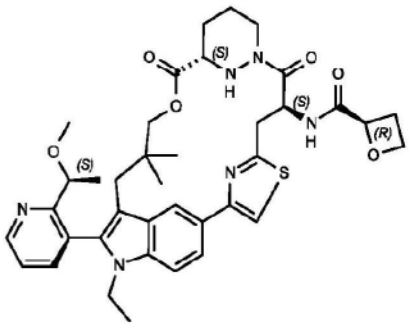
[2413] 应注意,一些化合物中的键以平直线或楔形线显示。在一些情况下,立体异构体的相对立体化学已确定;在一些情况下,绝对立体化学已确定。本发明考虑上表化合物的所有立体异构体。在特定实施方案中,考虑上表化合物的阻转异构体。括号中所示的任何化合物指示所述化合物为非对映异构体,并且此非对映异构体的绝对立体化学可能未知。

[2414] 在一些实施方案中,本发明的化合物为选自表D3的化合物(例如DC1至DC20或DC1至DC21),或其药学上可接受的盐或立体异构体。在一些实施方案中,本发明的化合物为选自表D3的化合物(例如DC1至DC20或DC1至DC21),或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

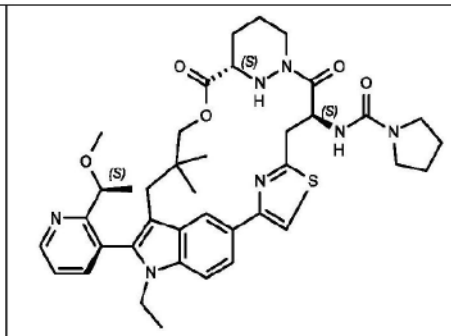
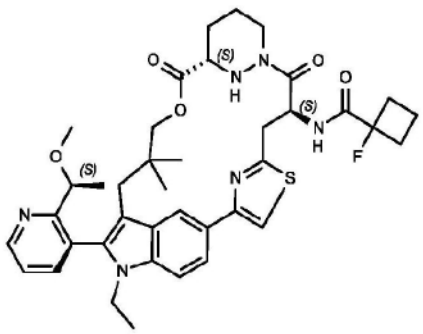
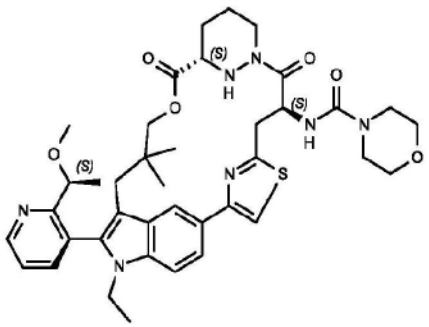
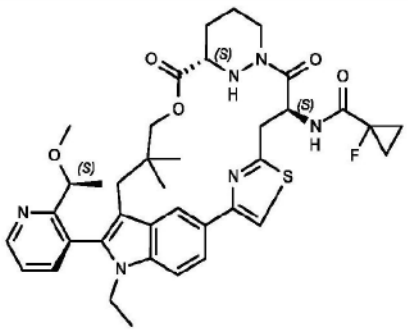
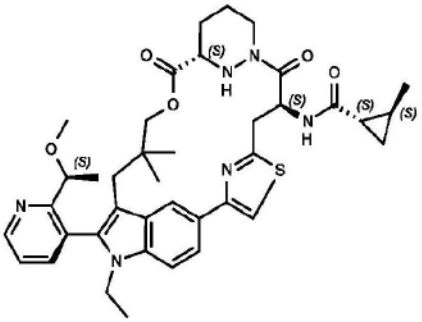
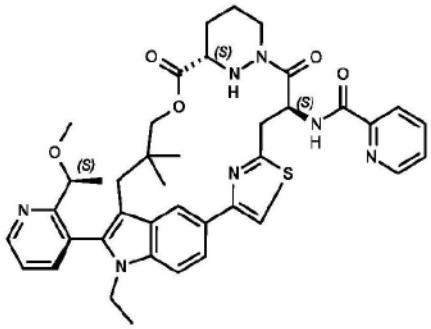
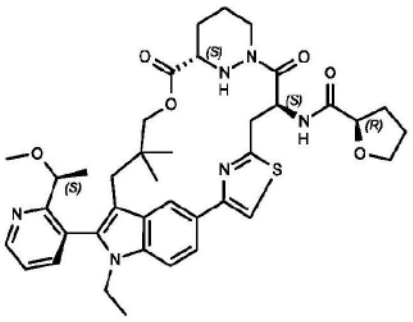
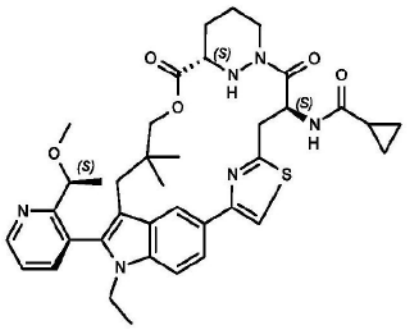
[2415] 在一些实施方案中,本发明的化合物不为选自表D3的化合物(例如DC1至DC20或DC1至DC21)。在一些实施方案中,本发明的化合物不为选自表D3的化合物(例如DC1至DC20或DC1至DC21)或其药学上可接受的盐或立体异构体。在一些实施方案中,本发明的化合物不为选自表D3的化合物(例如DC1至DC20或DC1至DC21)或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

[2416] 表D3:某些化合物

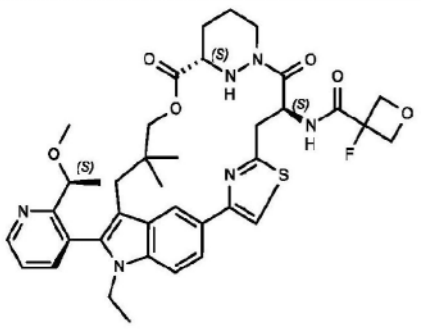
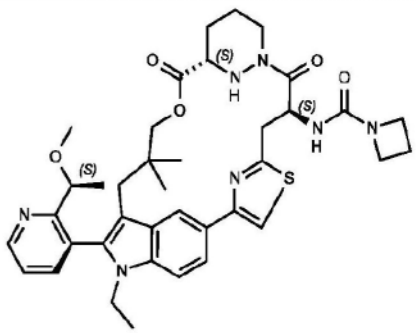
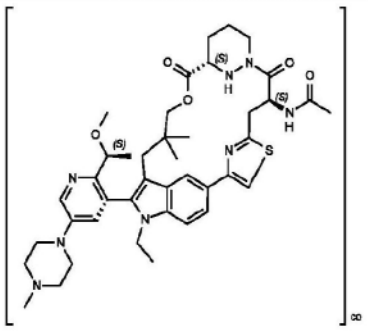
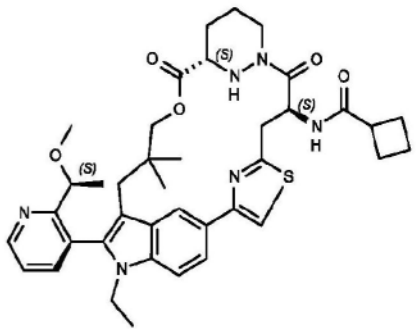
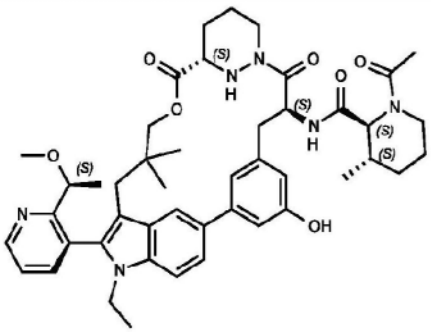
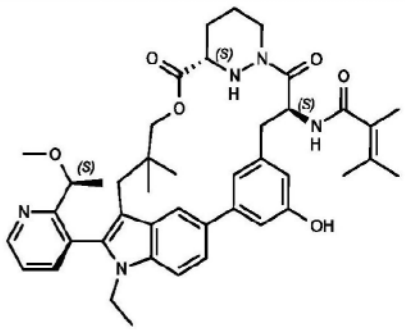
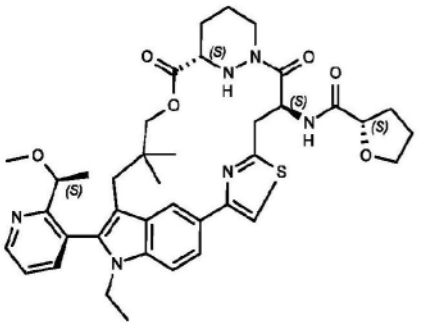
[2417]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
DC 1		DC 12	
DC 2		DC 13	
DC 3		DC 14	

[2418]

DC 4		DC 15	
DC 5		DC 16	
DC 6		DC 17	
DC 7		DC 18	

[2419]

DC 8		DC 19	
DC 9		DC 20	
DC 10		DC 21	
DC 11			

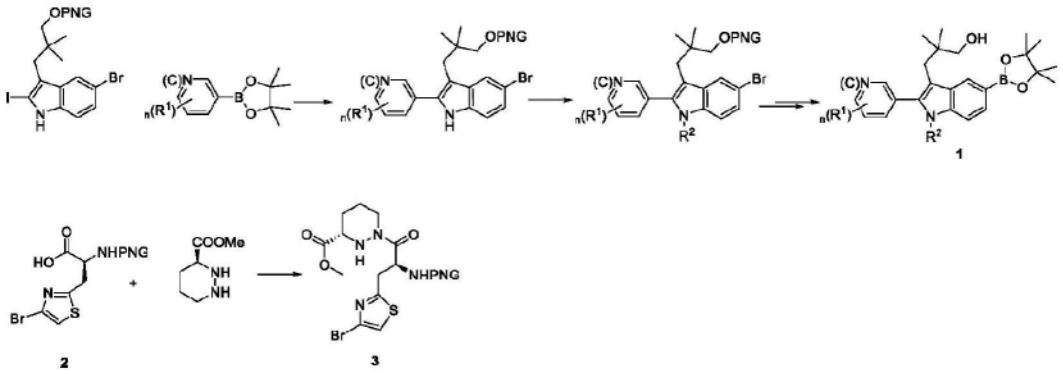
[2420] 应注意,一些化合物中的键以平直线或楔形线显示。在一些情况下,立体异构体的相对立体化学已确定;在一些情况下,绝对立体化学已确定。本发明考虑上表化合物的所有立体异构体。在特定实施方案中,考虑上表化合物的阻转异构体。括号中所示的任何化合物指示所述化合物为非对映异构体,并且此非对映异构体的绝对立体化学可能未知。

[2421] 本文在表D1a、D1b、D2和D3中所阐述的化合物可由市售起始材料制得或使用已知的有机、无机或酶促方法合成。

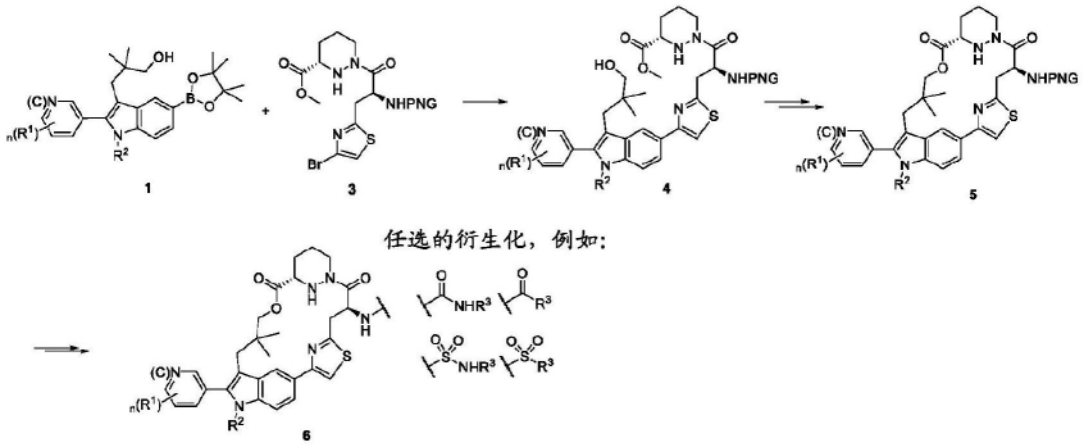
[2422] 表D1a、D1b、D2和D3中的本发明化合物可以有机合成领域的技术人员熟知的多种方式制备。举例来说,本发明的化合物可使用以下方案中所阐述的方法,以及合成有机化学技术中已知的合成方法或本领域技术人员所了解的关于所述方法的变化形式来合成。这些

方法包括(但不限于)以下方案和WO 2022/060836中所阐述的那些方法。

[2423] 方案D1.大环酯的一般合成



[2424]



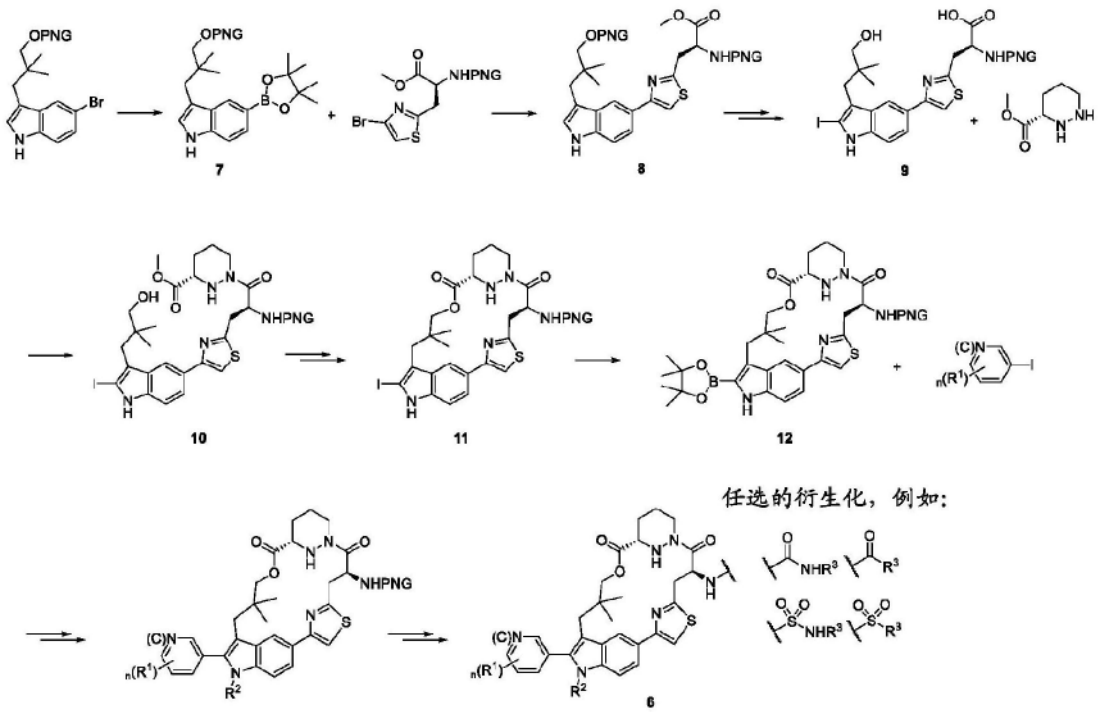
[2425] 方案D1中概述大环酯的一般合成。经适当取代的吲哚基硼酸酯(1)可从经保护的3-(5-溴-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇和经适当取代的硼酸开始以四步制备，包括钯介导的偶联、烷基化、脱保护和钯介导的硼基化反应。

[2426] 氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(3)可经由使(S)-2-氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸(2)与(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯偶联来制备。

[2427] 最终的大环酯可通过以下制得:使氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(3)与经适当取代的吲哚基硼酸酯(1)在Pd催化剂存在下偶联,接着进行水解和大环内酯化步骤,产生经适当保护的大环中间体(5)。脱保护并且与经适当取代的羧酸(或其他偶联配偶体)偶联可产生大环产物。可能需要额外脱保护或官能化步骤以产生最终化合物6。

[2428] 此外,关于方案D1,噻唑可经替代性任选地被取代的5元至6元亚杂芳基或任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基(例如吗啉基)或任选地被取代的6元亚芳基(例如苯基)置换。

[2429] 方案D2.大环酯的替代性一般合成

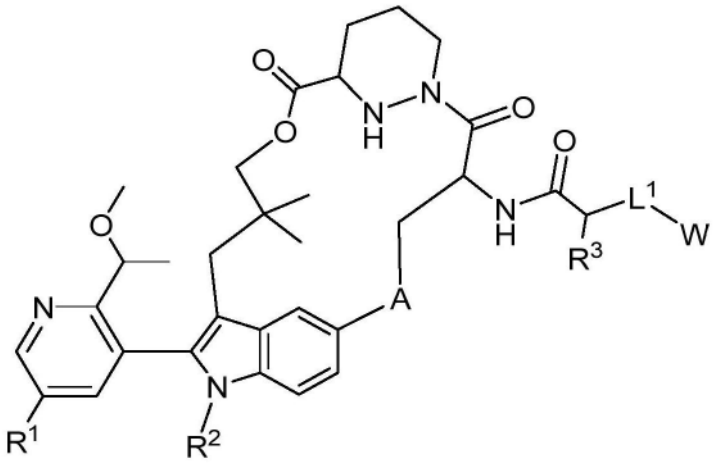
[2430] 

[2431] 或者,大环酯可如方案D2中所阐述来制备。经适当取代和保护的吲哚基硼酸酯(7)可在Pd催化剂存在下与(S)-2-氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸偶联,接着进行碘化、脱保护和酯水解。随后与(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯偶联,接着进行水解和大环内酯化可产生碘中间体(11)。随后进行钯介导的硼基化并且在Pd催化剂存在下与经适当取代的碘芳基或碘杂芳基中间体偶联,可产生经适当保护的大环中间体。烷基化、脱保护并且与经适当取代的羧酸(或其他偶联配偶体)偶联产生大环产物。可能需要额外脱保护或官能化步骤以产生最终化合物6。

[2432] 此外,关于方案D2,噻唑可经替代性任选地被取代的5元至6元亚杂芳基或任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基(例如吗啉基)或任选地被取代的6元亚芳基(例如苯基)置换。

[2433] 本文中表D1a或表D1b的化合物是使用WO 2022/060836中所公开的方法制备,或使用本文所阐述的方法结合本领域技术人员的知识制备。

[2434] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是具有式EI结构的化合物或其药学上可接受的盐:

[2435] 

式 EI，

[2436] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基；

[2437] L^1不存在或为接头；

[2438] W为交联基团，其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜；

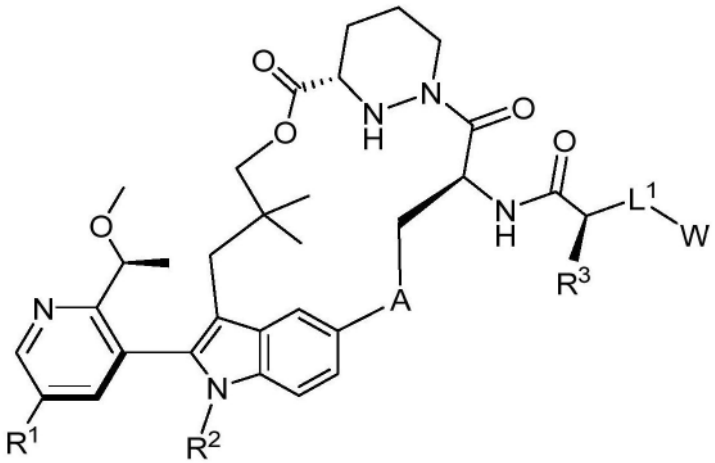
[2439] R^1为氢、任选地被取代的3元至10元杂环烷基或任选地被取代的C_1-C_6杂烷基；

[2440] R^2为任选地被取代的C_1-C_6烷基；并且

[2441] R^3为任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基。

[2442] 在一些实施方案中，W为交联基团，其包含乙烯基酮、乙烯基砜或炔酮。

[2443] 在一些实施方案中，本文提供了具有式EIa结构的化合物或其药学上可接受的盐：

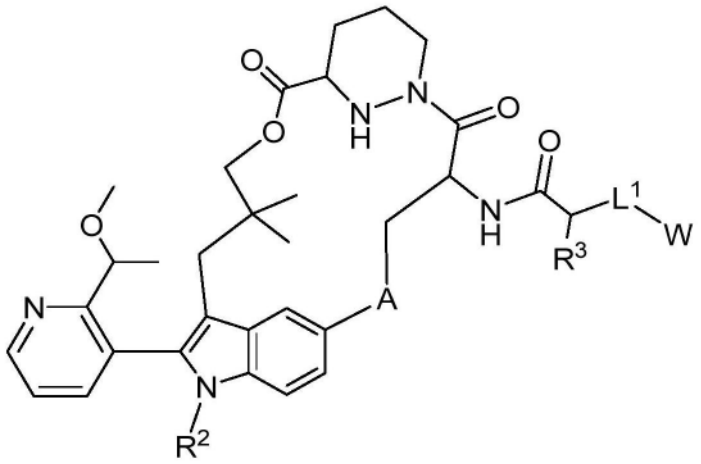
[2444] 

式 EIa。

[2445] 在式EI和其子式的一些实施方案中，A为任选地被取代的噻唑、任选地被取代的噁唑、任选地被取代的吗啉基、任选地被取代的吡咯烷基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的氮杂环丁烷基、任选地被取代的吡嗪基、任选地被取代的嘧啶、任选地被取代的哌啶基、任选地被取代的噁二唑、任选地被取代的噻二唑、任选地被取代的三唑、任选地被取代的硫代吗啉基或任选地被取代的苯基。

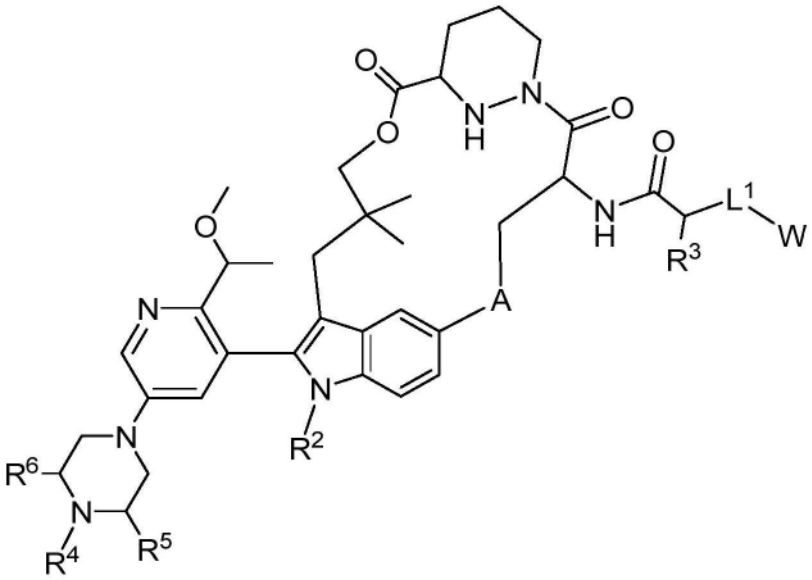
[2446] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂是具有式EII-1结构的化合物或其药学上可接

受的盐：

[2447] 

式 EII-1。

[2448] 在一些实施方案中，提供了RAS(ON)抑制剂，它是具有式EII-2结构的化合物或其药学上可接受的盐：

[2449] 

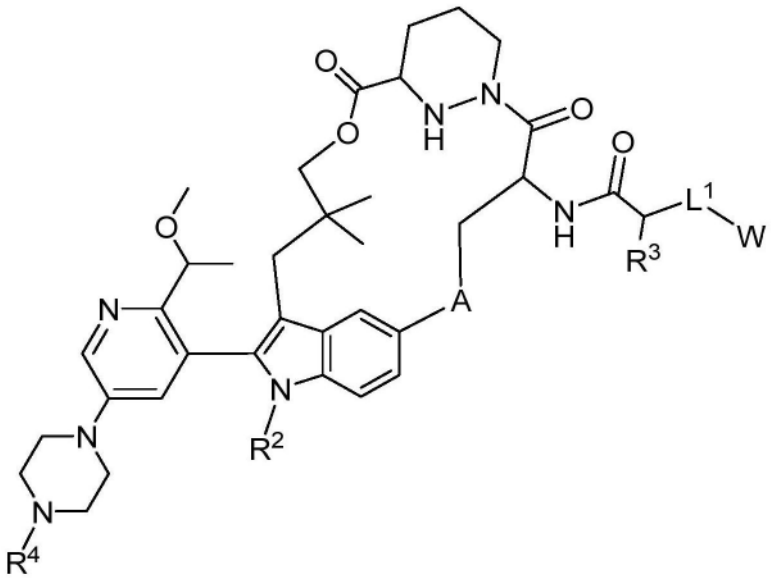
式 EII-2，

[2450] 其中R^4、R^5和R^6各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基；或

[2451] R^4和R^5与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基；或

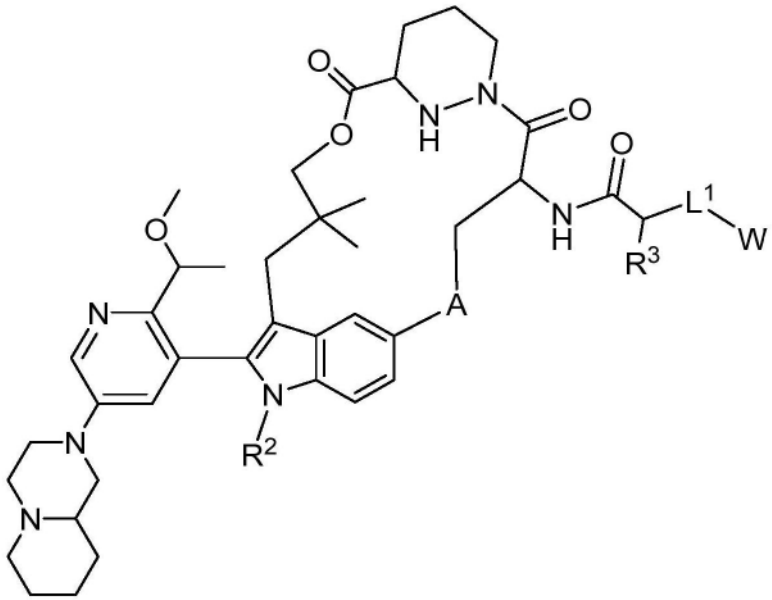
[2452] R^4和R^6与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基。

[2453] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂具有式EII-3的结构，或其药学上可接受的盐：

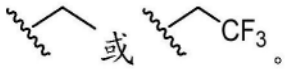
[2454] 

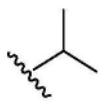
式 EII-3。

[2455] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式EII-4的结构,或其药学上可接受的盐:

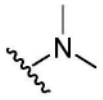
[2456] 

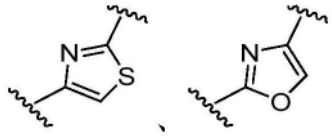
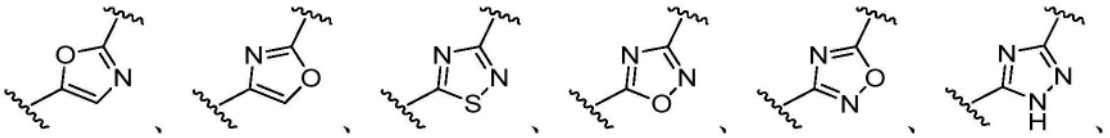
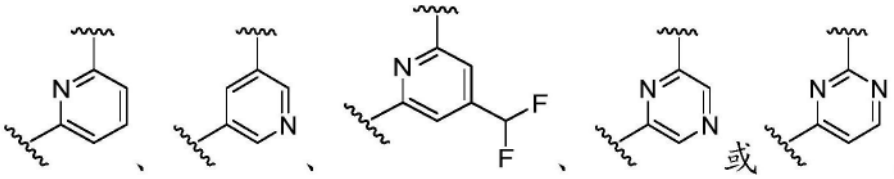
式 EII-4。

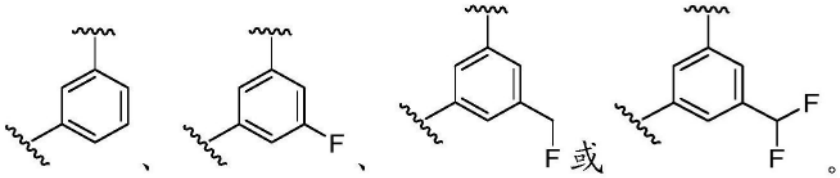
[2457] 在式EI和其子式的一些实施方案中,R^2为:  。

[2458] 在式EI和其子式的一些实施方案中,R^3为任选地被取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^3为:  。

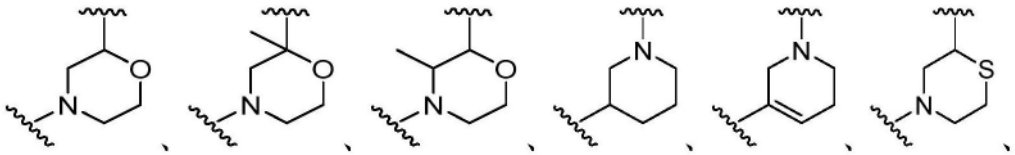
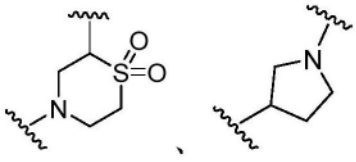
[2459] 在式EI和其子式的一些实施方案中,R^3为任选地被取代的C_1-C_3杂烷基。在一些实

施方案中,R^3为:  。

[2460] 在式EI和其子式的一些实施方案中,A为任选地被取代的5元至10元亚杂芳基。在一些实施方案中,A为:  、  、  或。

[2461] 在式EI和其子式的一些实施方案中,A为任选地被取代的苯基。在一些实施方案中,A为:  。

[2462] 在式EI和其子式的一些实施方案中,A为任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基。在一些实施方案中,A选自以下或其立体异构体:

[2463]  、  或  。

[2464] 在式EI和其子式的一些实施方案中,接头为式III的结构:

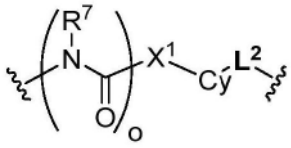
[2465] $A^1-(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h-(D^1)-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k-A^2$

[2466] 式III,

[2467] 其中A^1为接头与$CH(R^3)$之间的键;A^2为W与接头之间的键;B^1、B^2、B^3和B^4各自独立地选自任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、任选地被取代的C_1-C_3亚杂烷基、O、S和NR^N;每个R^N独立地为氢、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、任选地被取代的3元至14元杂环烷基、任选地被取代的6元至10元芳基或任选地被取代的C_1-C_7杂烷基;C^1和C^2各自独立地选自羰基、硫羰基、磺酰基或磷酰基;f、g、h、i、j和k各自独立地为0或1;并且D^1为任选地被取代的C_1-C_{10}亚烷基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚烯基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚炔基、任选地被取代的3元至14元亚杂环烷基、任选地被取代的5元至10元亚杂芳基、任选地被取代的3元至8元亚环烷基、任选地被取代的6元至10元亚芳基、任选地被取代

的C_2-C_{10}亚聚乙二醇或任选地被取代的C_1-C_{10}亚杂烷基,或将A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-连接至-$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-A^2的化学键。

[2468] 在式EI和其子式的一些实施方案中,接头是环状部分或包含环状部分。在一些实施方案中,接头具有式IIIa的结构:

[2469] 

式 IIIa,

[2470] 其中o为0或1;

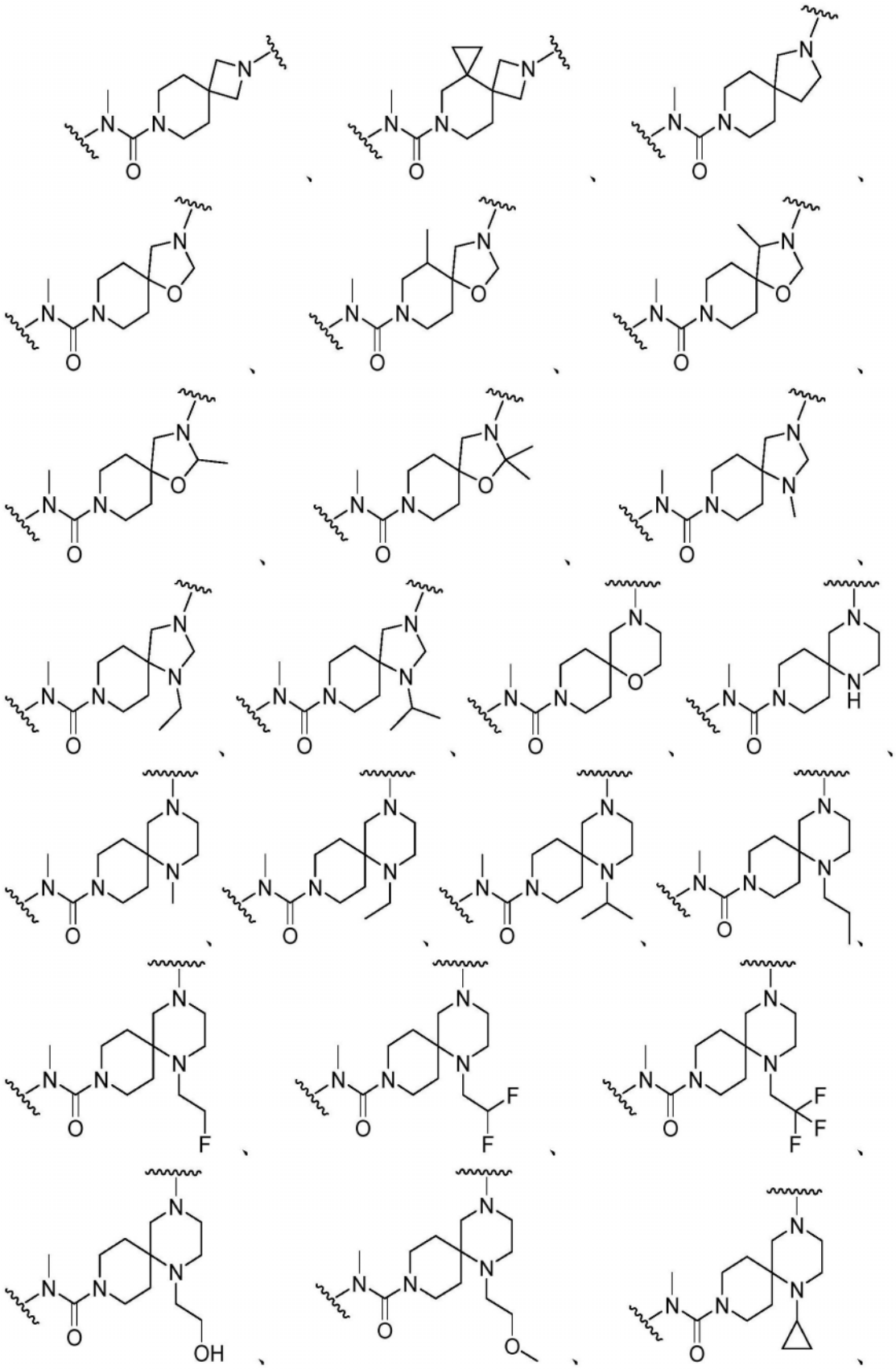
[2471] R^7为氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的3元至8元亚环烷基或任选地被取代的3元至8元亚杂环烷基;

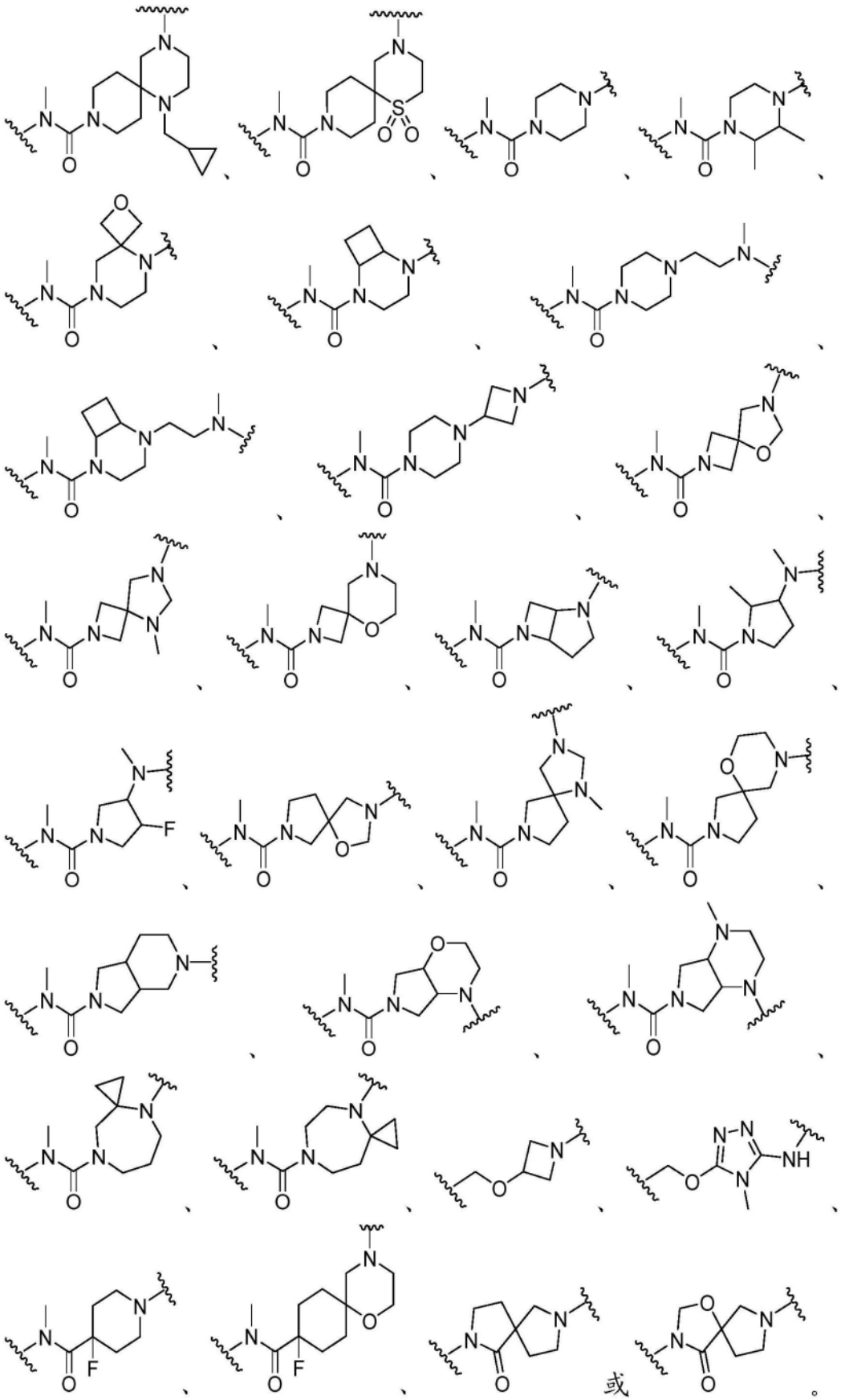
[2472] X^1不存在,为任选地被取代的C_1-C_4亚烷基、O、NCH_3或任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;

[2473] Cy为任选地被取代的3元至8元亚环烷基、任选地被取代的3元至12元亚杂环烷基、任选地被取代的6元至10元亚芳基或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基;并且

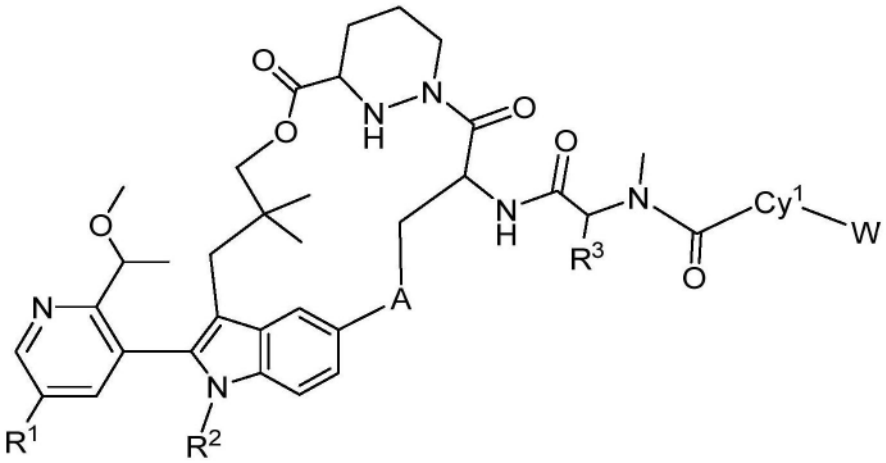
[2474] L^2不存在,为-SO_2-、-NH-、任选地被取代的C_1-C_4亚烷基、任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基或任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基。

[2475] 在式EI和其子式的一些实施方案中,接头选自以下,或其立体异构体:

[2476] 

[2477] 

[2478] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式EII-5的结构,或其药学上可接受的盐:

[2479] 

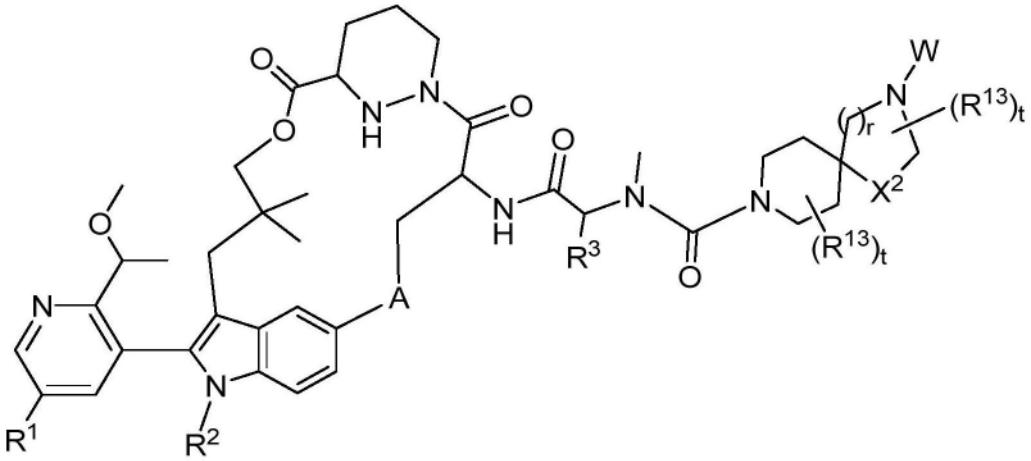
式 EII-5,

[2480] 其中Cy^1为任选地被取代的螺环8元至11元亚杂环烷基或任选地被取代的双环7元至9元亚杂环烷基;并且

[2481] 其中W包含乙烯基酮或乙烯基砜。

[2482] 在一些实施方案中,Cy^1为任选地被取代的螺环10元至11元亚杂环烷基。

[2483] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式II-5a的结构,或其药学上可接受的盐:

[2484] 

[2485] 式 II-5a,

[2486] 其中X^2为O、$C(R^{11})_2$、NR^{12}、S或SO_2。

[2487] r为1或2;

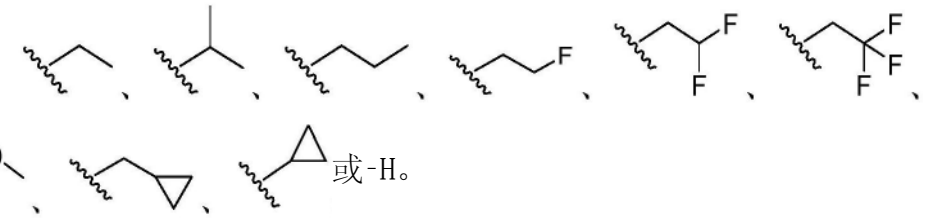
[2488] 每个t独立地为0、1或2;

[2489] R^{11}和R^{12}各自独立地为氢、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4杂烷基或任选地被取代的3元至5元环烷基;并且

[2490] 每个R^{13}独立地为-CH_3。

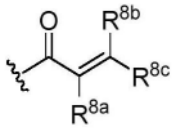
[2491] 在式EI和其子式的一些实施方案中,r为1。在一些实施方案中,r为2。在一些实施方案中,X^2为O。在一些实施方案中,X^2为S。在一些实施方案中,X^2为SO_2。

[2492] 在式EI和其子式的一些实施方案中,X^2为NR^{12}。在一些实施方案中,R^{12}选自以下或其立体异构体:

[2493] -CH$_3$、  或-H。

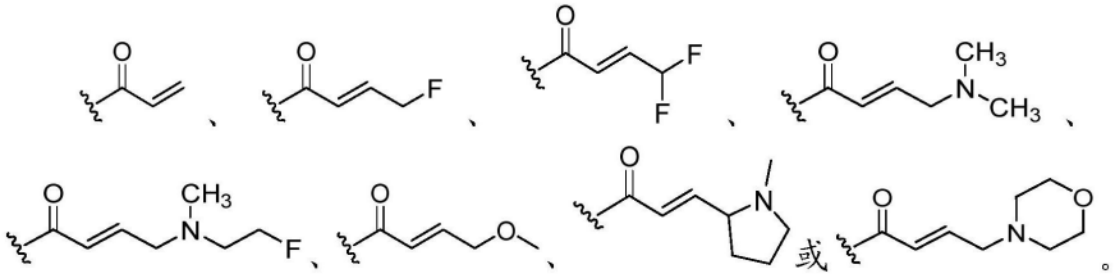
[2494] 在式EI和其子式的一些实施方案中,X^2为$C(R^{11})_2$。在一些实施方案中,每个R^{11}为氢。

[2495] 在式EI和其子式的一些实施方案中,W为包含乙烯基酮的交联基团。在一些实施方案中,W具有式IVa的结构:

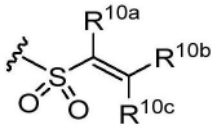
[2496] 

式IVa,

[2497] 其中R^{8a}、R^{8b}和R^{8c}独立地为氢、-CN、卤素或任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的-C_1-C_3烷基:-OH、-O-C_1-C_3烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_3烷基)、-N(C_1-C_3烷基)$_2$或4元至7元饱和杂环烷基。在一些实施方案中,W选自以下或其立体异构体:

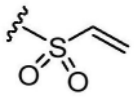
[2498] 

[2499] 在式EI和其子式的一些实施方案中,W为包含乙烯基砜的交联基团。在一些实施方案中,W具有式IVc的结构:

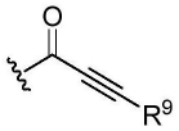
[2500] 

式IVc,

[2501] 其中R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}独立地为氢、-CN或任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的-C_1-C_3烷基:-OH、-O-C_1-C_3烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_3烷基)、-N(C_1-C_3烷基)$_2$或4元至7元饱和杂环烷基。在一些实施方案中,W为:

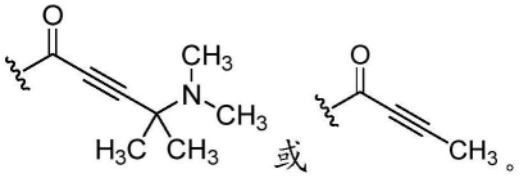
[2502]  。

[2503] 在式EI和其子式的一些实施方案中,W为包含炔酮的交联基团。在一些实施方案中,W具有式IVb的结构:

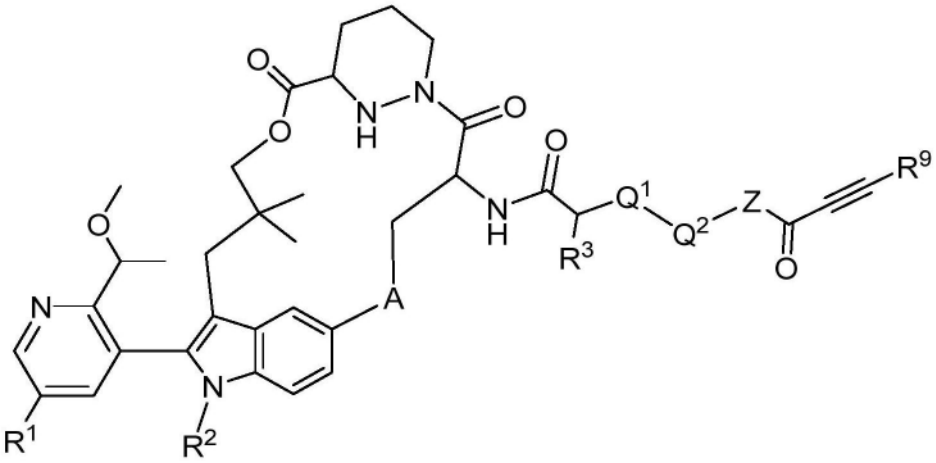
[2504] 

式 IVb，

[2505] 其中R^9为氢；任选地被一个或多个独立地选自-OH、-O-C_1-C_3烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_3烷基)、-N(C_1-C_3烷基)$_2$或4元至7元饱和环烷基的取代基取代的-C_1-C_3烷基；或4元至7元饱和杂环烷基。在一些实施方案中，W选自：

[2506] 

[2507] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂具有式EII-6的结构：

[2508] 

式 EII-6，

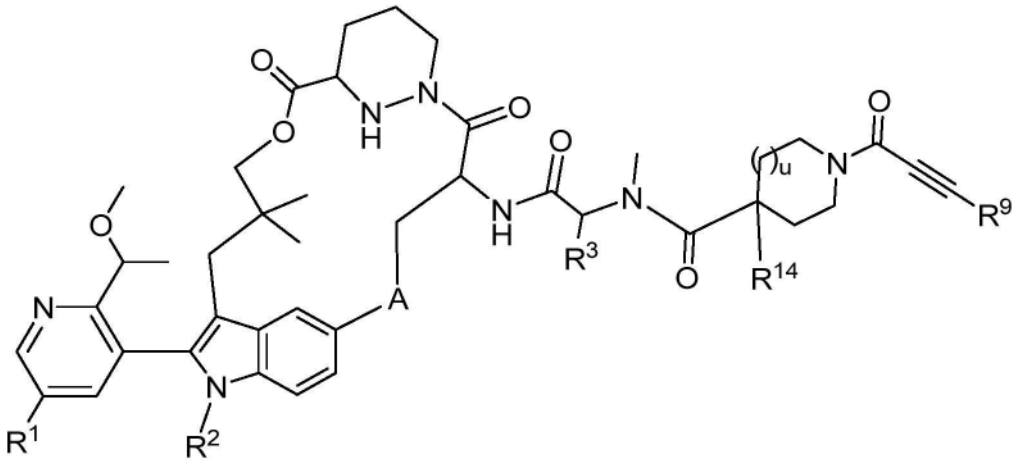
[2509] 其中Q^1为CH_2、NR^N或O；

[2510] Q^2为CO、NR^N或O；并且

[2511] Z为任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基；或

[2512] 其中Q^1-Q^2-Z为任选地被取代的9元至10元螺环亚杂环烷基。

[2513] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂具有式EII-6a的结构：

[2514] 

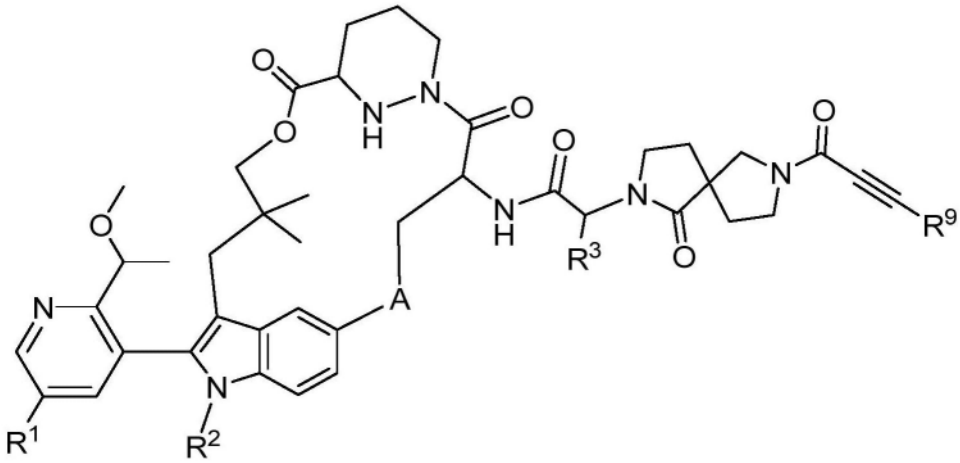
式 EII-6a,

[2515] 其中R^{14}为氟、氢或C_1-C_3烷基;并且

[2516] u为0或1。

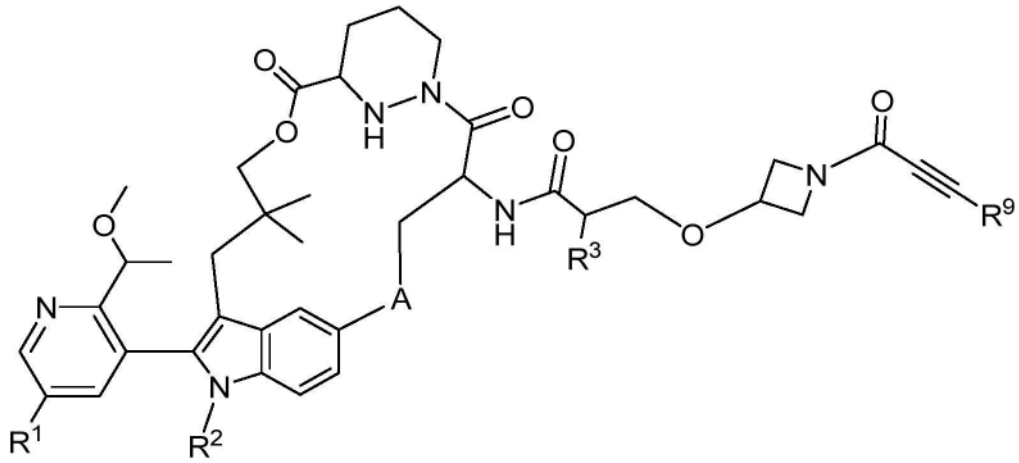
[2517] 在一些实施方案中,R^{14}为氟并且u为1。在一些实施方案中,R^{14}为氢并且u为0。

[2518] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式EII-6b的结构:

[2519] 

式 EII-6b。

[2520] 在一些实施方案中,本发明的化合物具有式EII-6c的结构:

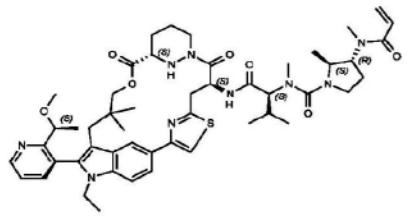
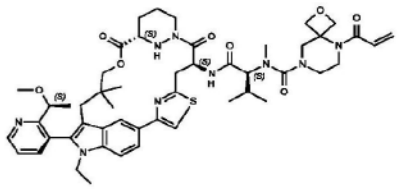
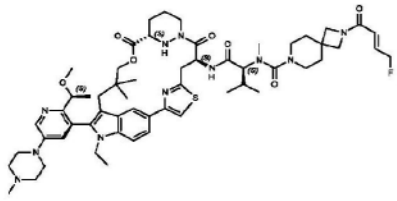
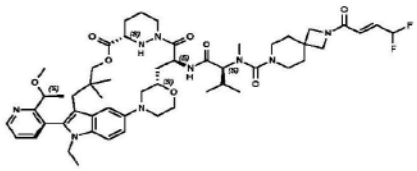
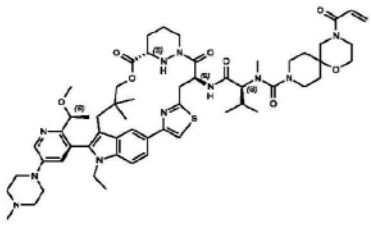
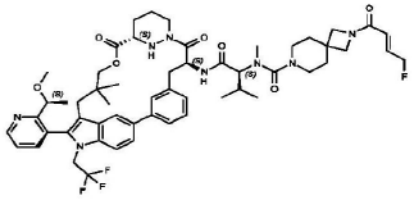
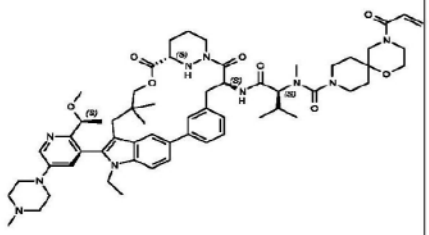
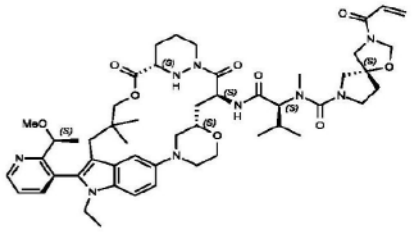
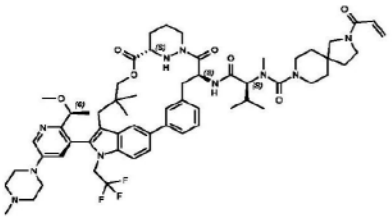
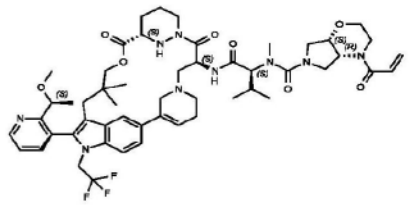
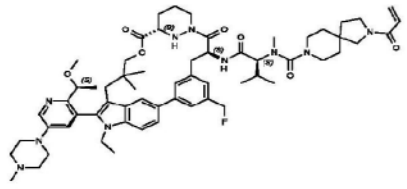
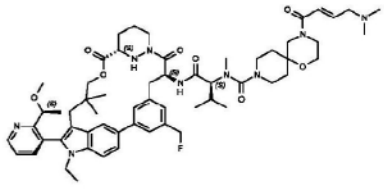
[2521] 

式 EII-6c。

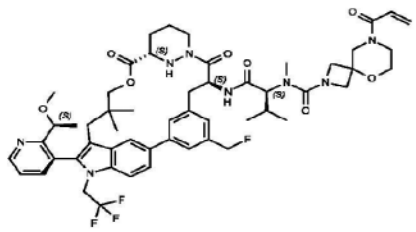
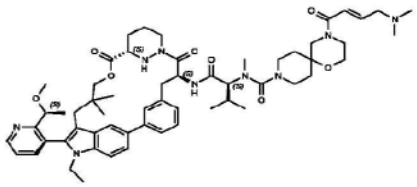
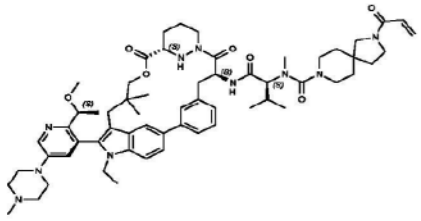
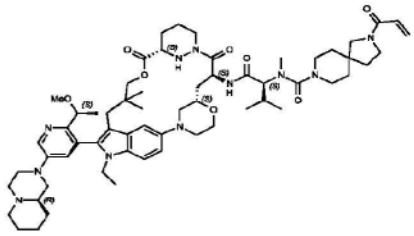
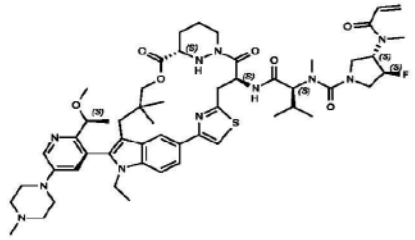
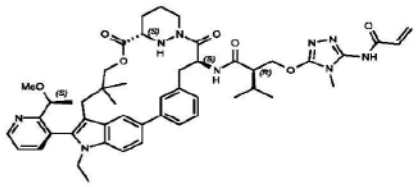
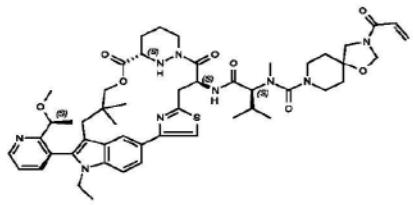
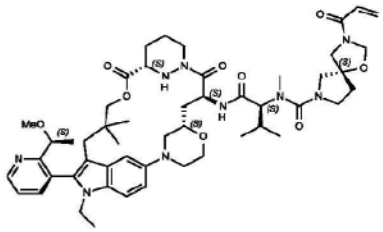
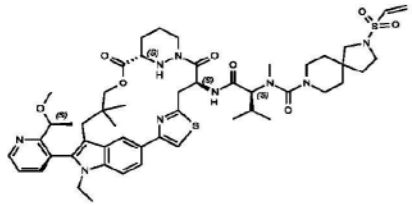
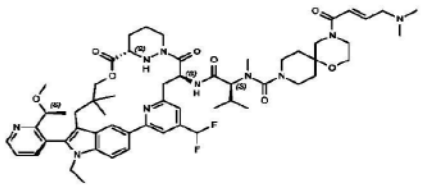
[2522] 在一些实施方案中,本发明的化合物选自表E1,或其药学上可接受的盐或立体异构体。在一些实施方案中,本发明的化合物选自表E1,或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

[2523] 表E1.

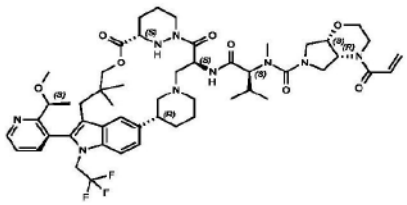
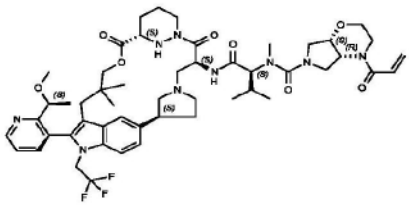
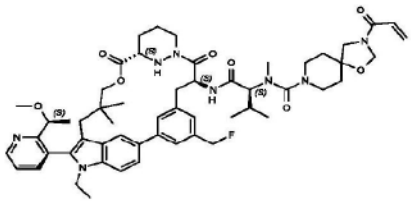
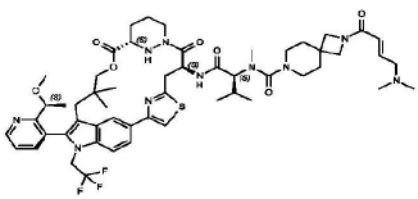
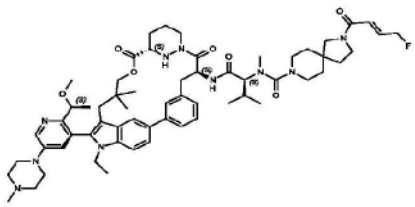
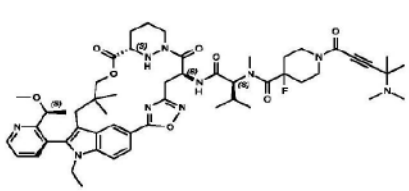
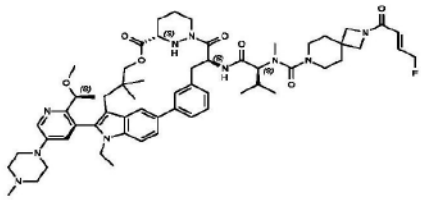
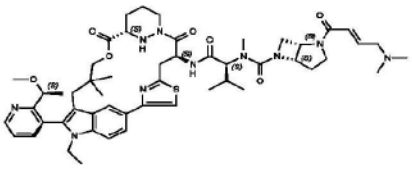
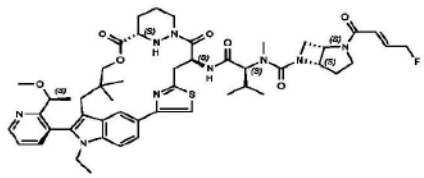
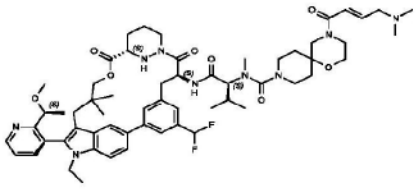
[2524]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA1		EA105	
EA2		EA106	
EA3		EA107	
EA4		EA108	
EA5		EA109	
EA6		EA110	

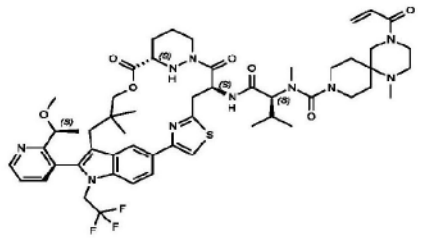
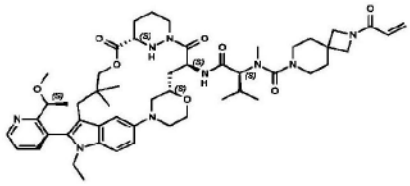
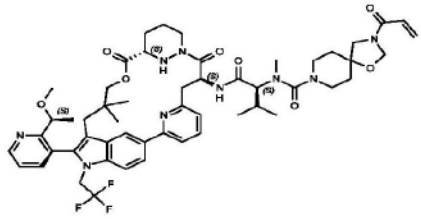
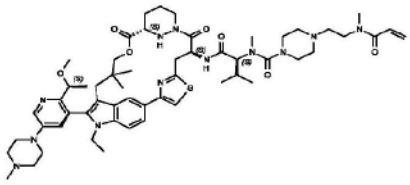
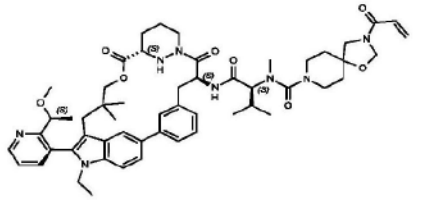
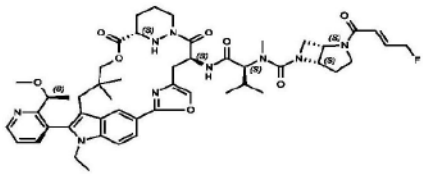
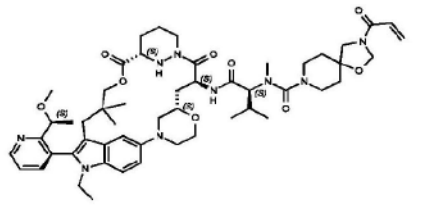
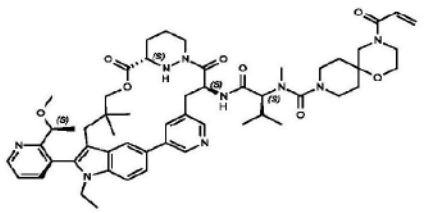
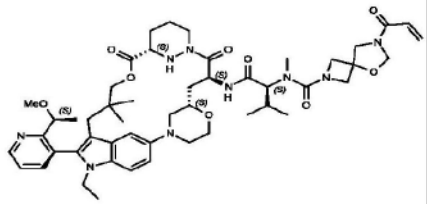
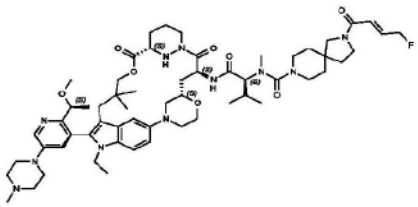
[2525]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA7		EA111	
EA8		EA112	
EA9		EA113	
EA10		EA114	
EA11		EA115	

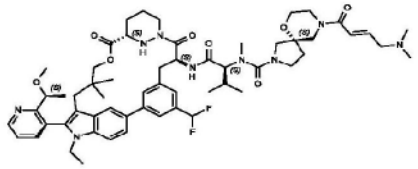
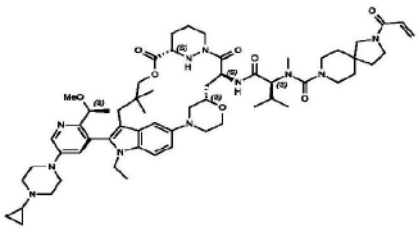
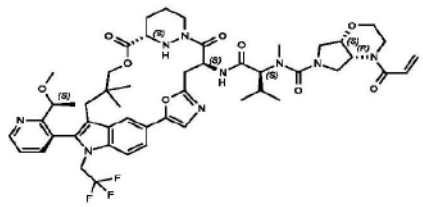
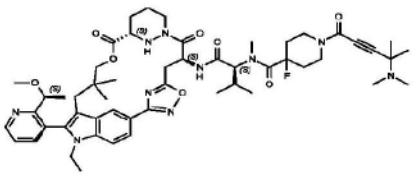
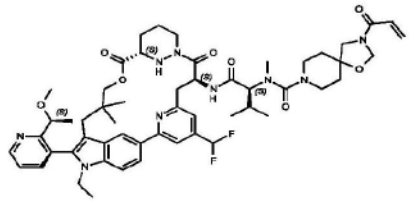
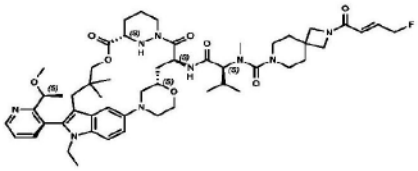
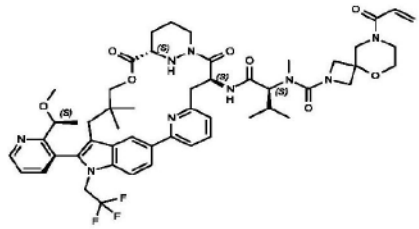
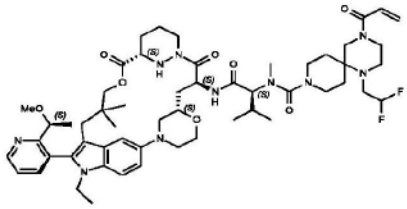
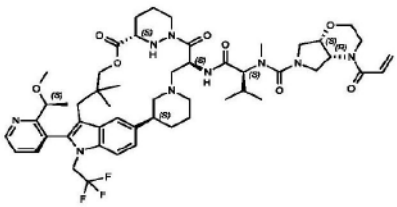
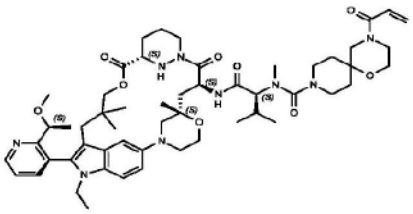
[2526]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA12		EA116	
EA13		EA117	
EA14		EA118	
EA15		EA119	
EA16		EA120	

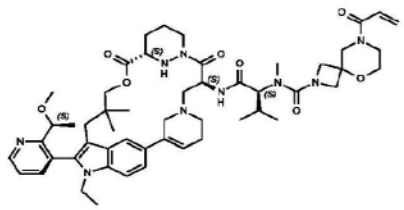
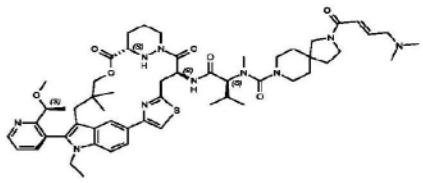
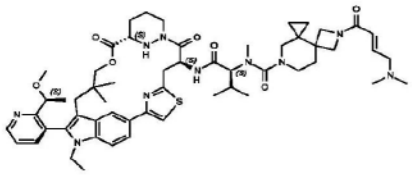
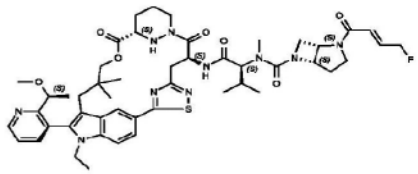
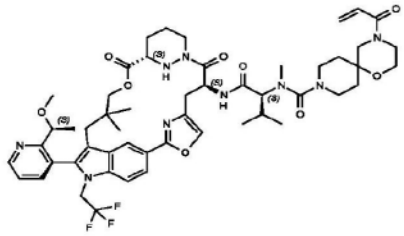
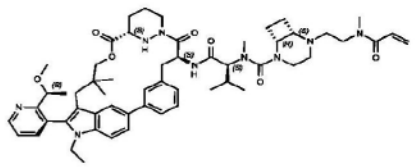
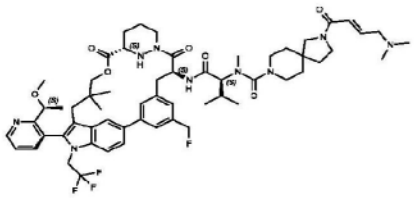
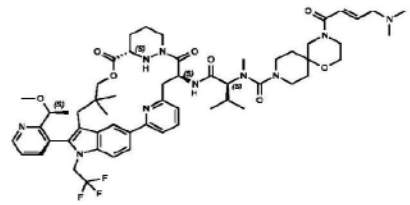
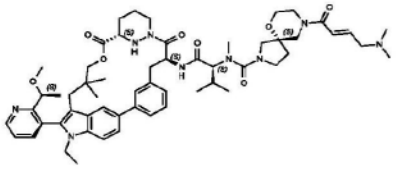
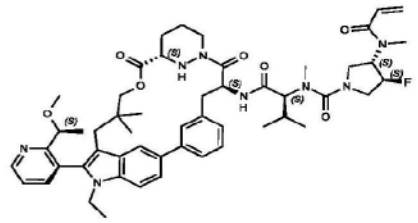
[2527]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA17		EA121	
EA18		EA122	
EA19		EA123	
EA20		EA124	
EA21		EA125	

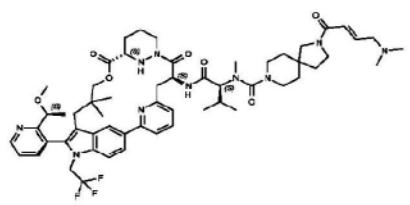
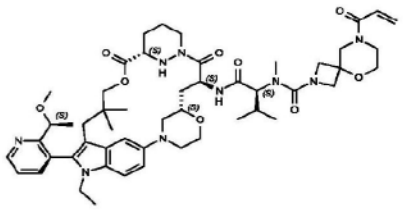
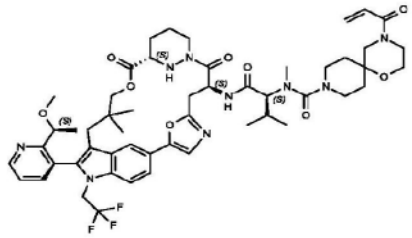
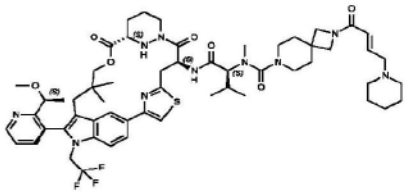
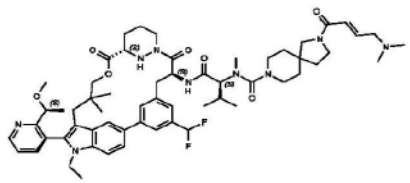
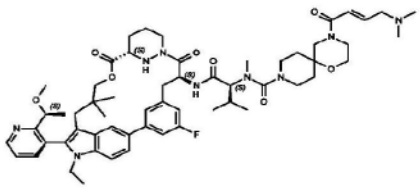
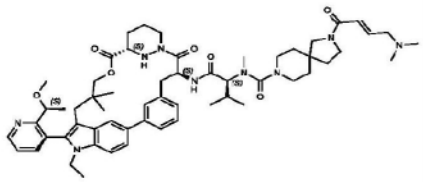
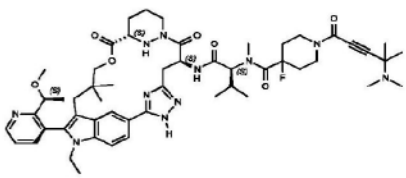
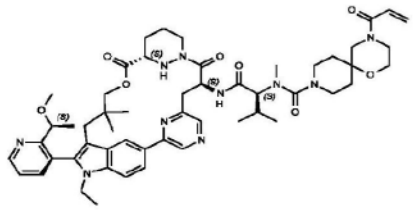
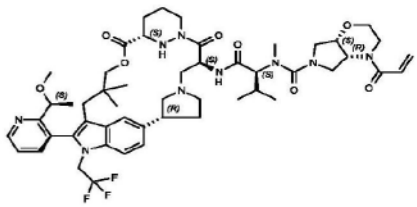
[2528]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA22		EA126	
EA23		EA127	
EA24		EA128	
EA25		EA129	
EA26		EA130	

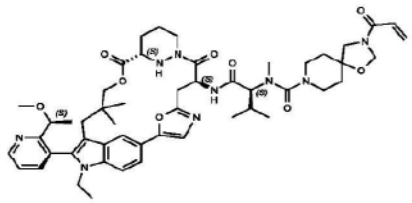
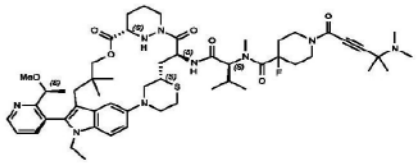
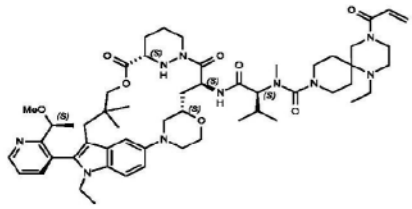
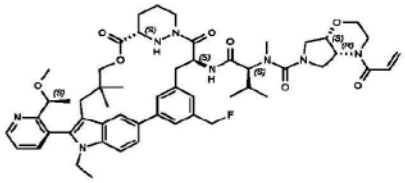
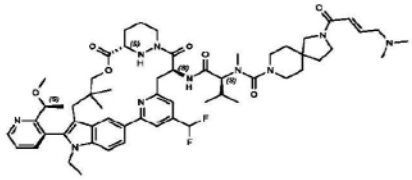
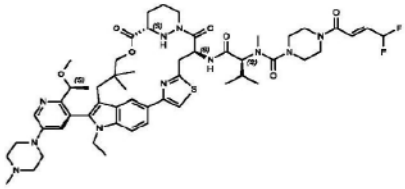
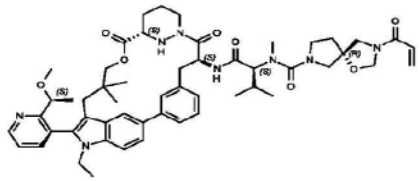
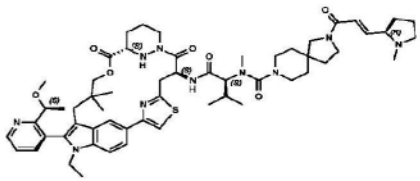
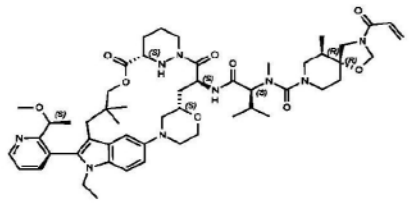
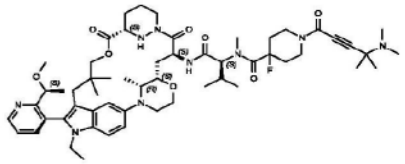
[2529]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA27		EA131	
EA28		EA132	
EA29		EA133	
EA30		EA134	
EA31		EA135	

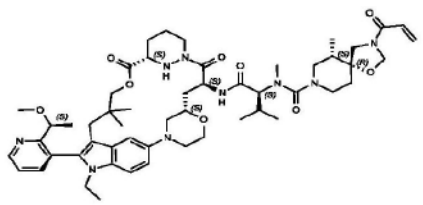
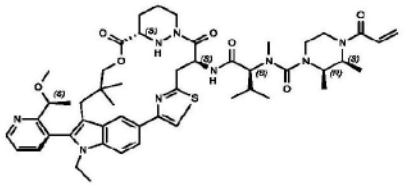
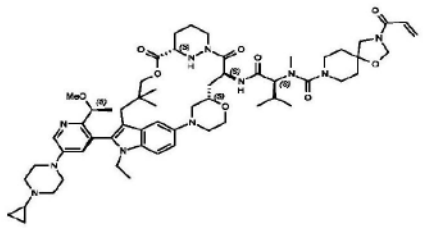
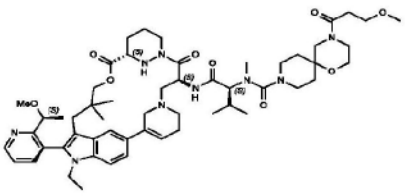
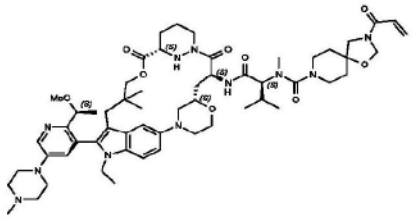
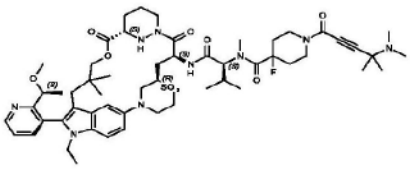
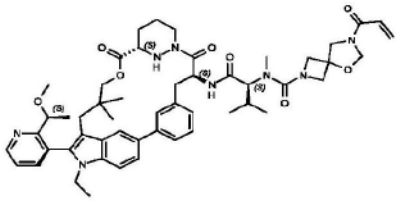
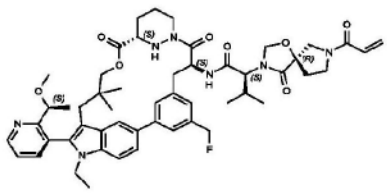
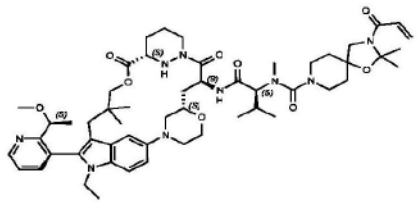
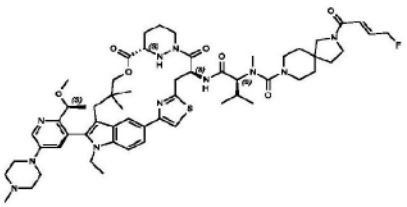
[2530]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA32		EA136	
EA33		EA137	
EA34		EA138	
EA35		EA139	
EA36		EA140	

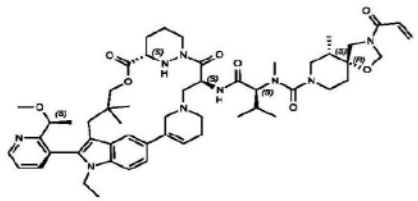
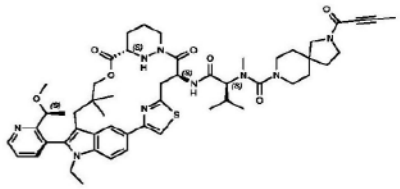
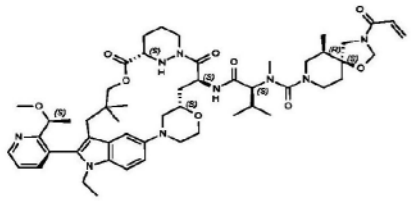
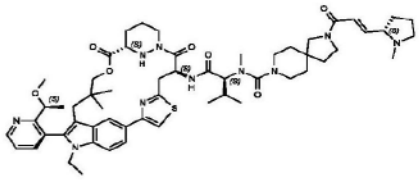
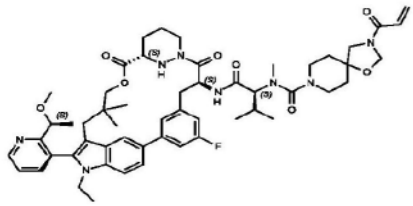
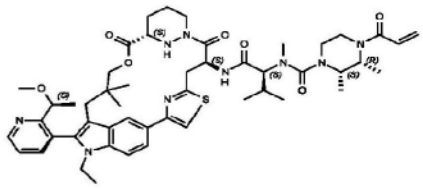
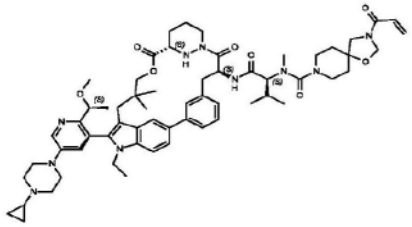
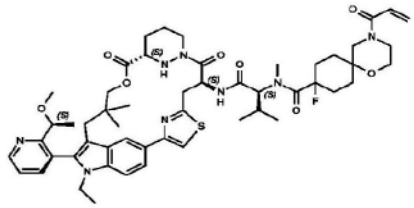
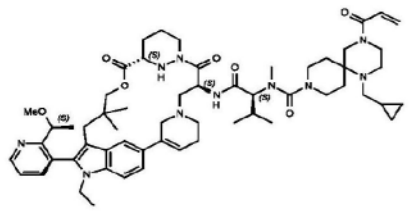
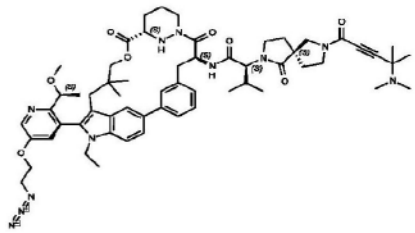
[2531]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA37		EA141	
EA38		EA142	
EA39		EA143	
EA40		EA144	
EA41		EA145	

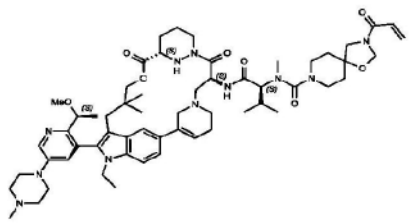
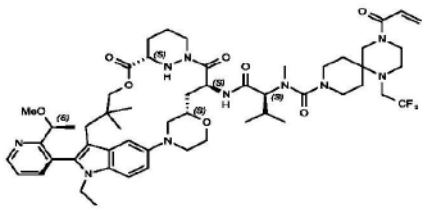
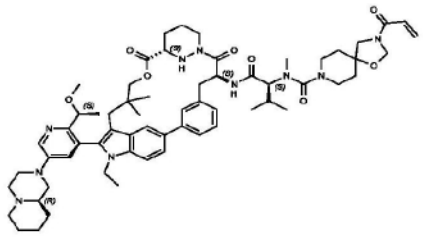
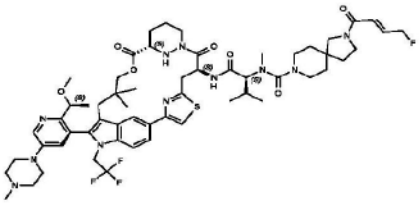
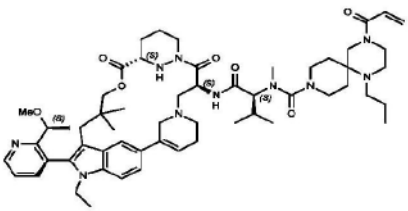
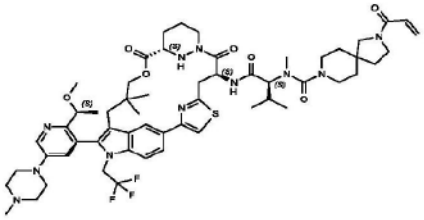
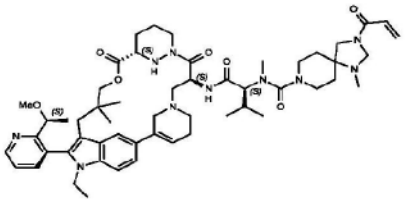
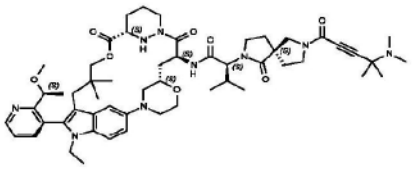
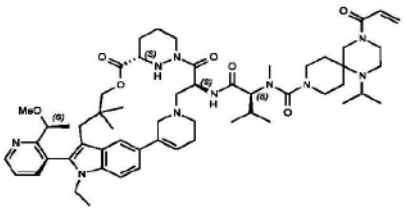
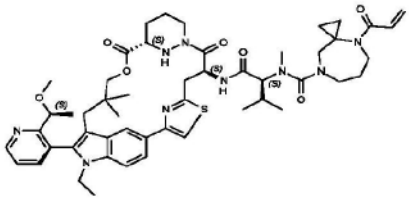
[2532]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA42		EA146	
EA43		EA147	
EA44		EA148	
EA45		EA149	
EA46		EA150	

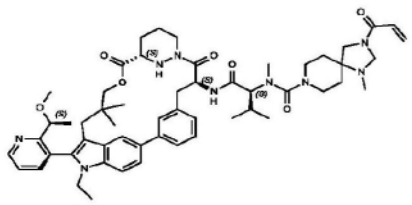
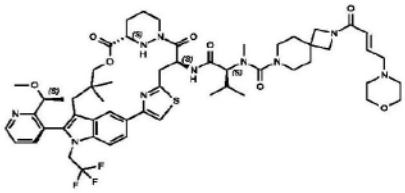
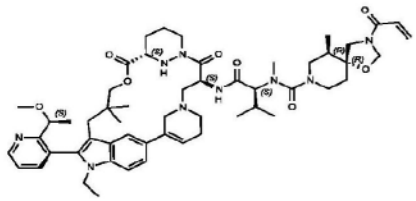
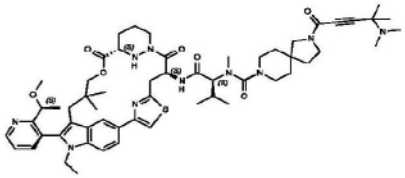
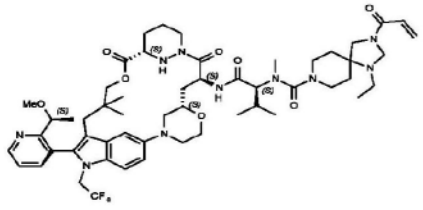
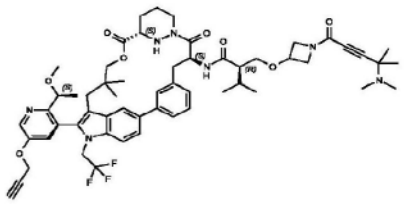
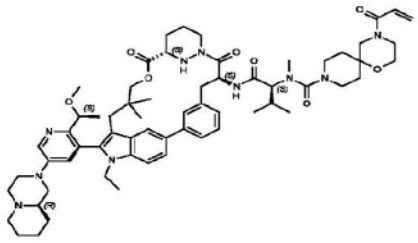
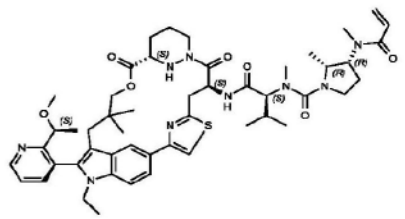
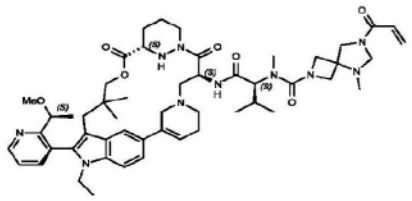
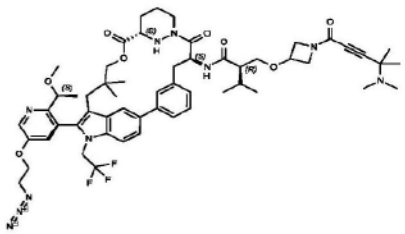
[2533]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA47		EA151	
EA48		EA152	
EA49		EA153	
EA50		EA154	
EA51		EA155	

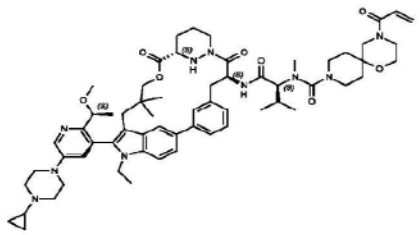
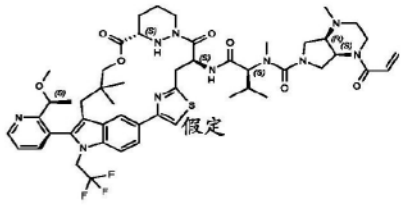
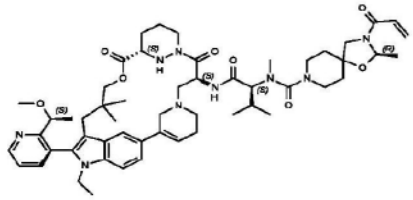
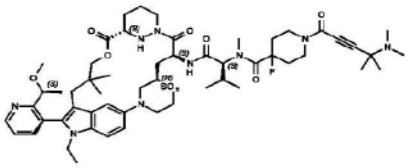
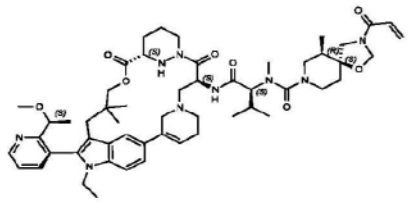
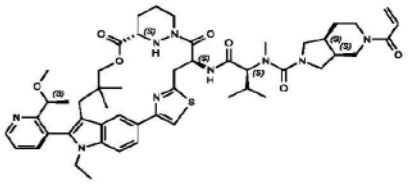
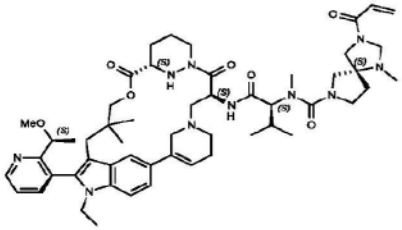
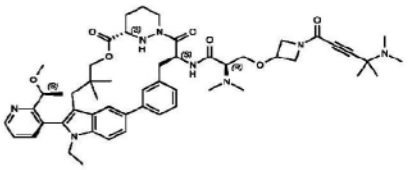
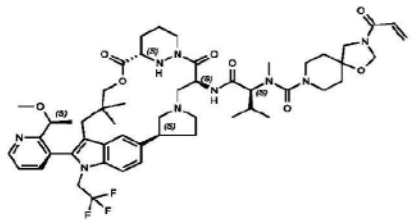
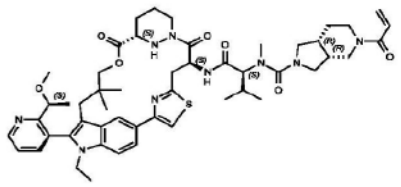
[2534]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA52		EA156	
EA53		EA157	
EA54		EA158	
EA55		EA159	
EA56		EA160	

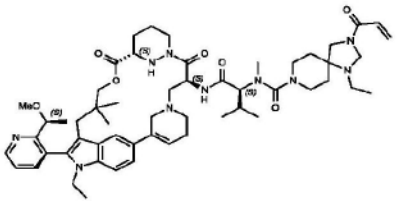
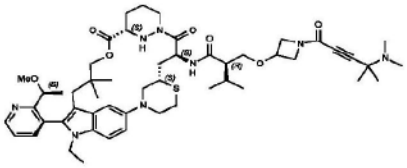
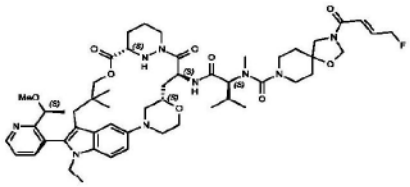
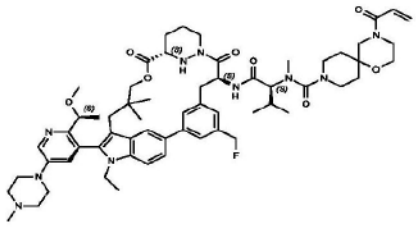
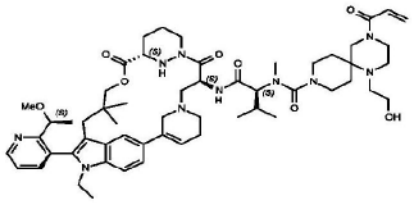
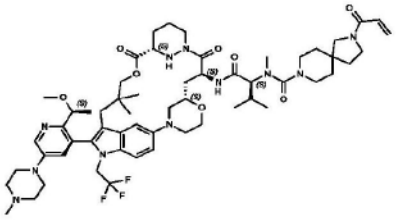
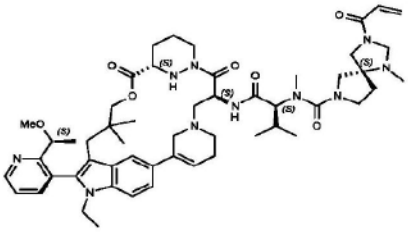
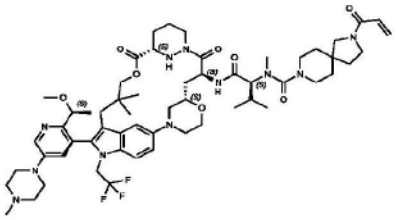
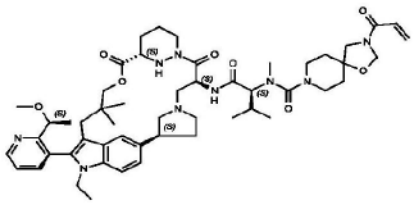
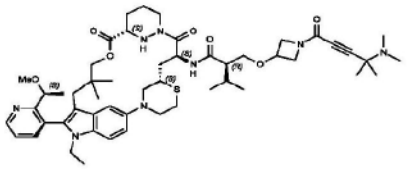
[2535]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA57		EA161	
EA58		EA162	
EA59		EA163	
EA60		EA164	
EA61		EA165	

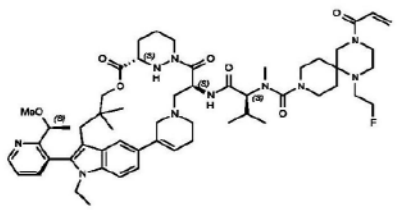
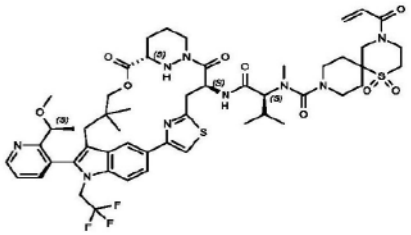
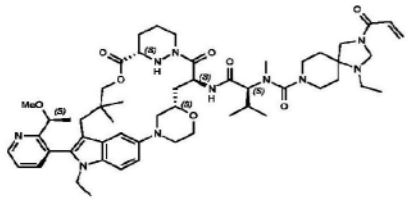
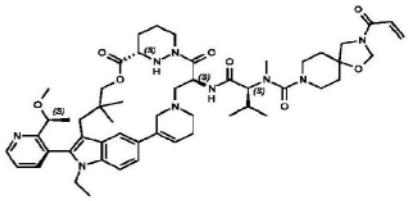
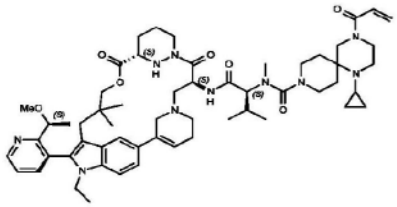
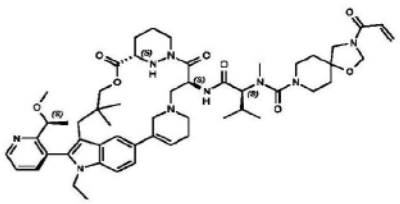
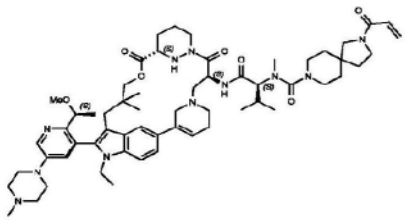
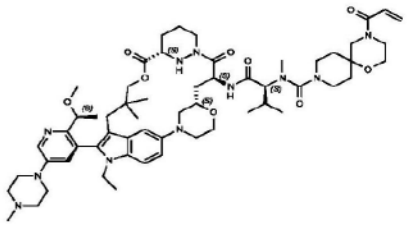
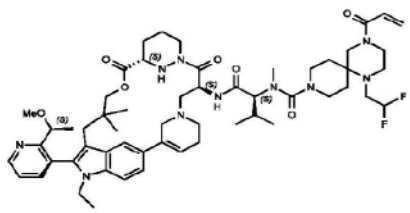
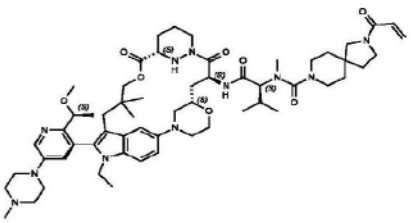
[2536]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA62		EA166	
EA63		EA167	
EA64		EA168	
EA65		EA169	
EA66		EA170	

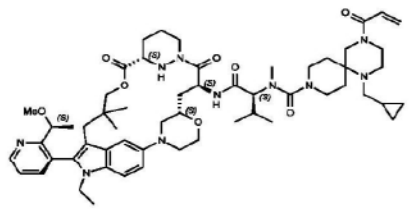
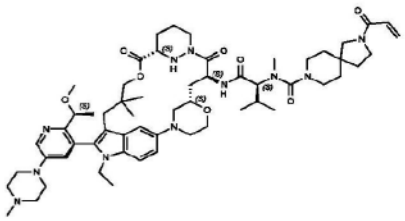
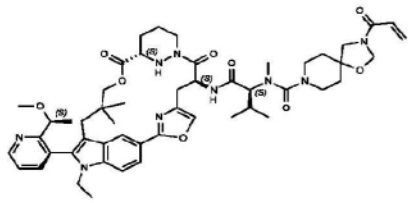
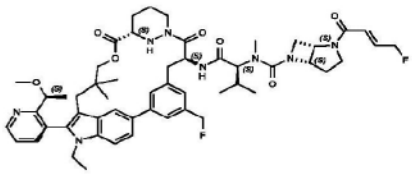
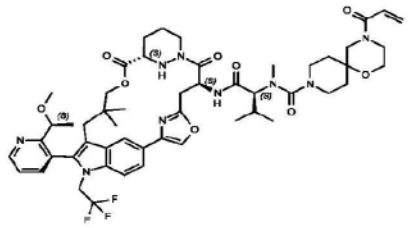
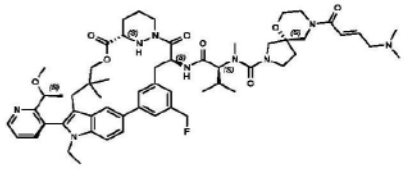
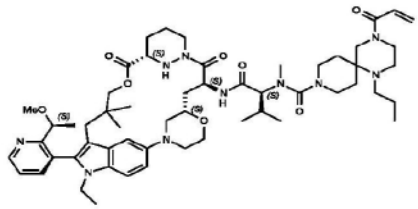
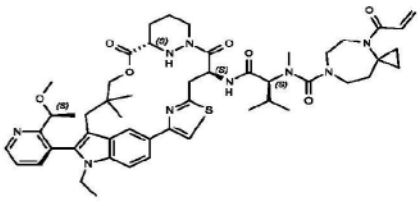
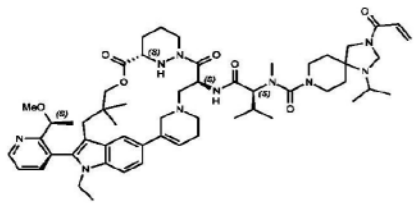
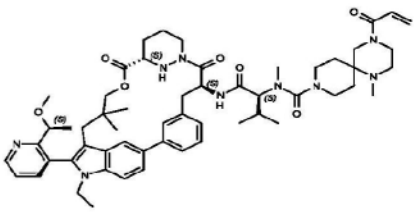
[2537]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA67		EA171	
EA68		EA172	
EA69		EA173	
EA70		EA174	
EA71		EA175	

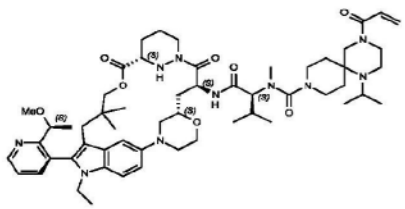
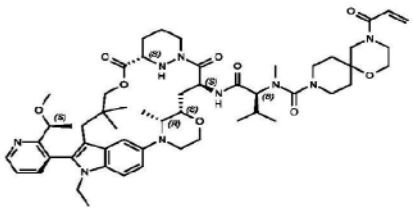
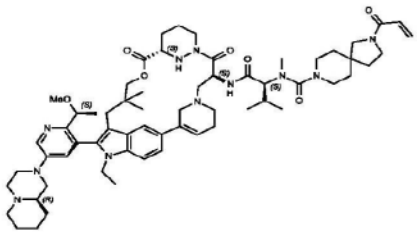
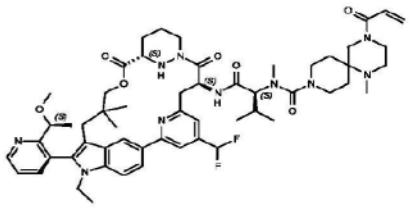
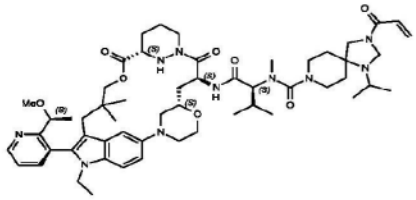
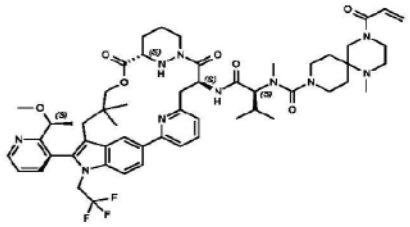
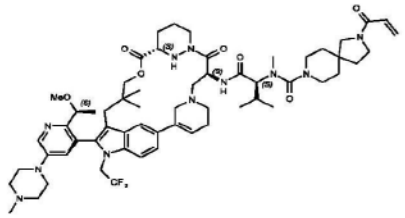
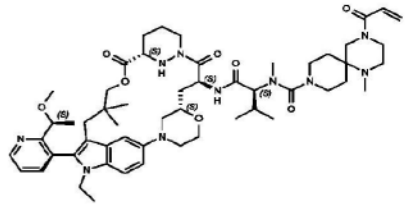
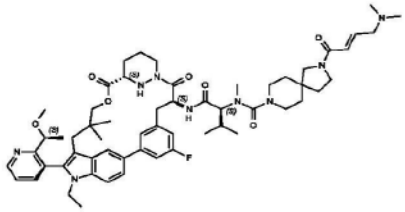
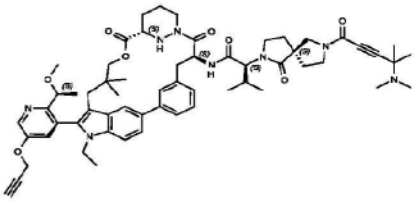
[2538]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA72		EA176	
EA73		EA177	
EA74		EA178	
EA75		EA179	
EA76		EA180	

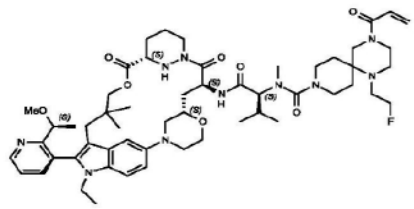
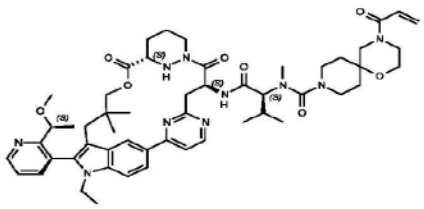
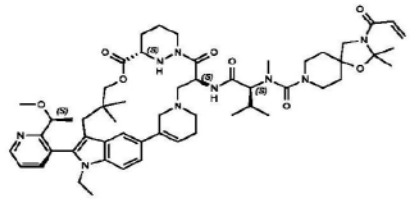
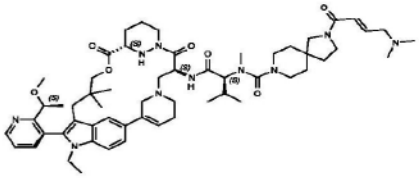
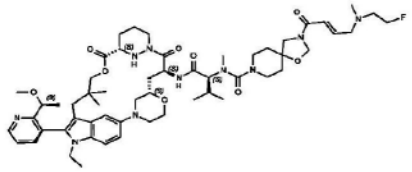
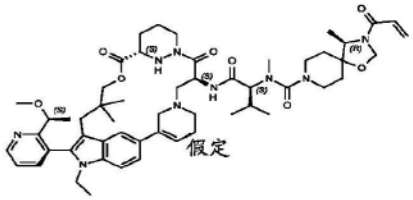
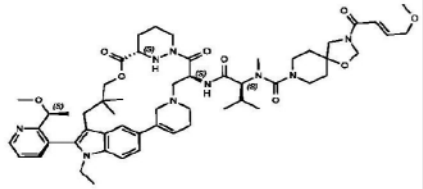
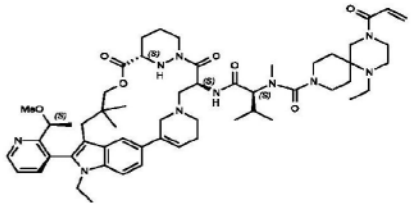
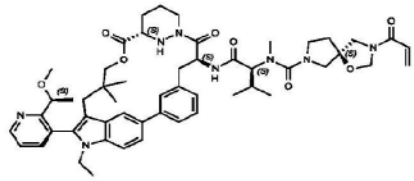
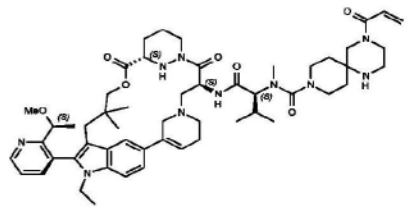
[2539]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA77		EA181	
EA78		EA182	
EA79		EA183	
EA80		EA184	
EA81		EA185	

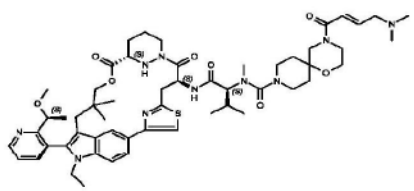
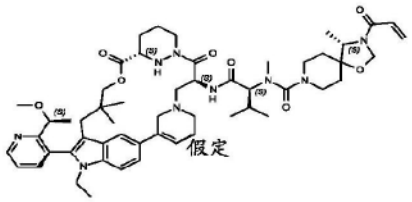
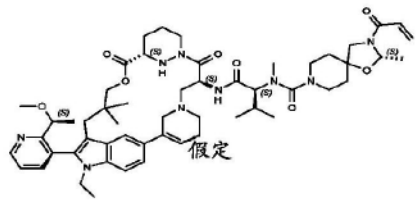
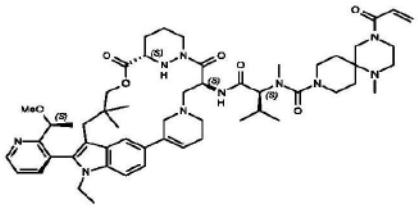
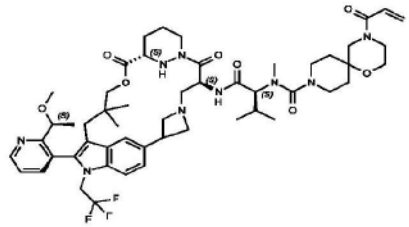
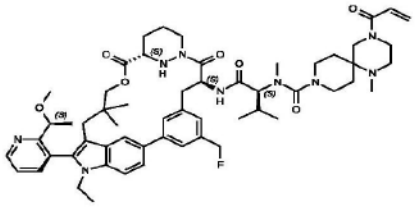
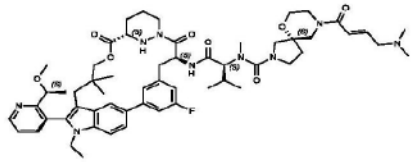
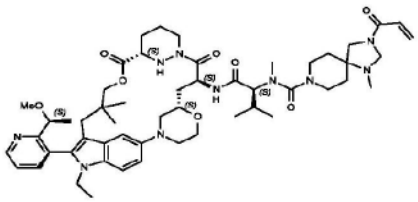
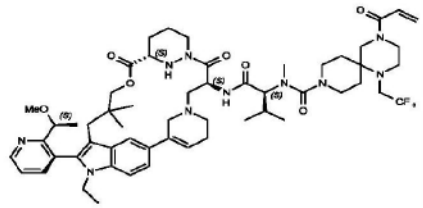
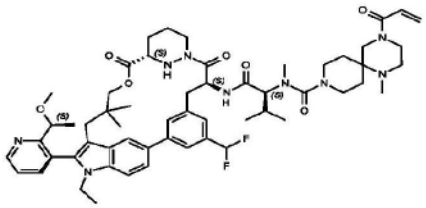
[2540]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA82		EA186	
EA83		EA187	
EA84		EA188	
EA85		EA189	
EA86		EA190	

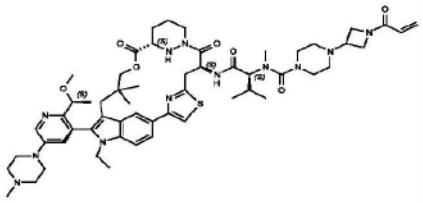
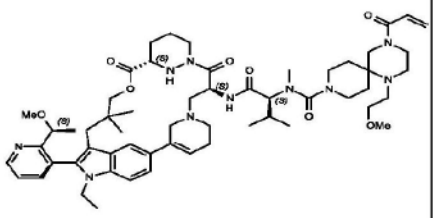
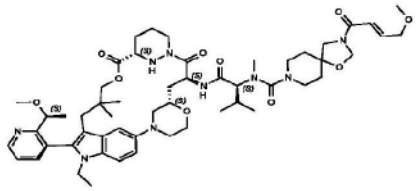
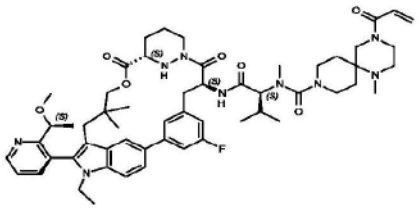
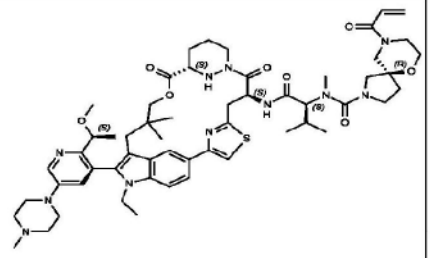
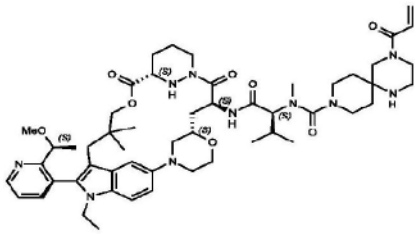
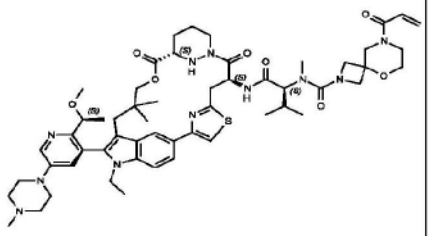
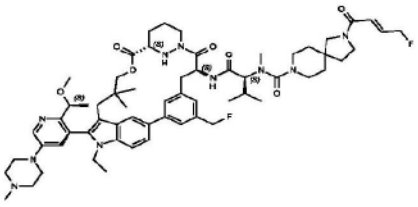
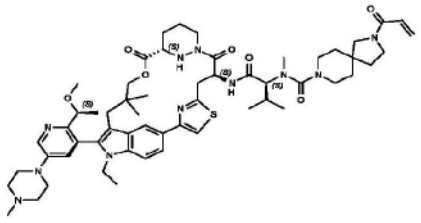
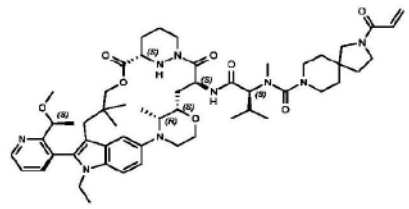
[2541]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA87		EA191	
EA88		EA192	
EA89		EA193	
EA90		EA194	
EA91		EA195	

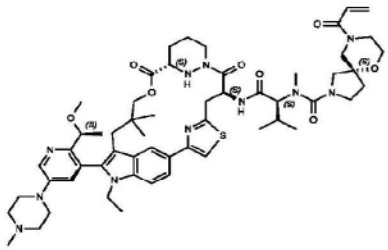
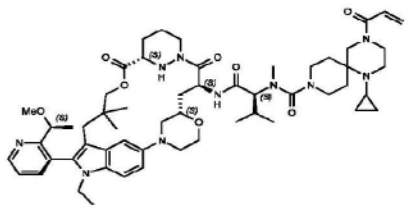
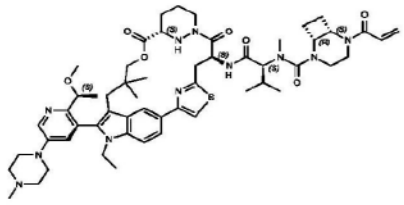
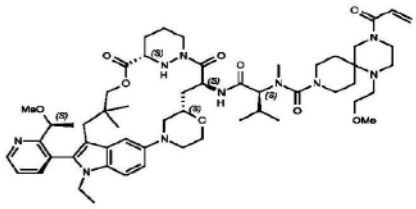
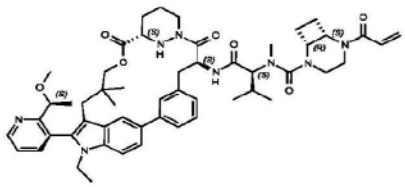
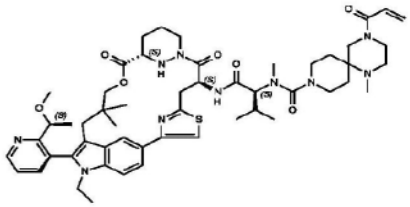
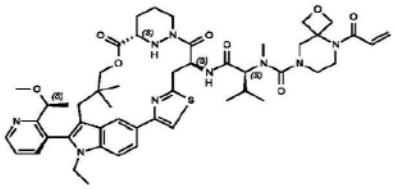
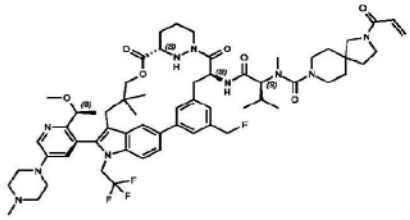
[2542]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA92		EA196	
EA93		EA197	
EA94		EA198	
EA95		EA199	
EA96		EA200	

[2543]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA97		EA201	
EA98		EA202	
EA99		EA203	
EA100		EA204	
EA101		EA205	

[2544]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
EA102		EA206	
EA103		EA207	
EA104		EA208	
EA105		EA209	

[2545] 还提供了药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[2546] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是以缀合物或其盐的形式提供,其包含式EV的结构:

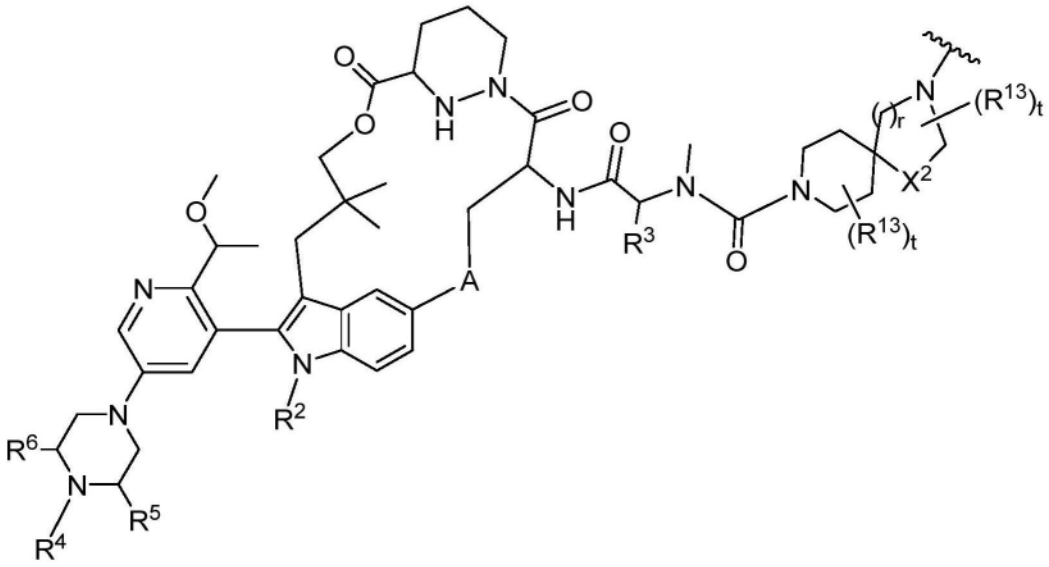
[2547] M-L-P

[2548] 式EV,

[2549] 其中L为接头;

[2550] P为单价有机部分;并且

[2551] M具有式EVIa的结构:

[2552] 

式 EVIa,

[2553] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基;

[2554] R^2为任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[2555] R^3为任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基;

[2556] X^2为O、$C(R^{11})_2$、NR^{12}、S或SO_2;

[2557] r为1或2;

[2558] 每个t独立地为0、1或2;

[2559] R^{11}和R^{12}各自独立地为氢、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4杂烷基或任选地被取代的3元至5元环烷基;

[2560] 每个R^{13}独立地为-CH_3;并且

[2561] R^4、R^5和R^6各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基;或

[2562] R^4和R^5与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基;或

[2563] R^4和R^6与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基。

[2564] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是以缀合物或其盐的形式提供,其包含式EV的结构:

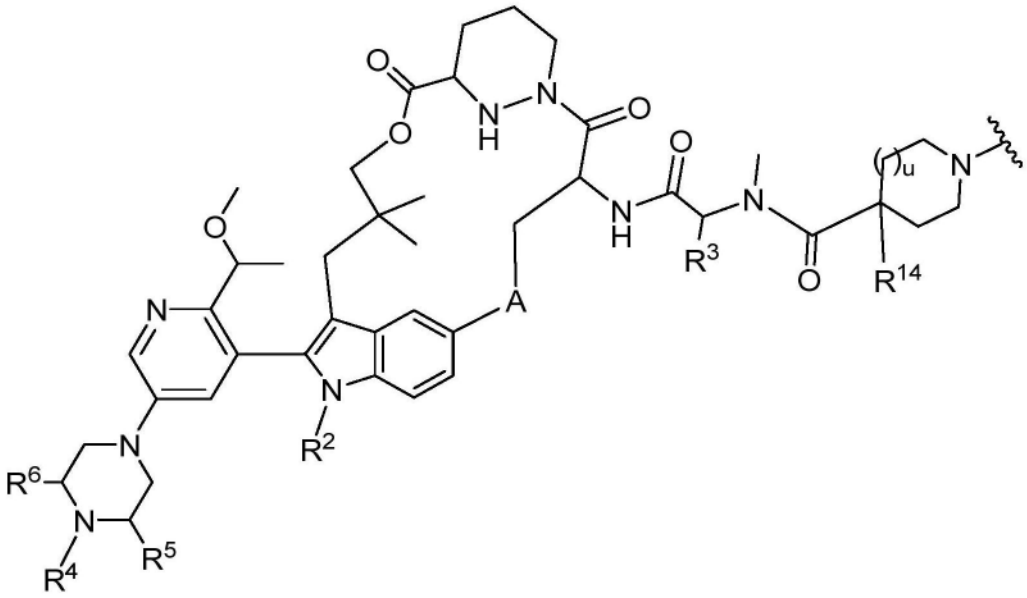
[2565] M-L-P

[2566] 式EV,

[2567] 其中L为接头;

[2568] P为单价有机部分;并且

[2569] M具有式EVIb的结构:

[2570] 

[2571] 式EVIb,

[2572] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基;

[2573] R^2为任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[2574] R^3为任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基;

[2575] R^{14}为氟、氢或C_1-C_3烷基;

[2576] u为0或1;并且

[2577] R^4、R^5和R^6各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基;或

[2578] R^4和R^5与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基;或

[2579] R^4和R^6与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基。

[2580] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是以缀合物或其盐的形式提供,其包含式EV的结构:

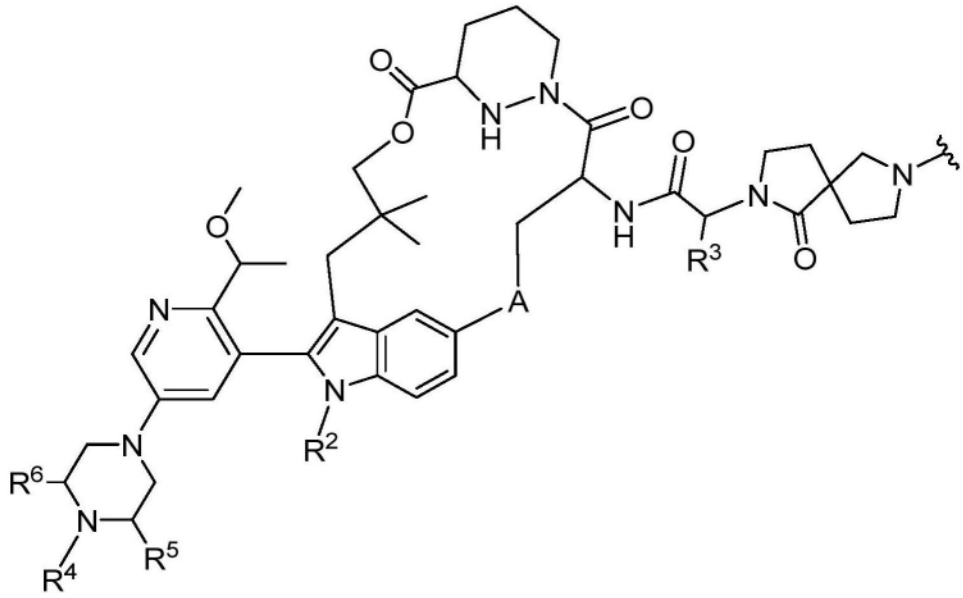
[2581] M-L-P

[2582] 式EV,

[2583] 其中L为接头;

[2584] P为单价有机部分;并且

[2585] M具有式EVIc的结构:

[2586] 

式 EVIc，

[2587] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基；

[2588] R^2为任选地被取代的C_1-C_6烷基；

[2589] R^3为任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基；并且

[2590] R^4、R^5和R^6各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基；或

[2591] R^4和R^5与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基；或

[2592] R^4和R^6与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基。

[2593] 在一些实施方案中，RAS(ON)抑制剂是以缀合物或其盐的形式提供，其包含式EV的结构：

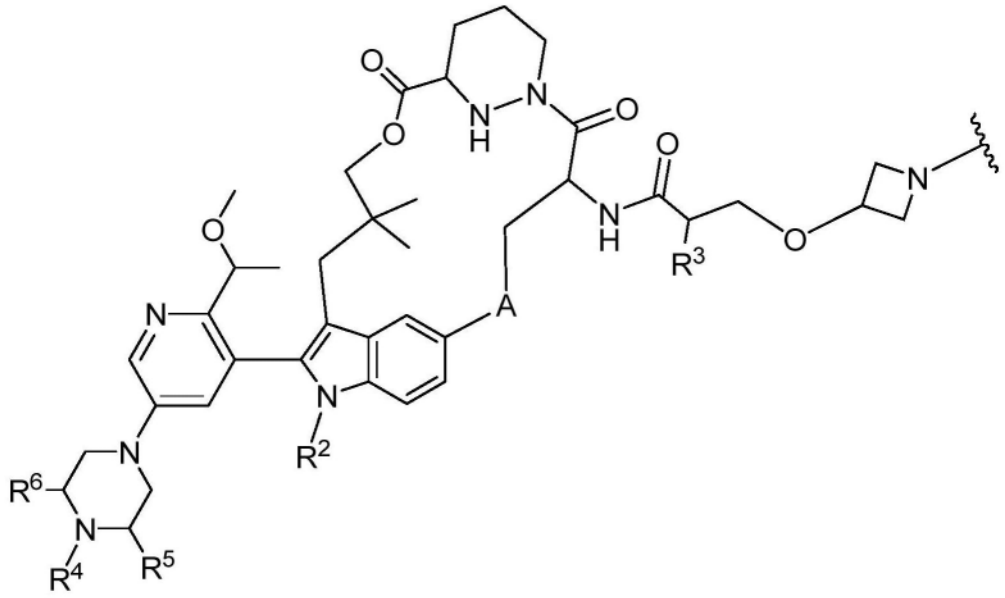
[2594] M-L-P

[2595] 式EV，

[2596] 其中L为接头；

[2597] P为单价有机部分；并且

[2598] M具有式EVId的结构：

[2599] 

式 EVId,

[2600] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基;

[2601] R^2为任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[2602] R^3为任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基;并且

[2603] R^4、R^5和R^6各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基;或

[2604] R^4和R^5与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基;或

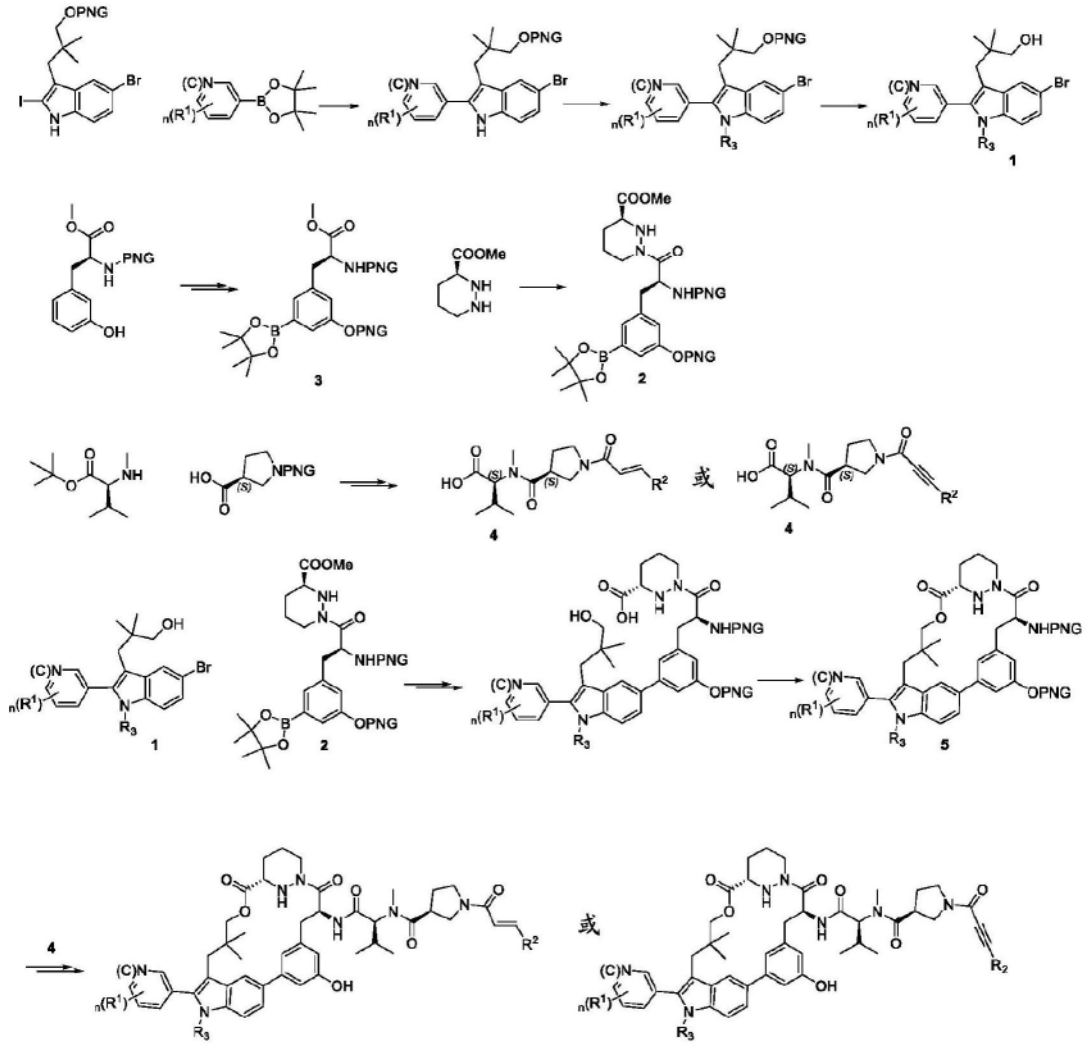
[2605] R^4和R^6与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基。

[2606] 在式EV缀合物的一些实施方案中,单价有机部分为蛋白质。在一些实施方案中,蛋白质为Ras蛋白。在一些实施方案中,Ras蛋白为K-Ras G12C、K-Ras G13C、H-Ras G12C、H-Ras G13C、N-Ras G12C或N-Ras G13C。在式EV缀合物的一些实施方案中,接头经由与单价有机部分的氨基酸残基的硫氢基的键而结合至单价有机部分。

[2607] 本文在表E1中所阐述的化合物可由市售起始材料制得或使用已知的有机、无机或酶促方法合成。

[2608] 本发明的化合物可以有机合成领域的技术人员熟知的多种方式制备。举例来说,本发明的化合物可使用以下方案中所阐述的方法,以及合成有机化学技术中已知的合成方法或本领域技术人员所了解的关于所述方法的变化形式来合成。这些方法包括(但不限于)下文方案中所阐述的那些方法。

[2609] 方案E1.大环酯的一般合成

[2610] 

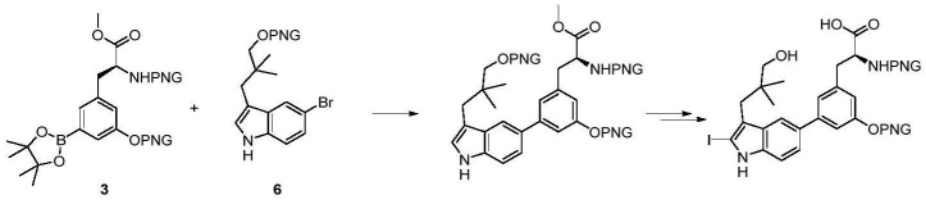
[2611] 方案E1中概述大环酯的一般合成。经适当取代的芳基-3-(5-溴-1-乙基-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(1)可从经保护的3-(5-溴-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇和经适当取代的硼酸开始以三步制备,包括钯介导的偶联、烷基化和脱保护反应。

[2612] 氨基-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯-硼酸酯(2)可以三步制备,包括保护、铱催化剂介导的硼基化和与(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯偶联。

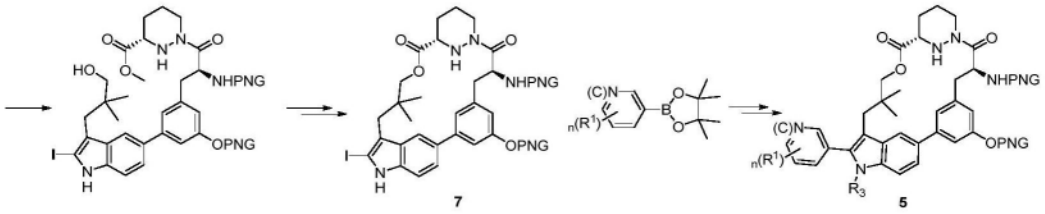
[2613] 经适当取代的乙酰基吡咯烷-3-羰基-N-甲基-L-缬氨酸(或替代性氨基酸衍生物(4))可通过使L-缬氨酸甲基酯与经保护的(S)-吡咯烷-3-甲酸偶联、接着脱保护、与含有经适当取代的迈克尔受体的羧酸偶联和水解步骤来制得。

[2614] 最终的大环酯可通过以下制得:使氨基-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯-硼酸酯(2)与芳基-3-(5-溴-1-乙基-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(1)在Pd催化剂存在下偶联,接着进行水解和大环内酯化步骤,产生经适当保护的大环中间体(5)。脱保护并且与经适当取代的中间体4偶联产生大环产物。可需要额外脱保护或官能化步骤以产生最终化合物。

[2615] 方案E2.大环酯的替代性一般合成



[2616]

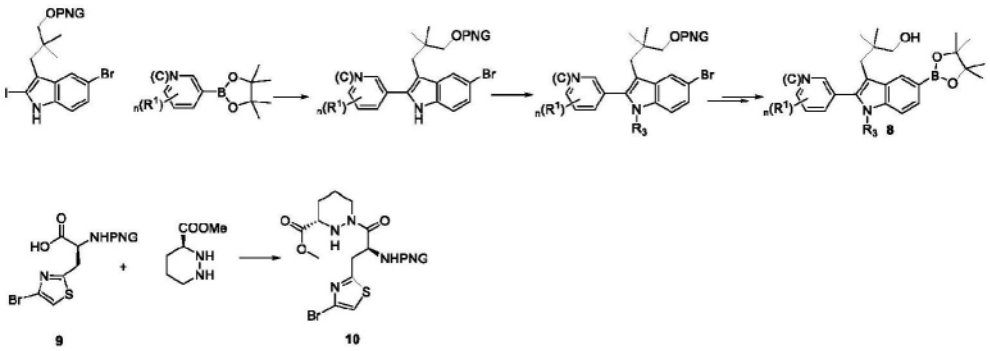


[2617] 或者,大环酯可如方案E2中所阐述来制备。经适当保护的溴-吲哚基(6)在Pd催化剂存在下与硼酸酯(3)偶联,接着进行碘化、脱保护和酯水解。随后与(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯偶联,接着进行水解和大环内酯化可产生碘中间体(7)。在Pd催化剂存在下与经适当取代的硼酸酯偶联并且进行烷基化可产生完全保护的大环(5)。需要额外脱保护或官能化步骤以产生最终化合物。

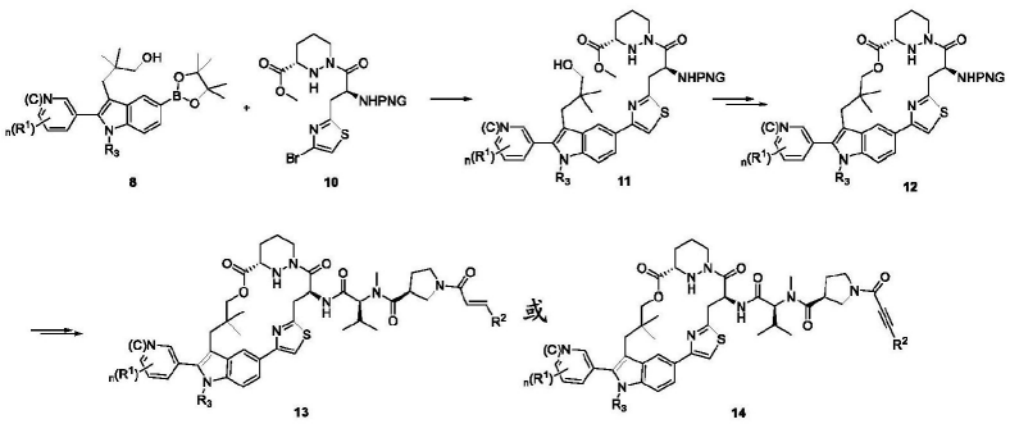
[2618] 另外,本公开的化合物可使用下文实施例中所阐述的方法,以及合成有机化学技术中已知的合成方法或本领域技术人员所了解的关于所述方法的变化形式来合成。这些方法包括(但不限于)下文实施例中所阐述的那些方法。

[2619] 本文中表E1的化合物是使用本文所公开的方法制备,或使用本文所公开的方法结合本领域技术人员的知识制备。表E2的化合物可使用本文所公开的方法制备,或可使用本文所公开的方法结合本领域技术人员的知识制备。

[2620] 方案E3.大环酯的一般合成



[2621]

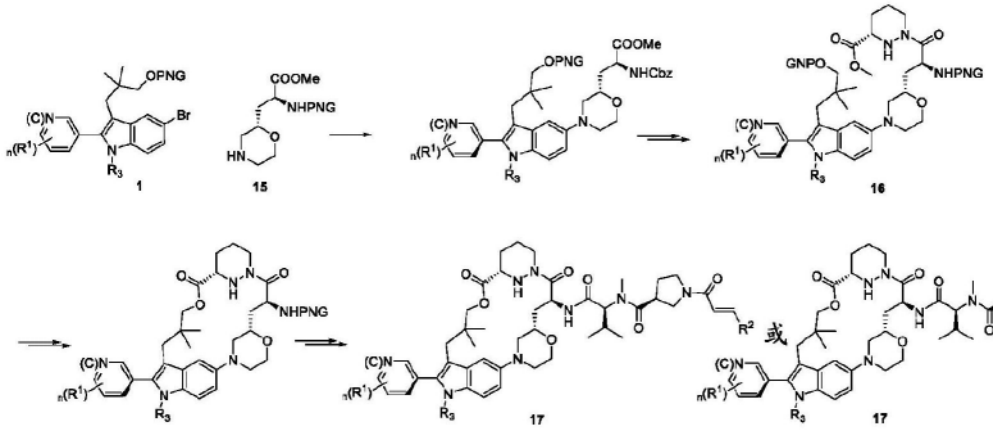


[2622] 方案E3中概述大环酯的替代性一般合成。经适当取代的吲哚基硼酸酯(8)可从经保护的3-(5-溴-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇和经适当取代的硼酸开始以四步制备,包括钯介导的偶联、烷基化、脱保护和钯介导的硼基化反应。

[2623] 氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(10)可经由使(S)-2-氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸(9)与(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯偶联来制备。

[2624] 最终的大环酯可通过以下制得:使氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(10)与经适当取代的吲哚基硼酸酯(8)在Pd催化剂存在下偶联,接着进行水解和大环内酯化步骤,产生经适当保护的大环中间体(11)。脱保护并且与经适当取代的中间体4偶联可产生大环产物。可能需要额外脱保护或官能化步骤以产生最终化合物13或14。

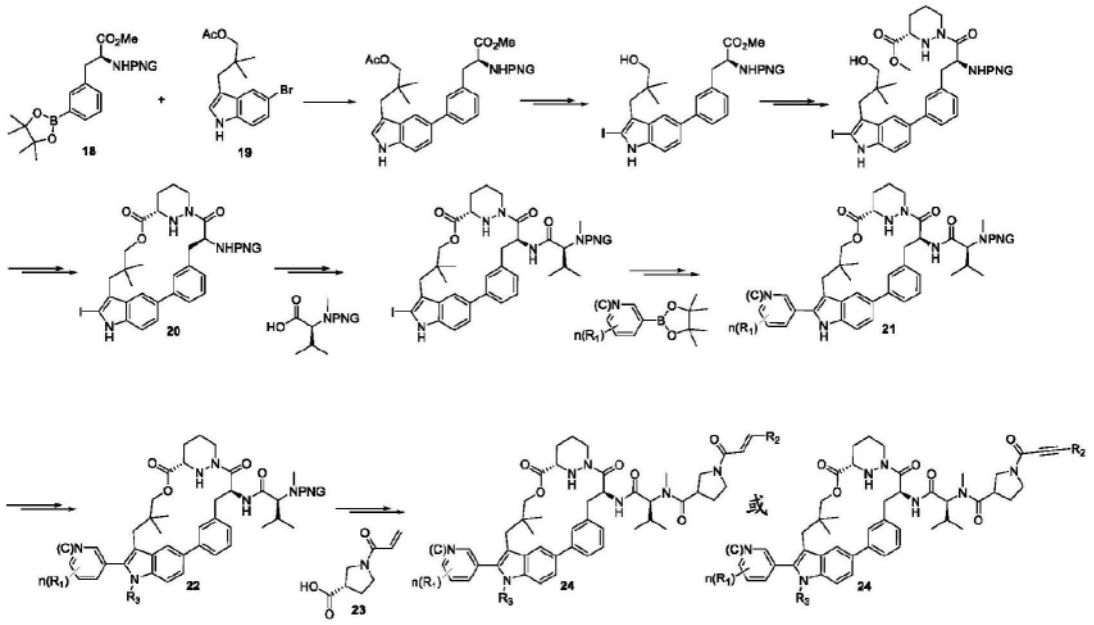
[2625] 方案E4.大环酯的一般合成

[2626] 

[2627] 方案E4中概述大环酯的替代性一般合成。可经由钯介导的偶联使经适当取代的吗啉或替代性杂环中间体(15)与经适当保护的中间体1偶联。随后进行酯水解,并且与哌嗪酸酯偶联产生中间体16。

[2628] 大环酯可通过水解、脱保护和大环化顺序制得。随后进行脱保护并且与中间体4(或类似物)偶联产生经适当取代的最终大环产物。可能需要额外脱保护或官能化步骤以产生最终化合物17。

[2629] 方案E5.大环酯的一般合成

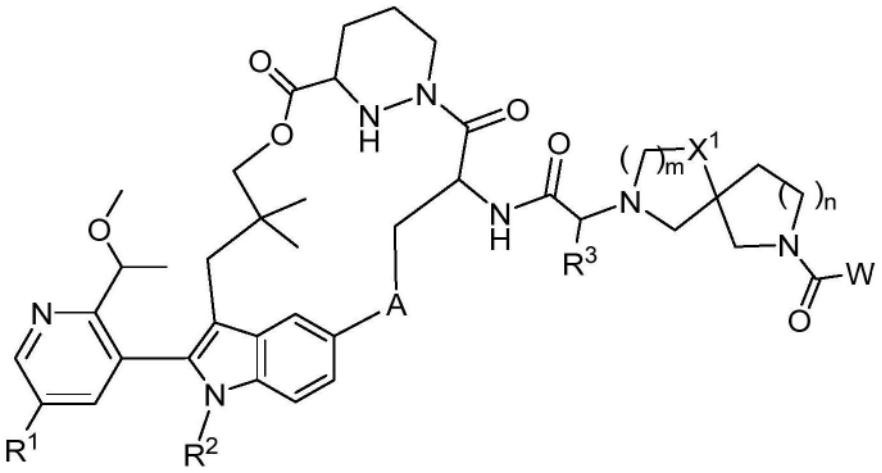
[2630] 

[2631] 方案E5中概述大环酯的替代性一般合成。可从经适当保护的硼酸酯18和溴吲哚基中间体(19)开始制备经适当取代的大环(20),包括钯介导的偶联、水解、与哌嗪酸酯偶联、水解、脱保护和大环化步骤。随后与经适当取代的经保护氨基酸进行偶联、接着进行钯介导的偶联,产生中间体21。此时可能需要额外脱保护和衍生化步骤,包括烷基化。

[2632] 最终的大环酯可通过使中间体(22)与经适当取代的羧酸中间体(23)偶联来制得。可能需要额外脱保护或官能化步骤以产生最终化合物(24)。

[2633] 另外,本公开的化合物可使用下文实施例中所阐述的方法,以及合成有机化学技术中已知的合成方法或本领域技术人员所了解的关于所述方法的变化形式来合成。这些方法包括(但不限于)下文实施例中所阐述的那些方法。

[2634] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是具有式FI结构的化合物或其药学上可接受的盐:

[2635] 

式 FI

[2636] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基;

[2637] W为交联基团,其包含氮丙啶、环氧化物、碳化二亚胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、氨基甲酸氯乙酯、硫代氨基甲酸氯乙酯、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、异EEDQ或其他EEDQ衍生物、噁唑鎓或烯糖;

[2638] X^1为CH_2或O;

[2639] m为1或2;

[2640] n为0或1;

[2641] R^1为氢或任选地被取代的3元至10元杂环烷基;

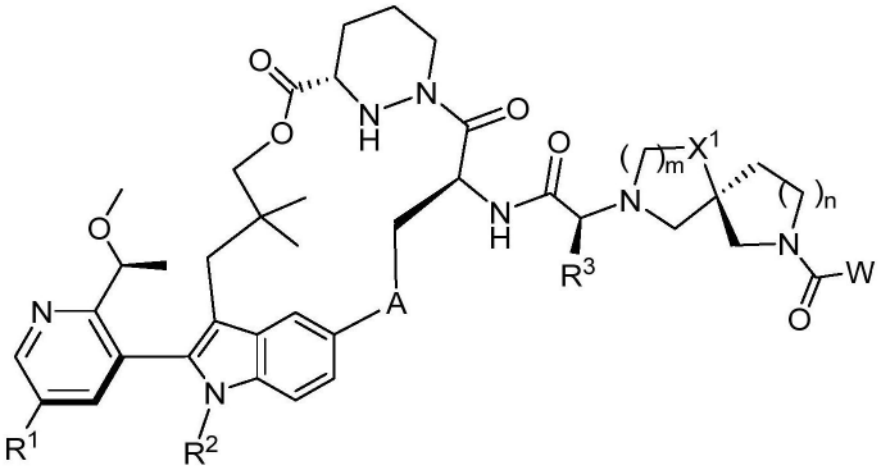
[2642] R^2为任选地被取代的C_1-C_6烷基;并且

[2643] R^3为任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的3元至6元环烷基。

[2644] 在一些实施方案中,W为交联基团,其包含氮丙啶或环氧化物。

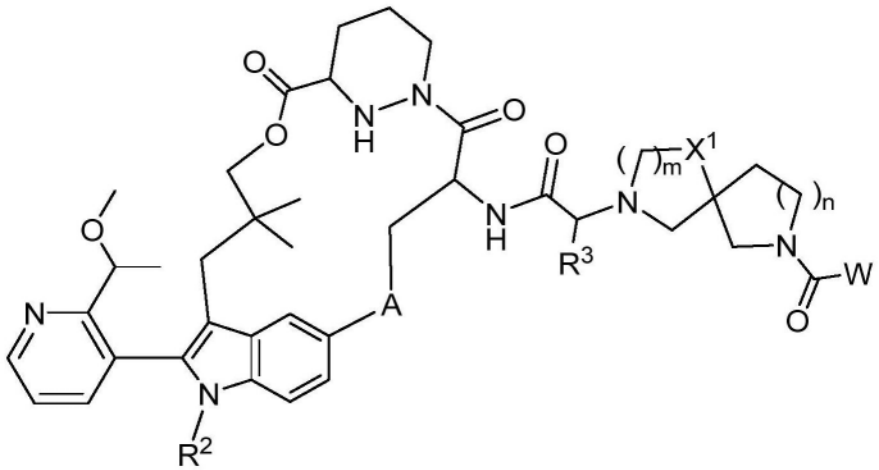
[2645] 在一些实施方案中,A为任选地被取代的噻唑、任选地被取代的噁唑、任选地被取代的吗啉基、任选地被取代的吡咯烷基、任选地被取代的哌啶基或任选地被取代的苯基。

[2646] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式FIa的结构,或其药学上可接受的盐:

[2647] 

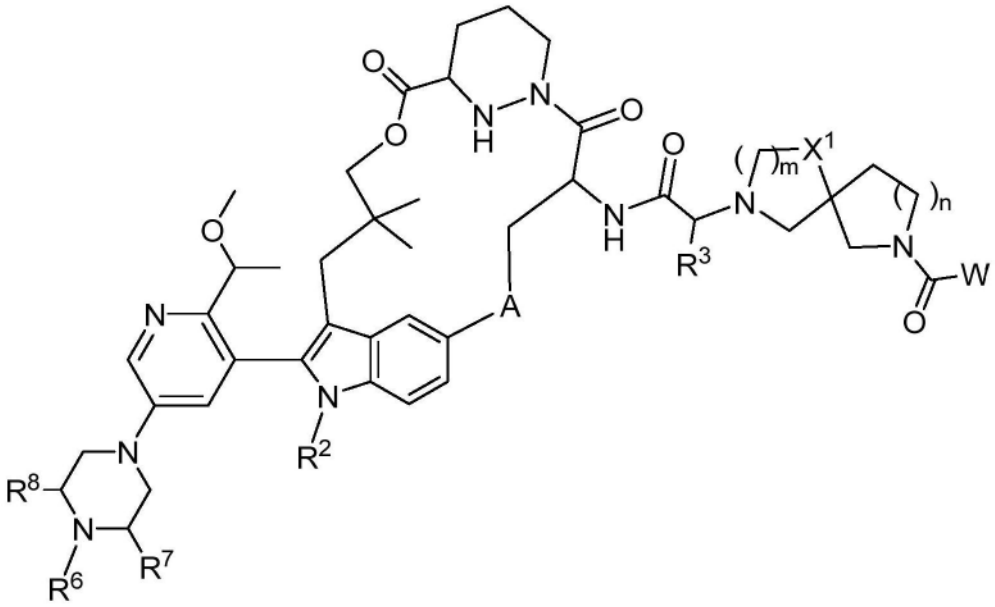
式 FIa。

[2648] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式FII-1的结构,或其药学上可接受的盐:

[2649] 

式 FII-1。

[2650] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式FII-2的结构,或其药学上可接受的盐:

[2651] 

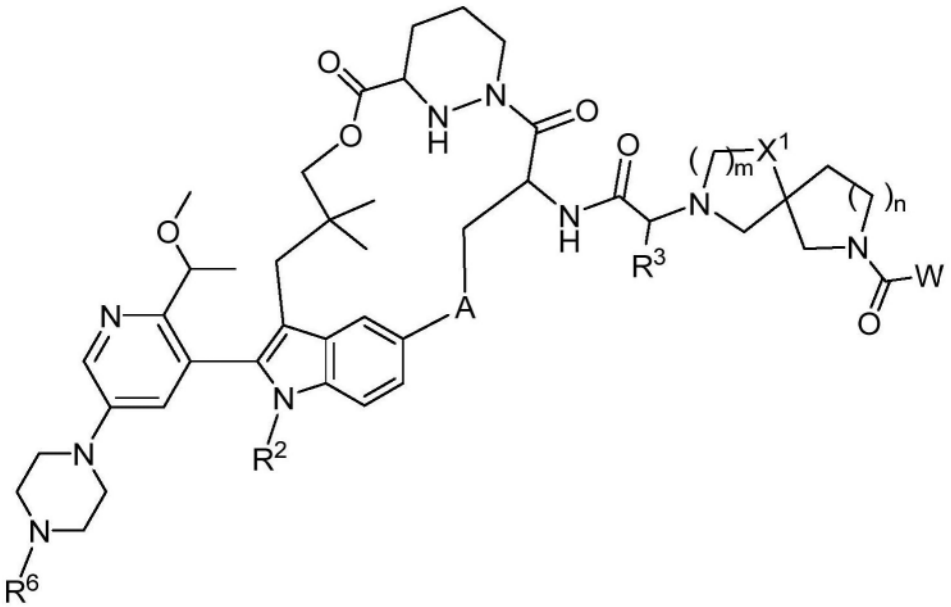
式 FII-2,

[2652] 其中R^6、R^7和R^8各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3元至6元环烷基、任选地被取代的3元至6元杂环烷基;或

[2653] R^6和R^7与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基;或

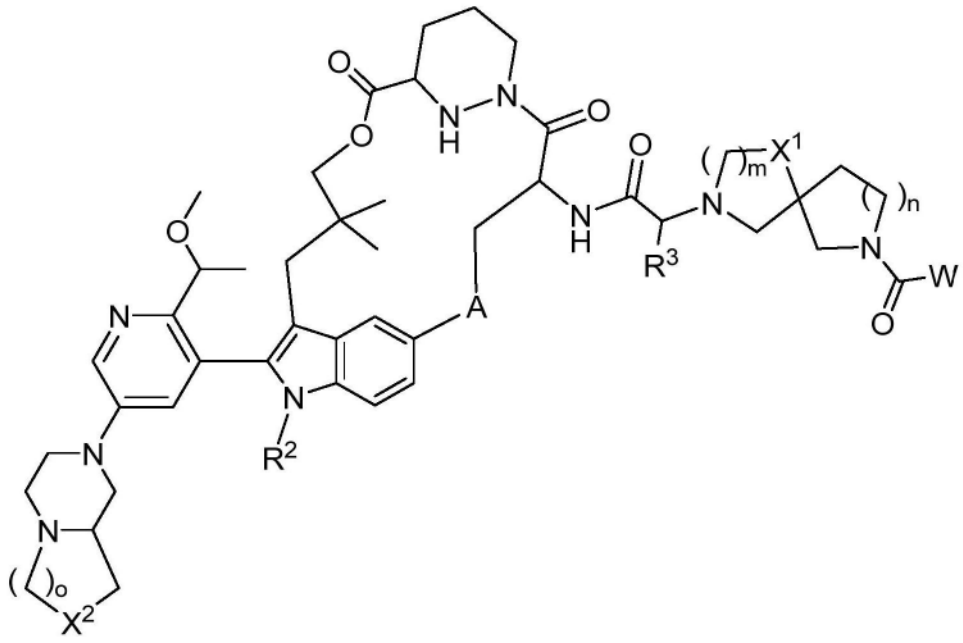
[2654] R^6和R^8与它们所连接的原子组合形成任选地被取代的3元至8元环烷基或任选地被取代的3元至8元杂环烷基。

[2655] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式FII-3的结构,或其药学上可接受的盐:

[2656] 

式 FII-3。

[2657] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂具有式FII-4的结构,或其药学上可接受的盐:

[2658] 

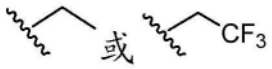
式 FII-4，

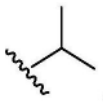
[2659] 其中X^2为CH_2或O；并且

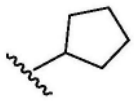
[2660] o为1或2。

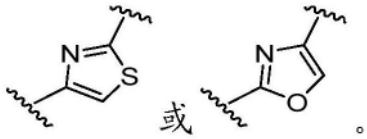
[2661] 在式FI和其子式的一些实施方案中，X^2为CH_2。在一些实施方案中，o为1。在一些实施方案中，o为2。

[2662] 在式FI和其子式的一些实施方案中，X^2为O。在一些实施方案中，o为1。在一些实施方案中，o为2。

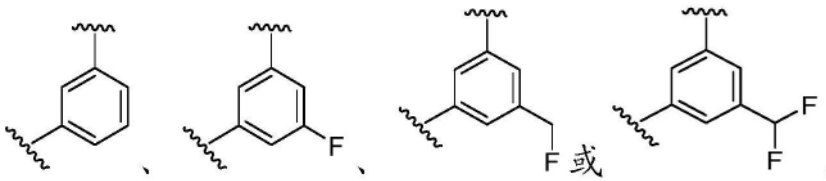
[2663] 在式FI和其子式的一些实施方案中，R^2为：  。

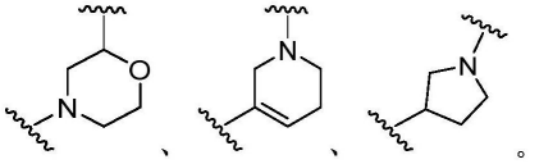
[2664] 在式FI和其子式的一些实施方案中，R^3为任选地被取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R^3为：  。

[2665] 在式FI和其子式的一些实施方案中，R^3为任选地被取代的3元至6元环烷基。在一些实施方案中，R^3为：  。

[2666] 在式FI和其子式的一些实施方案中，A为任选地被取代的5元至10元亚杂芳基。在一些实施方案中，A为：  。

[2667] 在式FI和其子式的一些实施方案中，A为任选地被取代的苯基。在一些实施方案

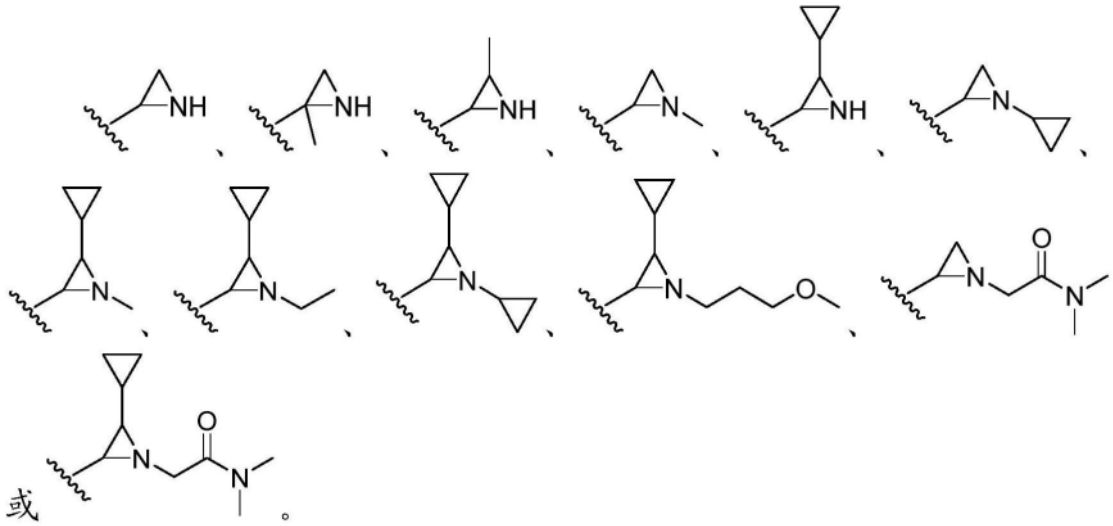
中,A为:  。

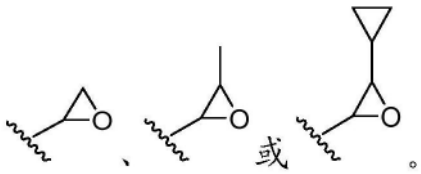
[2668] 在式FI和其子式的一些实施方案中,A为任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基。在一些实施方案中,A选自以下或其立体异构体:  。

[2669] 在式FI和其子式的一些实施方案中,m为1。在一些实施方案中,n为1。在一些实施方案中,X^1为CH_2。在一些实施方案中,X^1为O。在一些实施方案中,m为1,n为1,并且X^1为CH_2。在一些实施方案中,m为1,n为1,并且X^1为O。

[2670] 在式FI和其子式的一些实施方案中,m为2。在一些实施方案中,X^1为CH_2。在一些实施方案中,n为1。在一些实施方案中,n为0。在一些实施方案中,m为2,X^1为CH_2,并且n为1。在一些实施方案中,m为2并且X^1为O。在一些实施方案中,m为2,X^1为O,并且n为1。在一些实施方案中,m为2,X^1为O,并且n为0。

[2671] 在式FI和其子式的一些实施方案中,W包含氮丙啶。在一些实施方案中,W包含任选地被取代的环丙基-氮丙啶基部分。在一些实施方案中,W选自以下或其立体异构体:

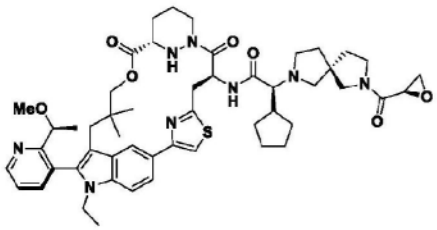
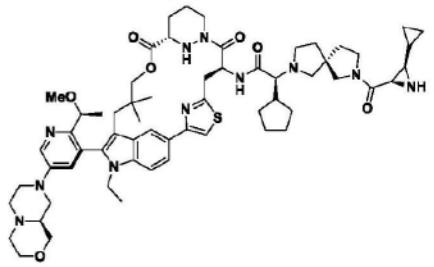
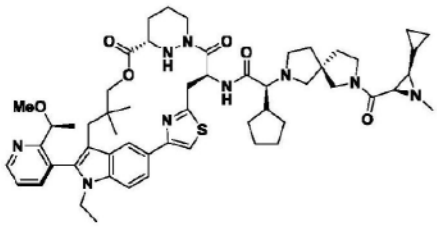
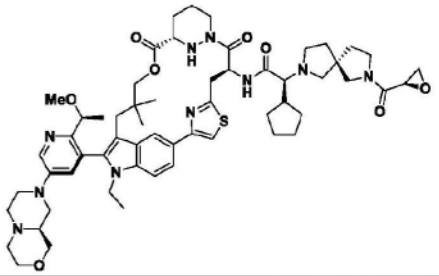
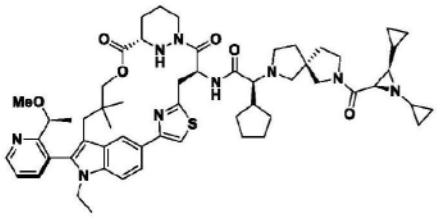
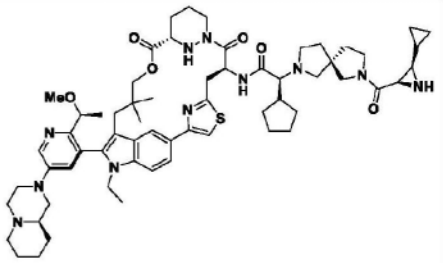
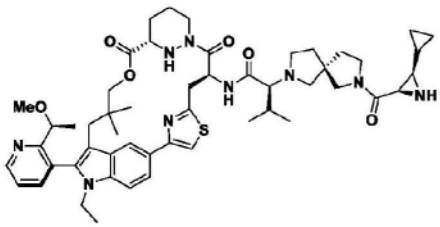
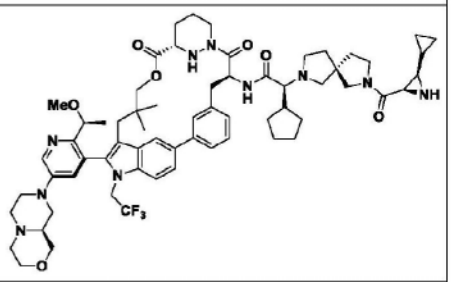
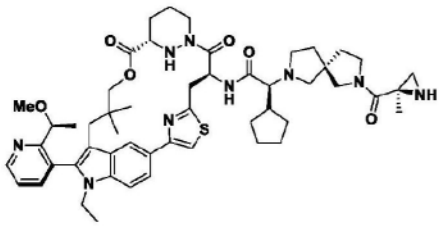
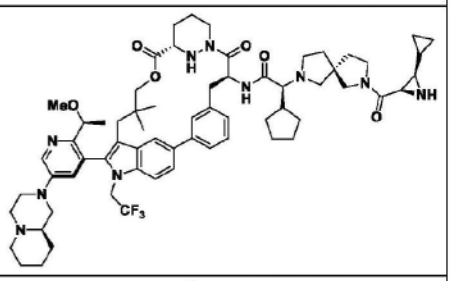
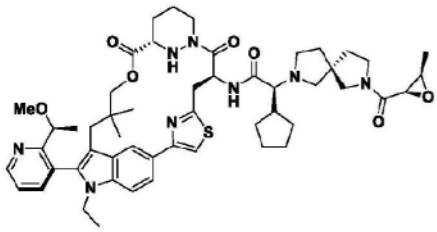
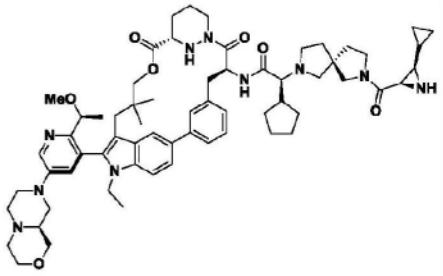
[2672] 

[2673] 在式FI和其子式的一些实施方案中,W包含环氧化物。在一些实施方案中,W选自以下或其立体异构体:  。

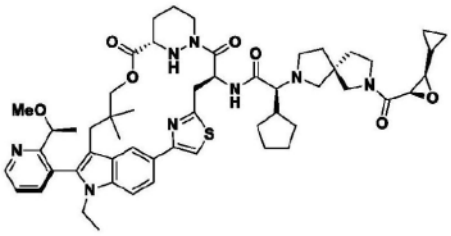
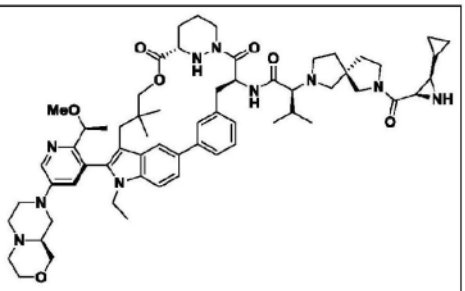
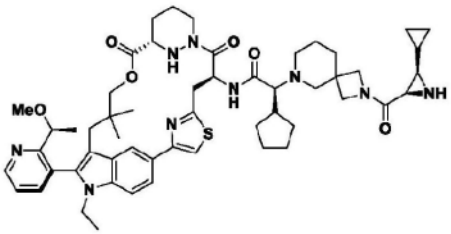
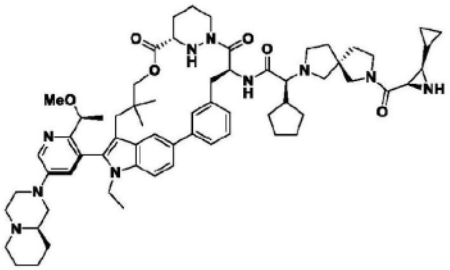
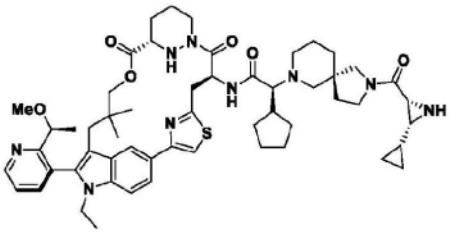
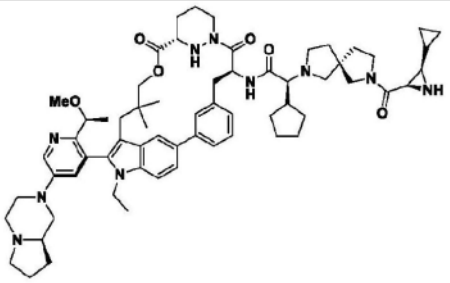
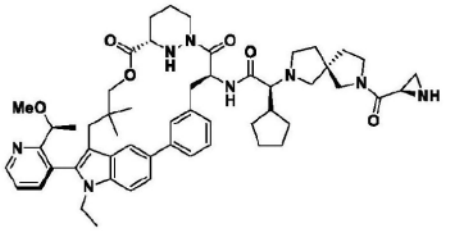
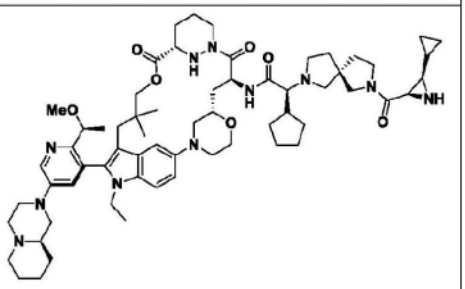
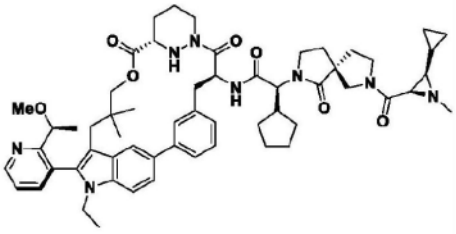
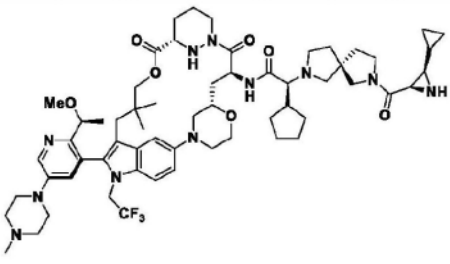
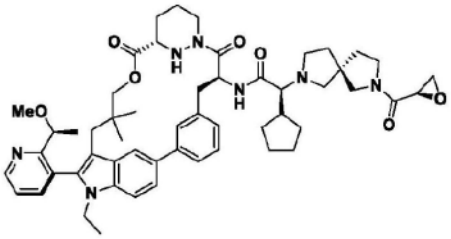
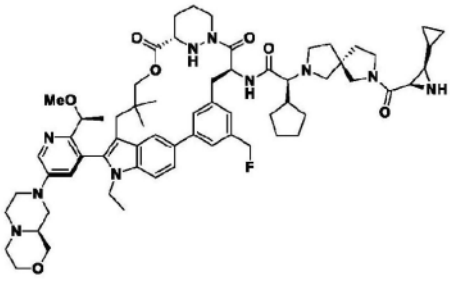
[2674] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自表F1,或其药学上可接受的盐或立体异构体。在一些实施方案中,本发明的化合物选自表F1,或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

[2675] 表F1:某些本发明化合物

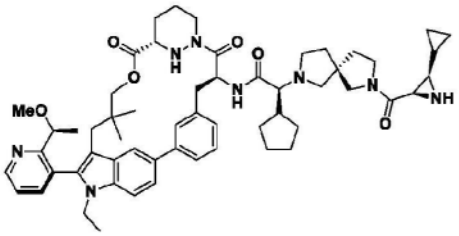
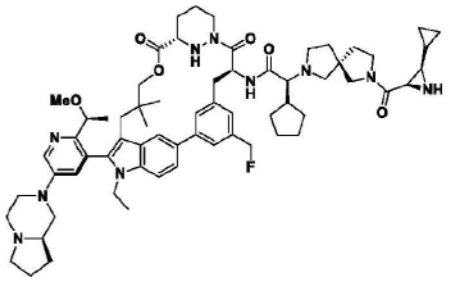
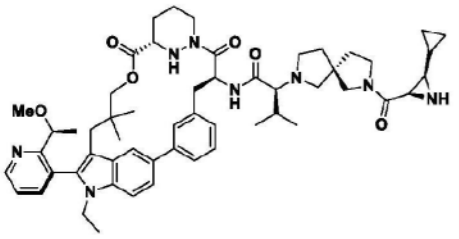
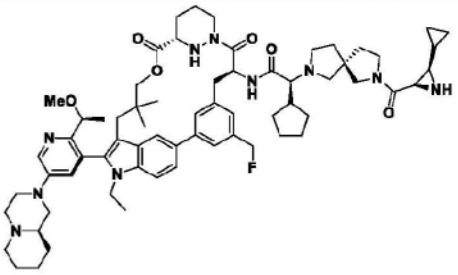
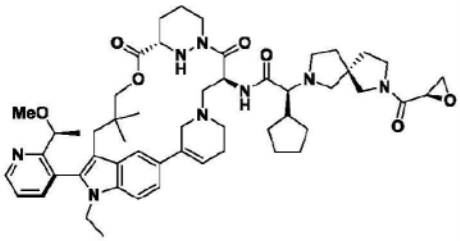
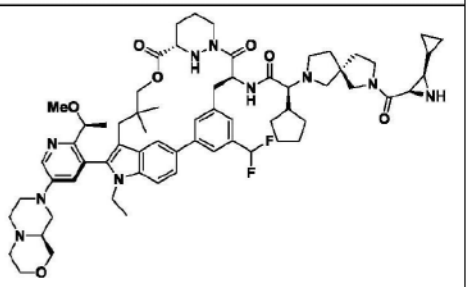
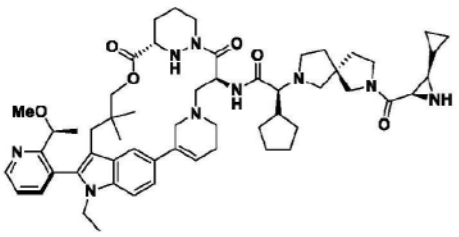
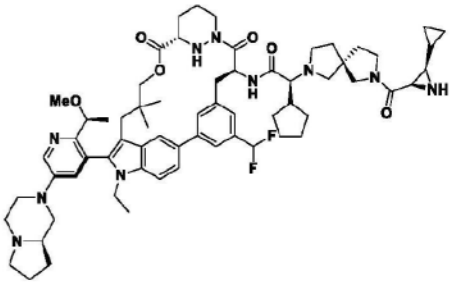
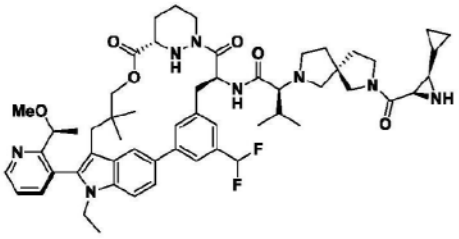
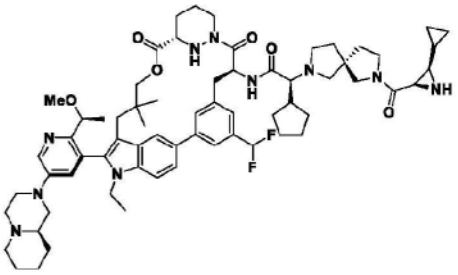
[2676]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
FA 1		FA 23	
FA 2		FA 24	
FA 3		FA 25	
FA 4		FA 26	
FA 5		FA 27	
FA 6		FA 28	

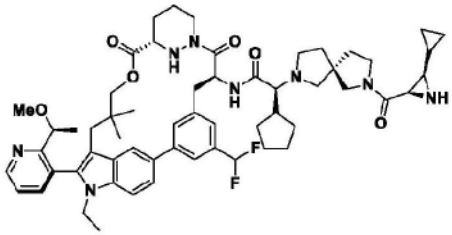
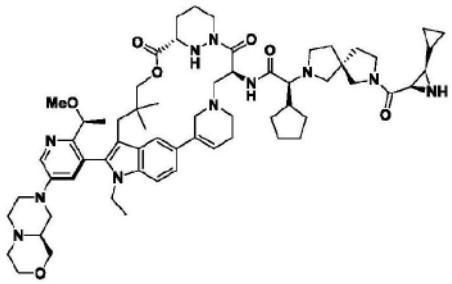
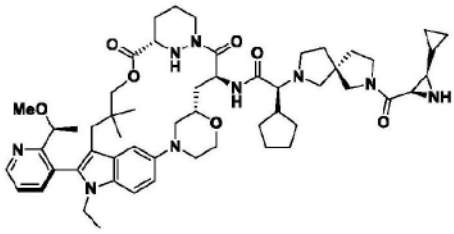
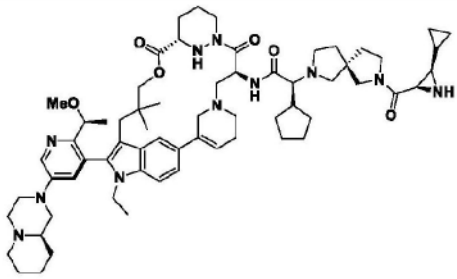
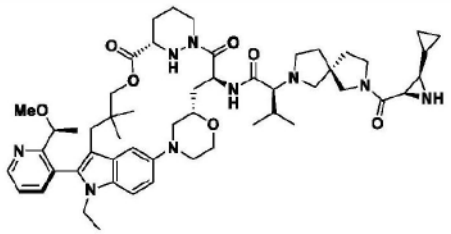
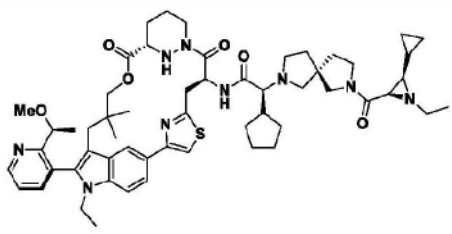
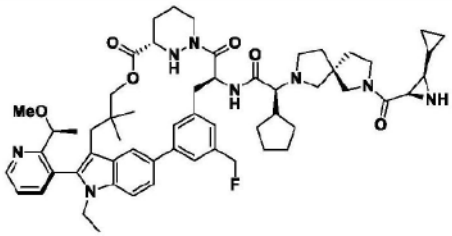
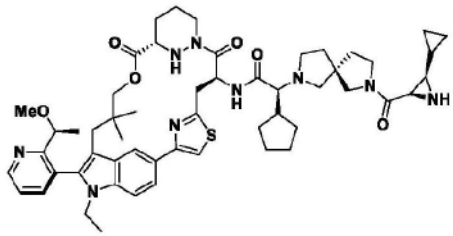
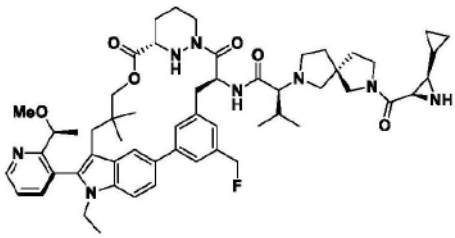
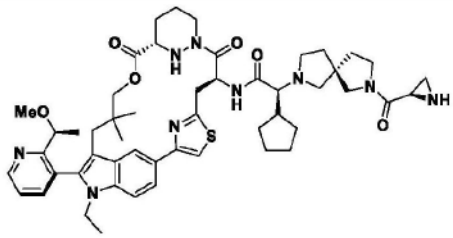
[2677]

FA 7		FA 29	
FA 8		FA 30	
FA 9		FA 31	
FA 10		FA 32	
FA 11		FA 33	
FA 12		FA 34	

[2678]

FA 13		FA 35	
FA 14		FA 36	
FA 15		FA 37	
FA 16		FA 38	
FA 17		FA 39	

[2679]

FA 18		FA 40	
FA 19		FA 41	
FA 20		FA 42	
FA 21		FA 43	
FA 22		FA 44	

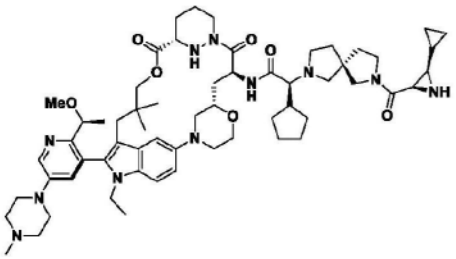
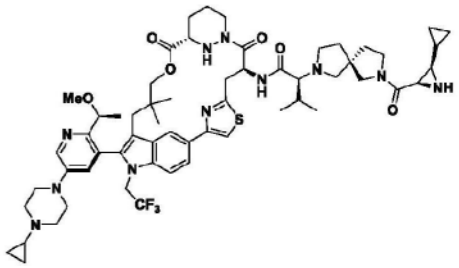
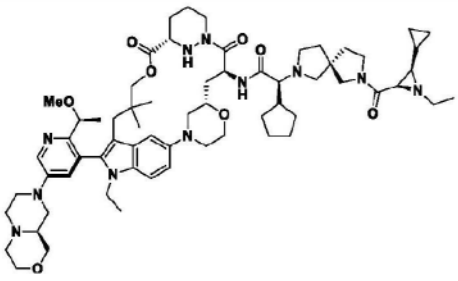
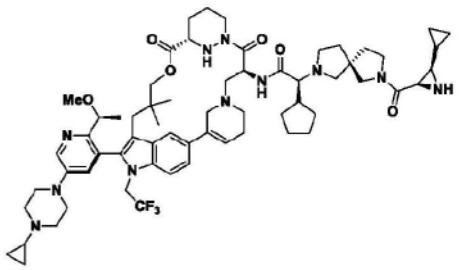
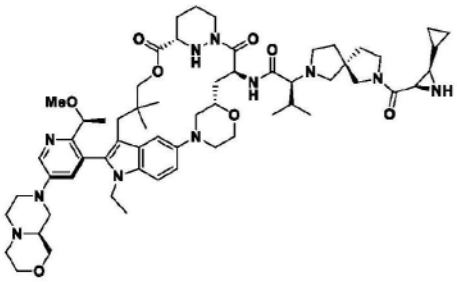
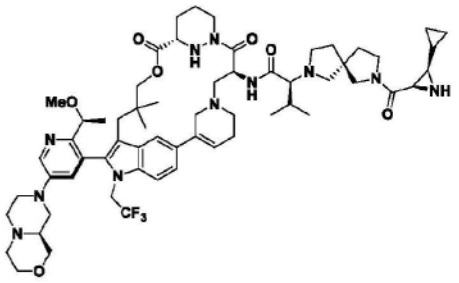
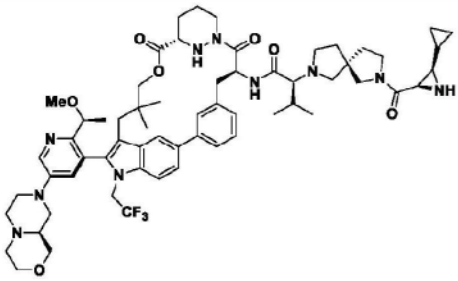
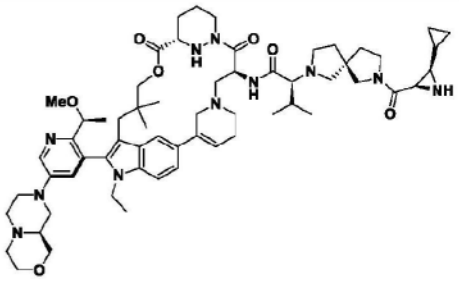
[2680] *假定氮丙啶碳的立体化学。

[2681] 应注意,一些化合物中的键以平直线或楔形线显示。在一些情况下,立体异构体的相对立体化学已确定;在一些情况下,绝对立体化学已确定。在一些情况下,单个实施例编号对应于立体异构体的混合物。本发明考虑上表化合物的所有立体异构体。在特定实施方案中,考虑上表化合物的阻转异构体。

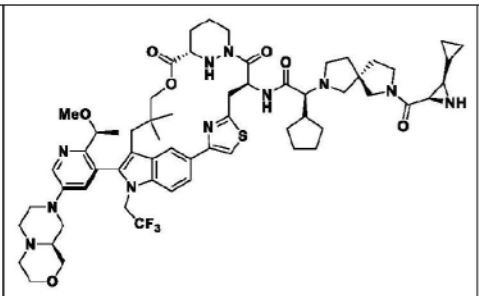
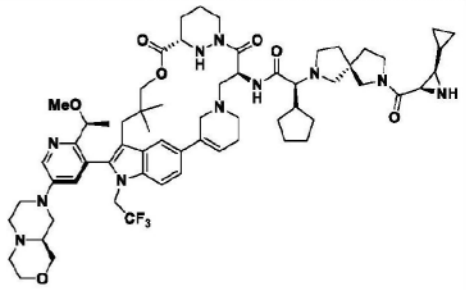
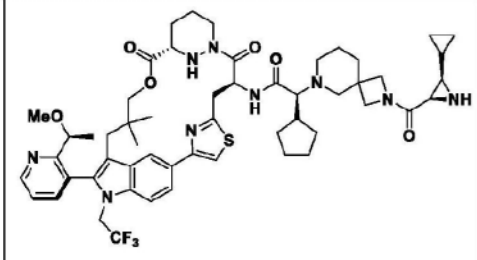
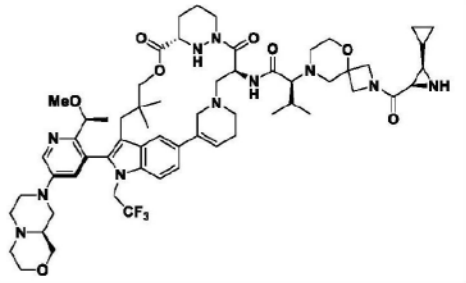
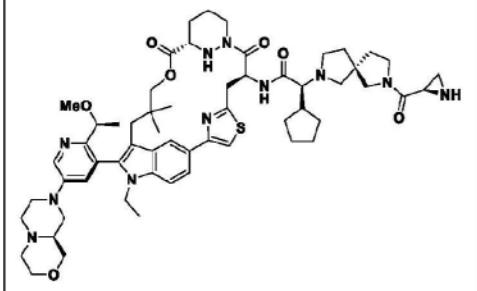
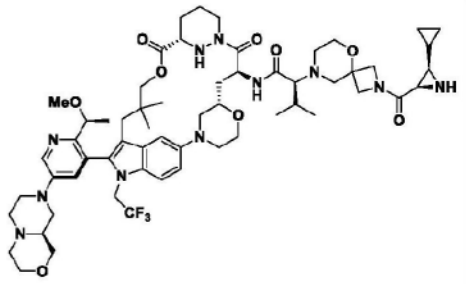
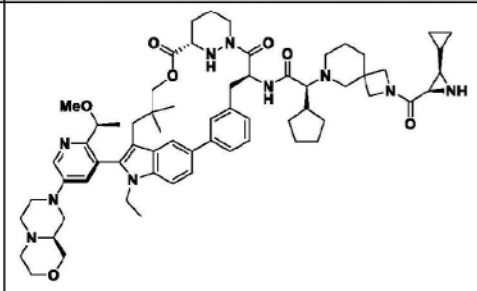
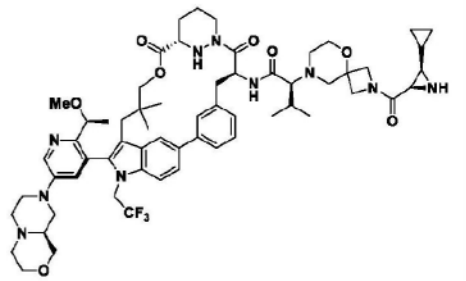
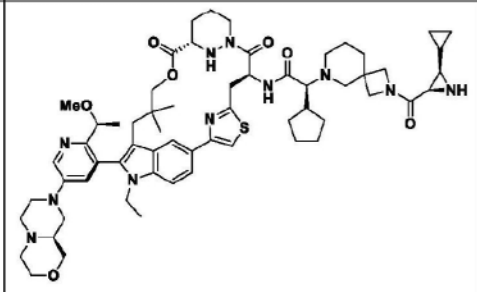
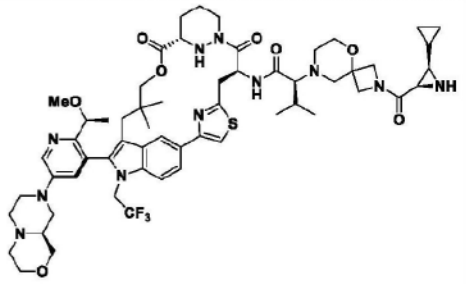
[2682] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自表F2,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自表F2,或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

[2683] 表F2:某些本发明化合物

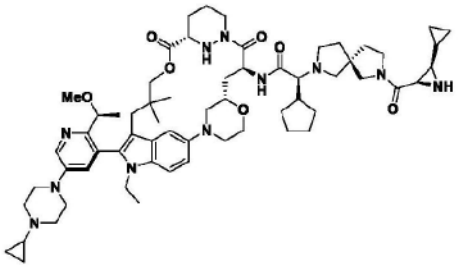
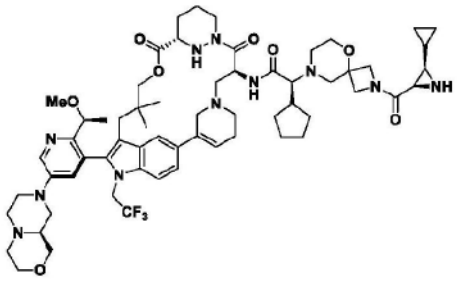
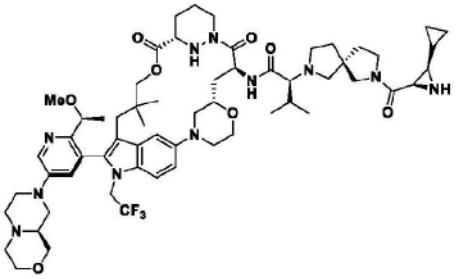
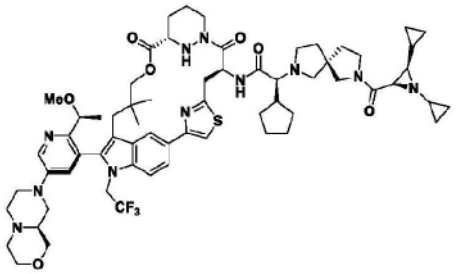
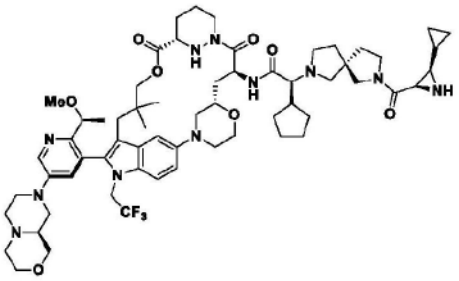
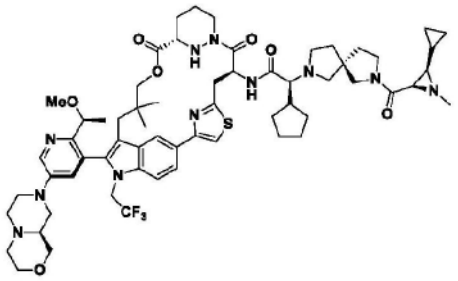
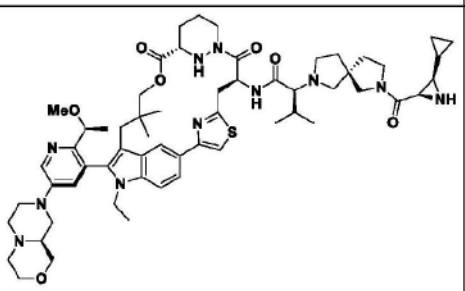
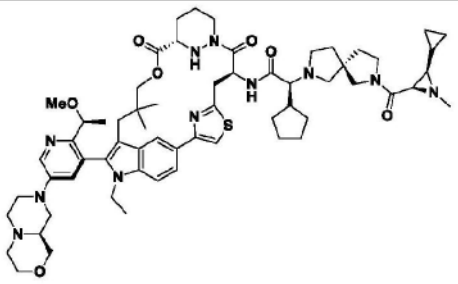
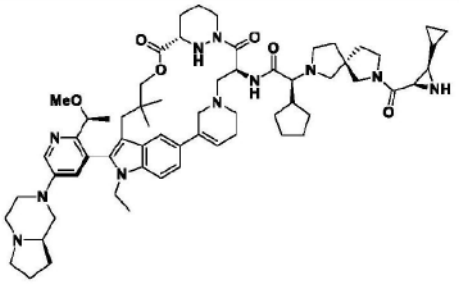
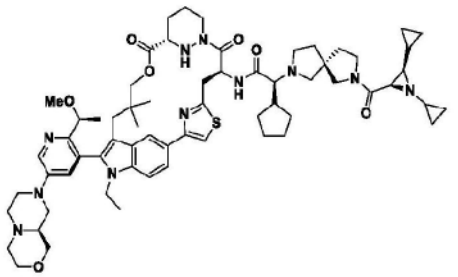
[2684]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
FB 1		FB 61	
FB 2		FB 62	
FB 3		FB 63	
FB 4		FB 64	

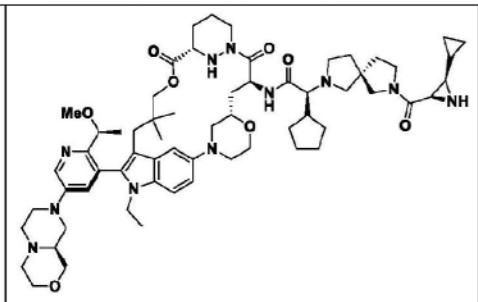
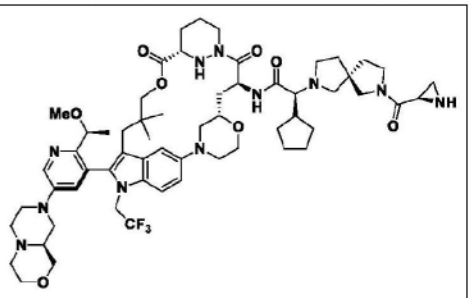
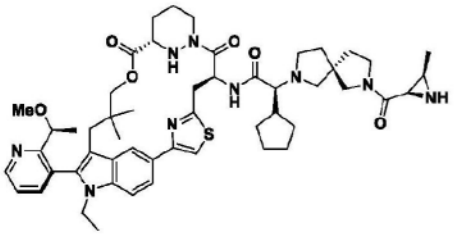
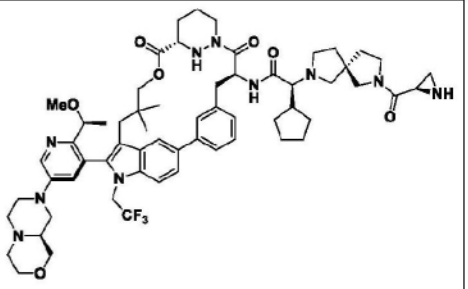
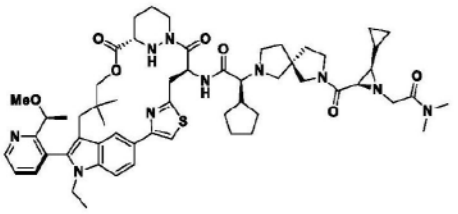
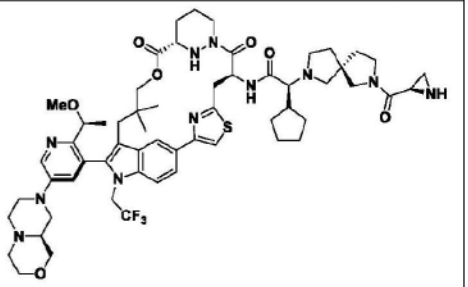
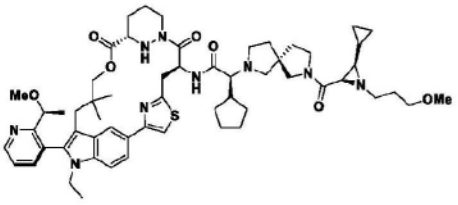
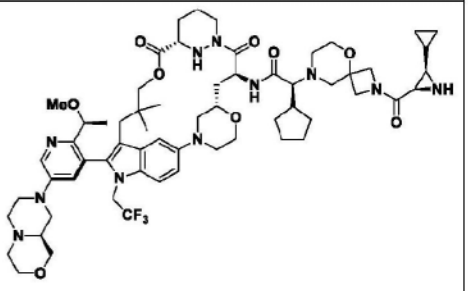
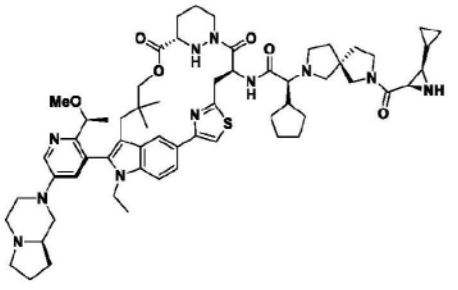
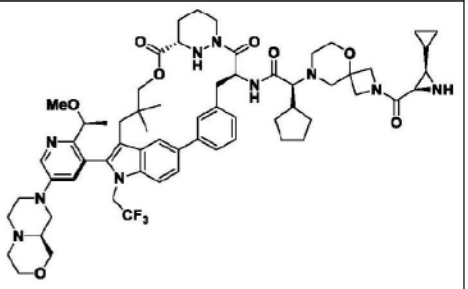
[2685]

FB 5		FB 65	
FB 6		FB 66	
FB 7		FB 67	
FB 8		FB 68	
FB 9		FB 69	

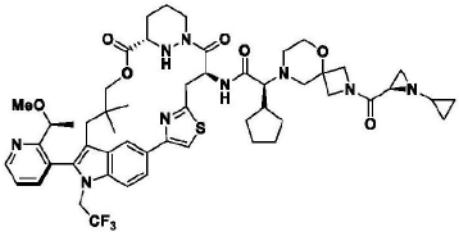
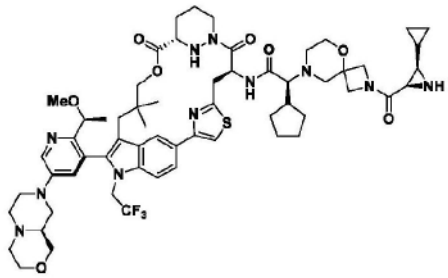
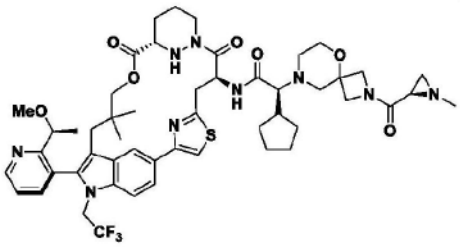
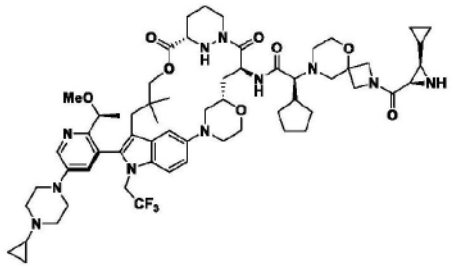
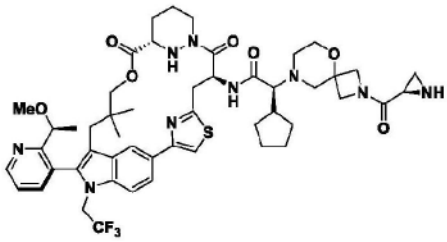
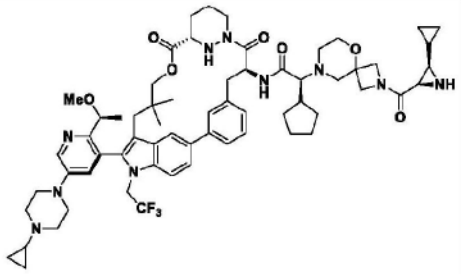
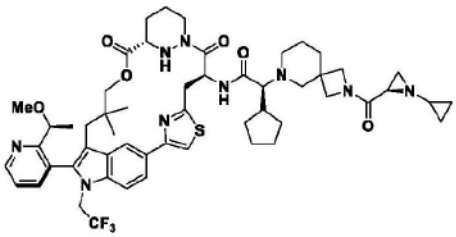
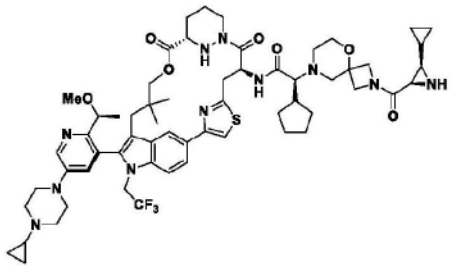
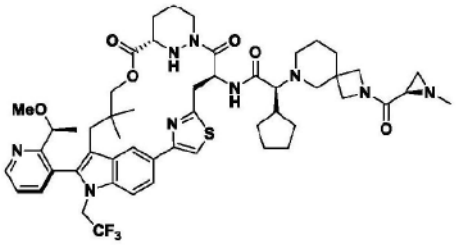
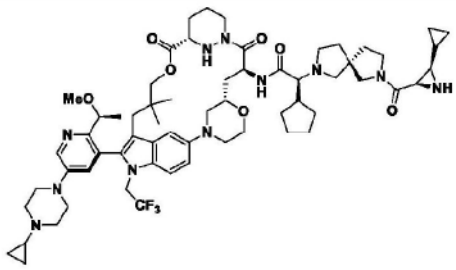
[2686]

FB 10		FB 70	
FB 11		FB 71	
FB 12		FB 72	
FB 13		FB 73	
FB 14		FB 74	

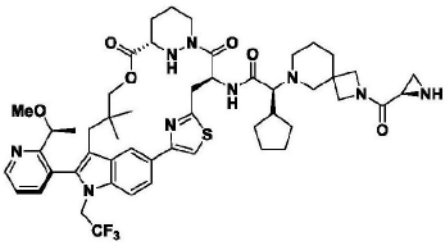
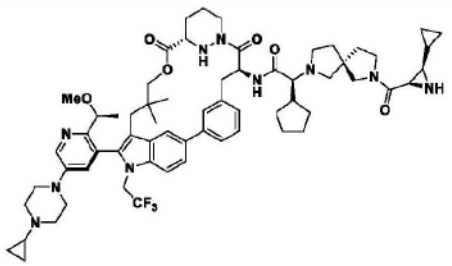
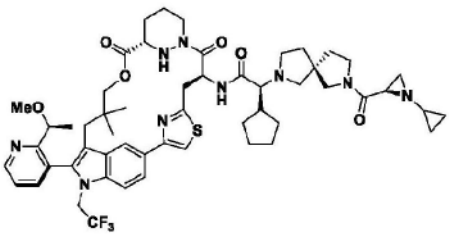
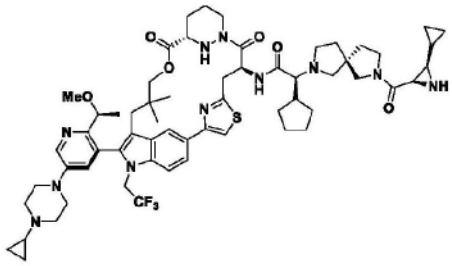
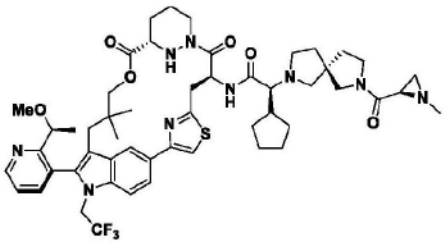
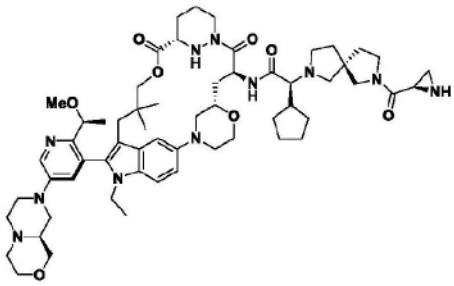
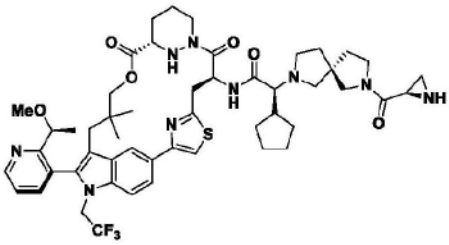
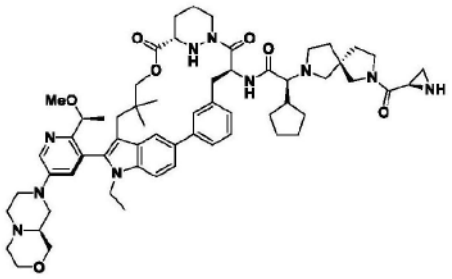
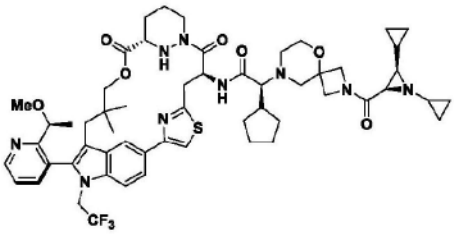
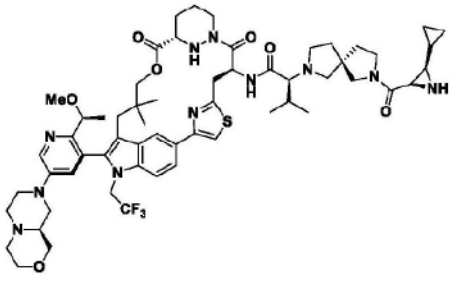
[2687]

FB 15		FB 75	
FB 16		FB 76	
FB 17		FB 77	
FB 18		FB 78	
FB 19		FB 79	

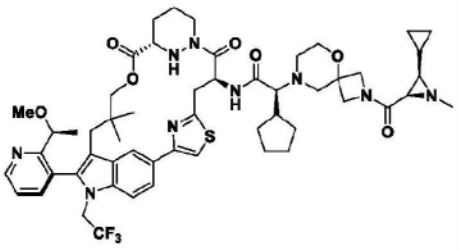
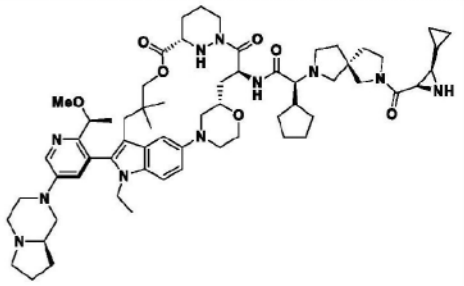
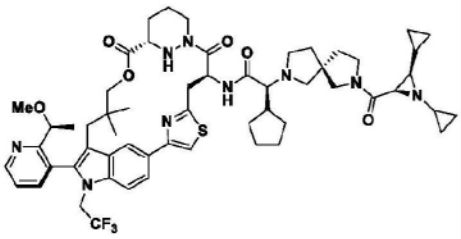
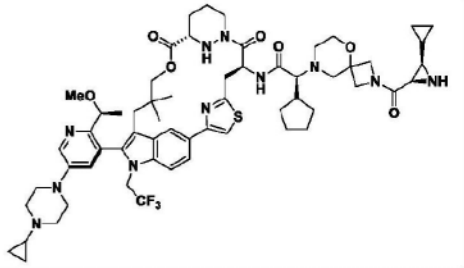
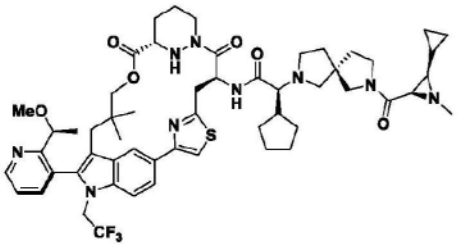
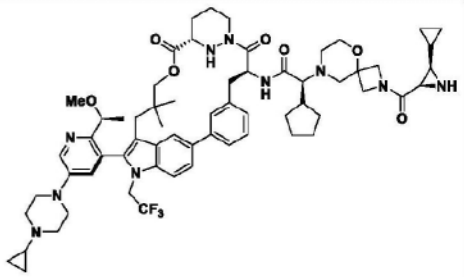
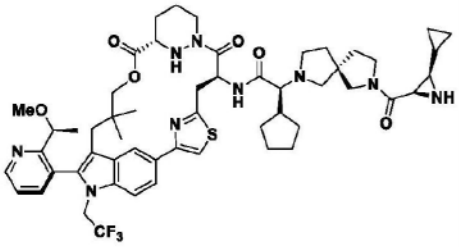
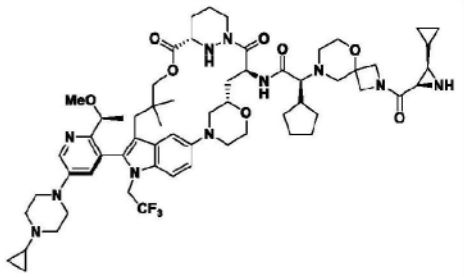
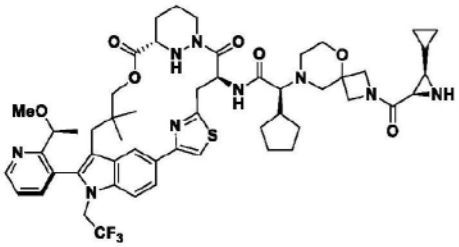
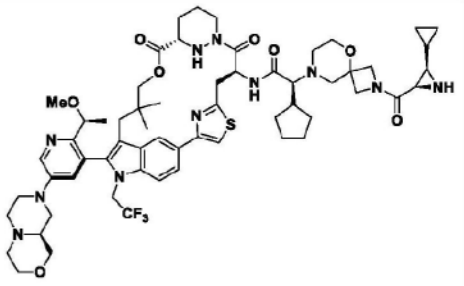
[2688]

FB 20		FB 80	
FB 21		FB 81	
FB 22		FB 82	
FB 23		FB 83	
FB 24		FB 84	

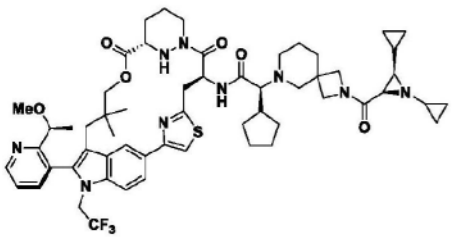
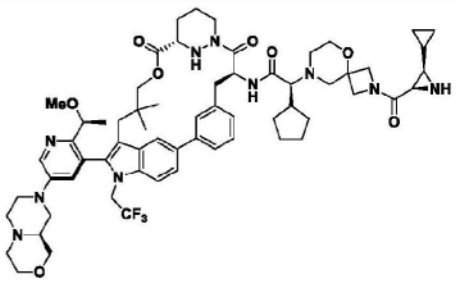
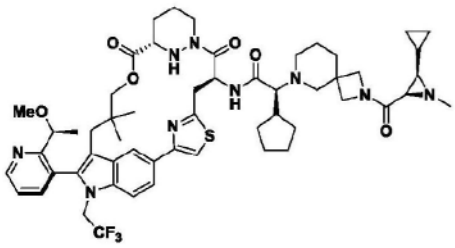
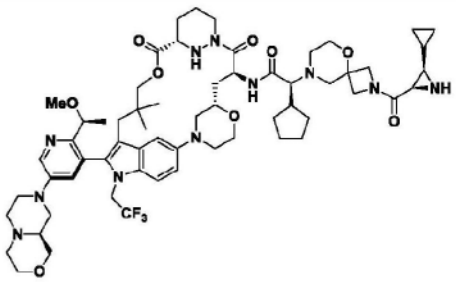
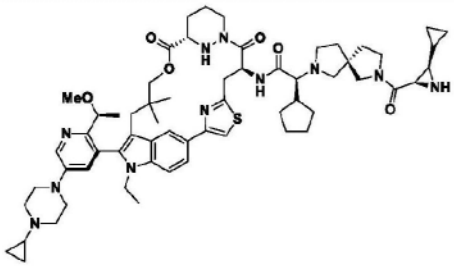
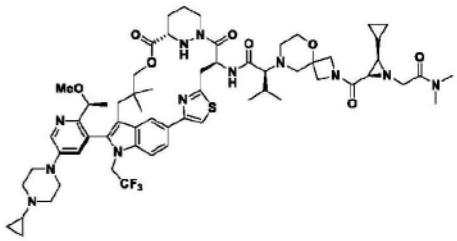
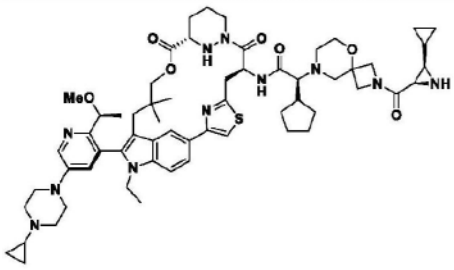
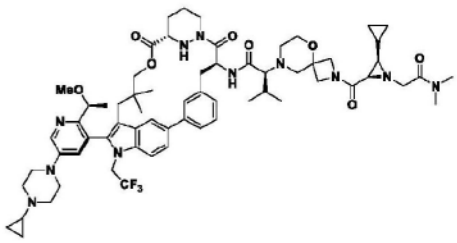
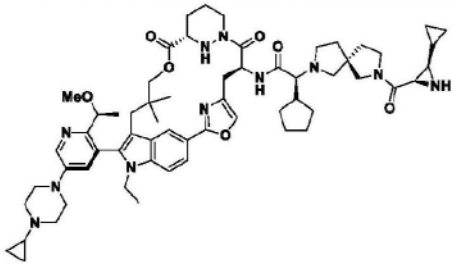
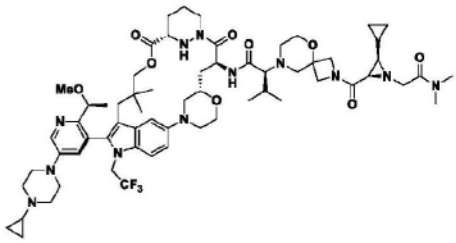
[2689]

FB 25		FB 85	
FB 26		FB 86	
FB 27		FB 87	
FB 28		FB 88	
FB 29		FB 89	

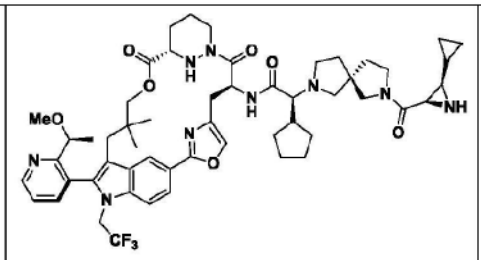
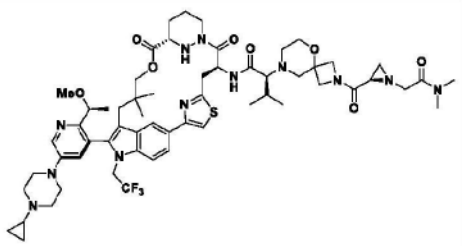
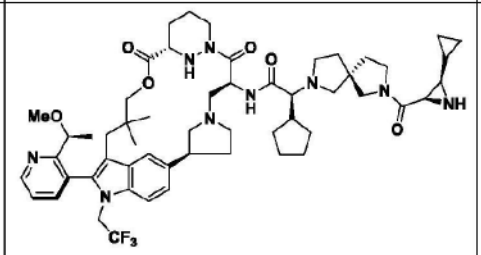
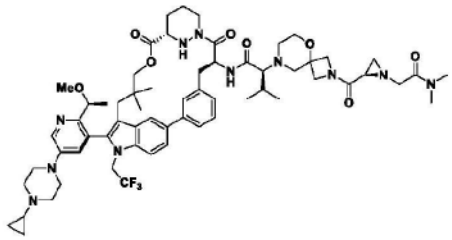
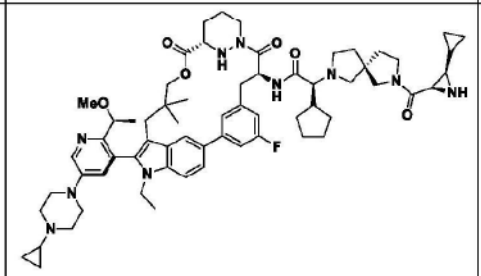
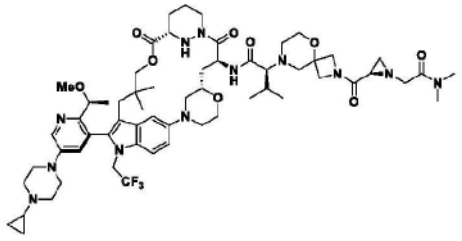
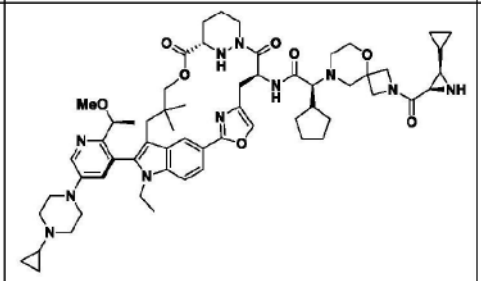
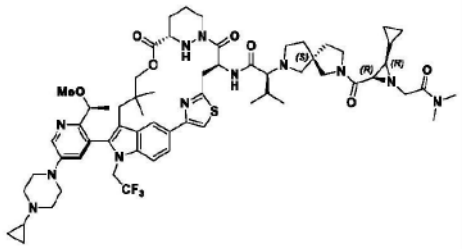
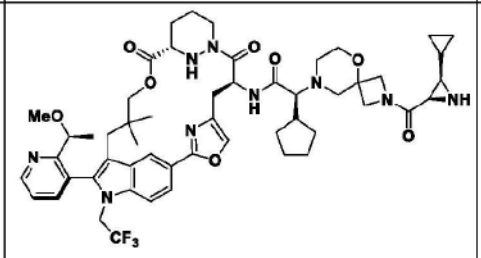
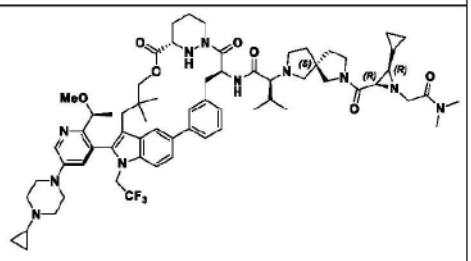
[2690]

FB 30		FB 90	
FB 31		FB 91	
FB 32		FB 92	
FB 33		FB 93	
FB 34		FB 94	

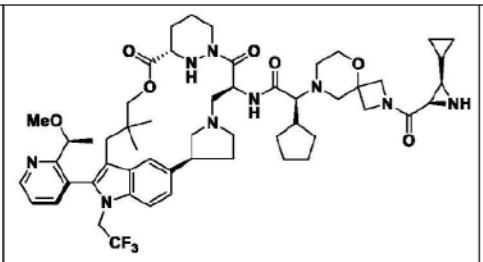
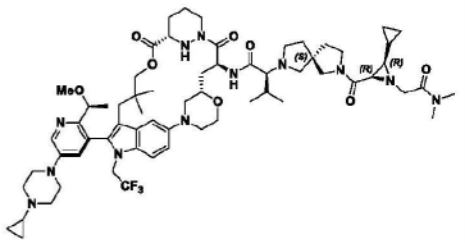
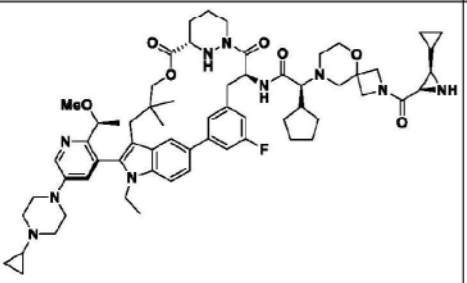
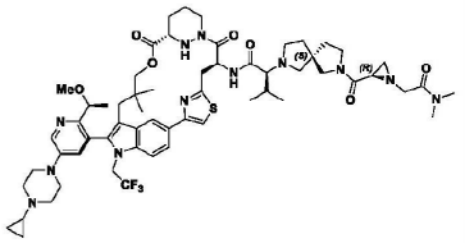
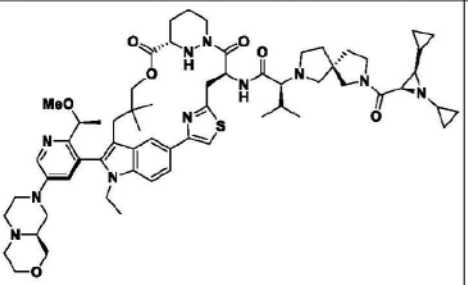
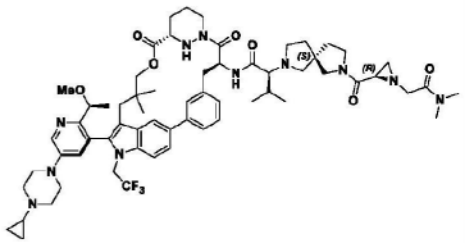
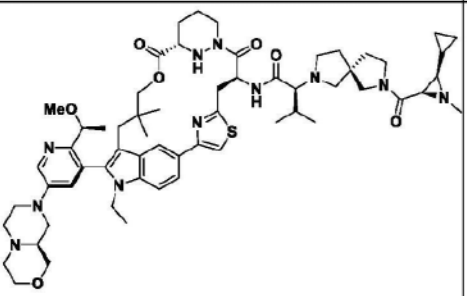
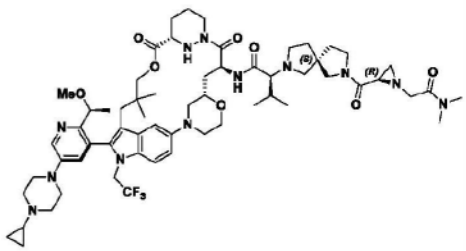
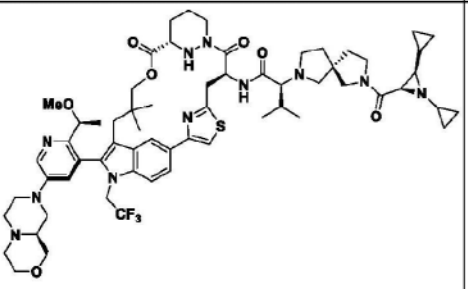
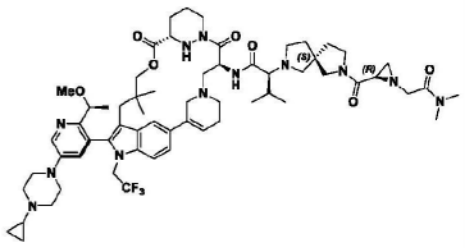
[2691]

FB 35		FB 95	
FB 36		FB 96	
FB 37		FB 97	
FB 38		FB 98	
FB 39		FB 99	

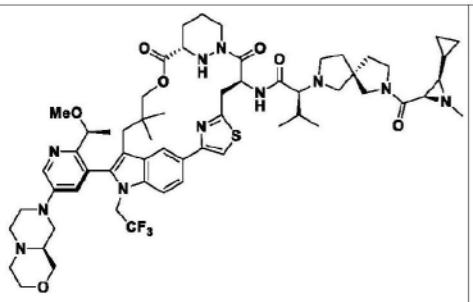
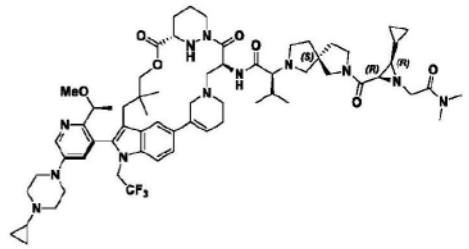
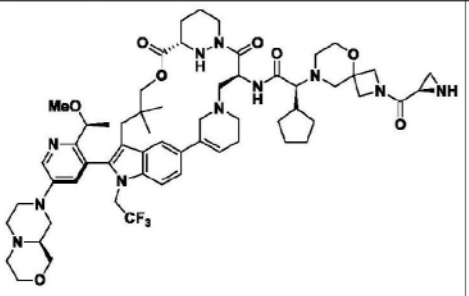
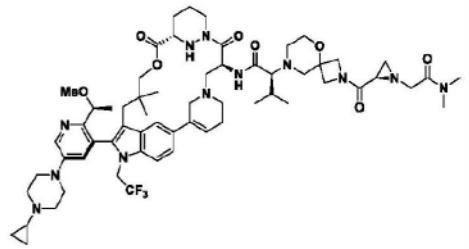
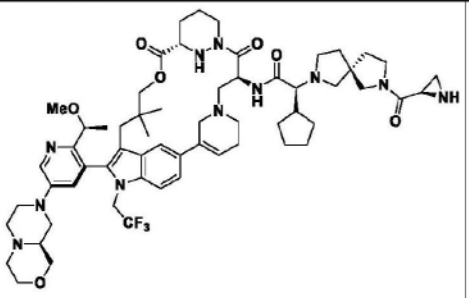
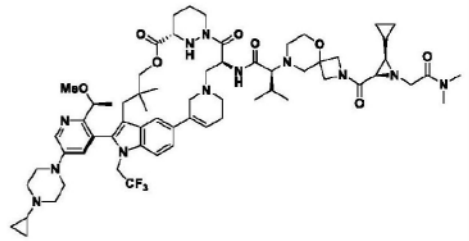
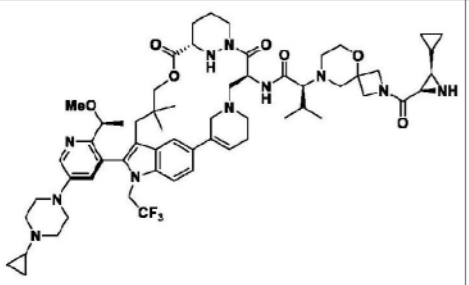
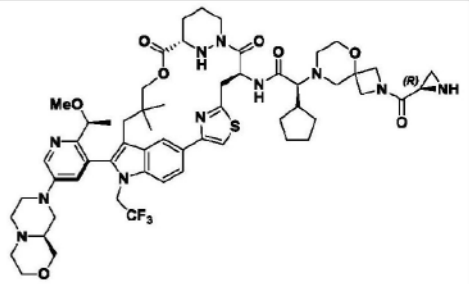
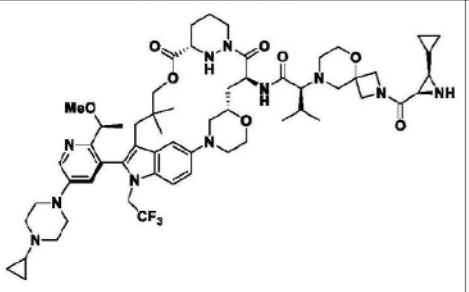
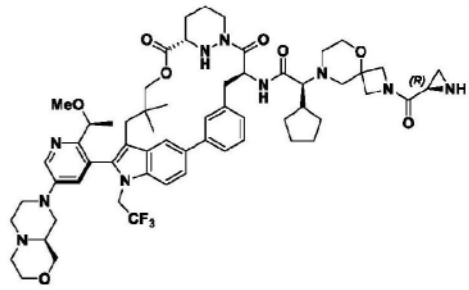
[2692]

FB 40		FB 100	
FB 41		FB 101	
FB 42		FB 102	
FB 43		FB 103	
FB 44		FB 104	

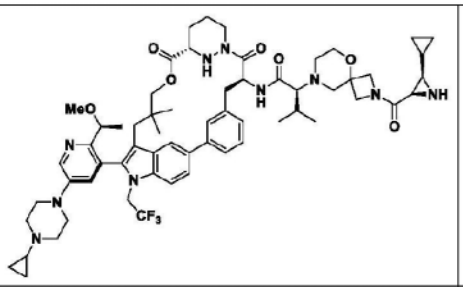
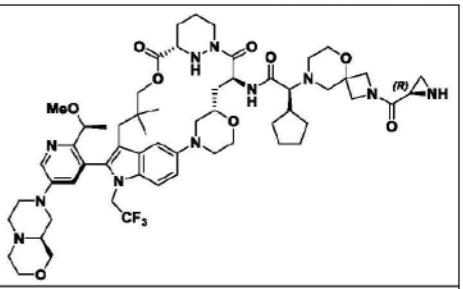
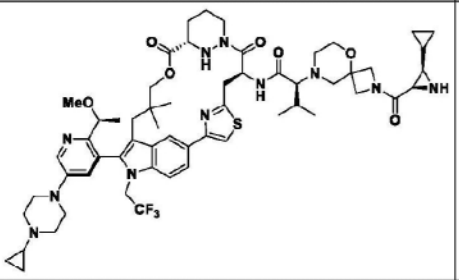
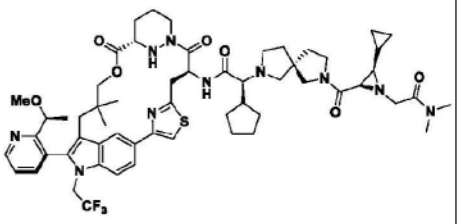
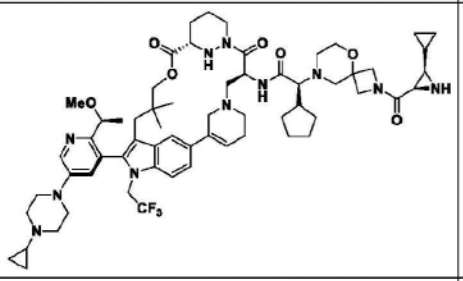
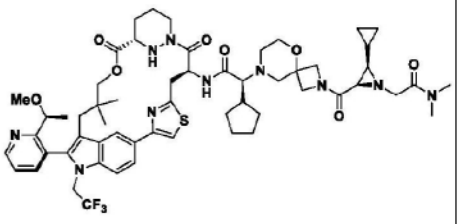
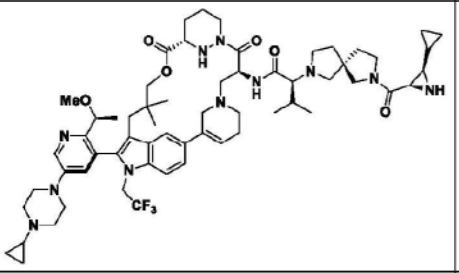
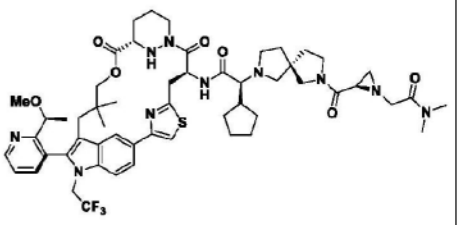
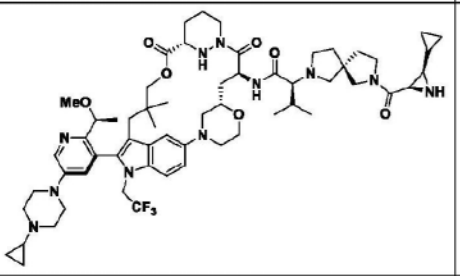
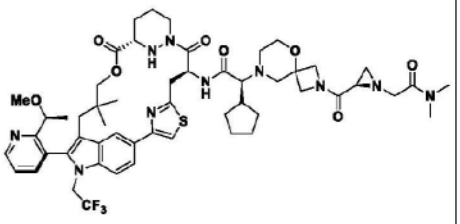
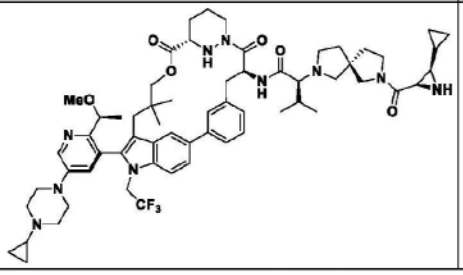
[2693]

FB 45		FB 105	
FB 46		FB 106	
FB 47		FB 107	
FB 48		FB 108	
FB 49		FB 109	

[2694]

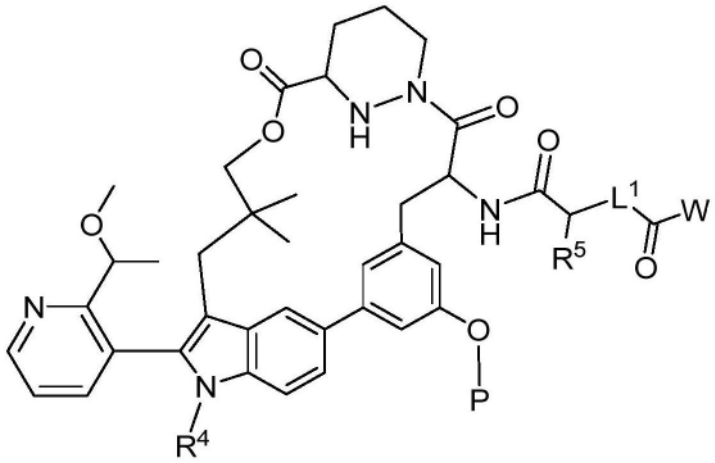
FB 50		FB 110	
FB 51		FB 111	
FB 52		FB 112	
FB 53		FB 113	
FB 54		FB 114	

[2695]

FB 55		FB 115	
FB 56		FB 116	
FB 57		FB 117	
FB 58		FB 118	
FB 59		FB 119	
FB 60			

[2696] 应注意,一些化合物中的键以平直线或楔形线显示。在一些情况下,立体异构体的相对立体化学已确定;在一些情况下,绝对立体化学已确定。本发明考虑上表化合物的所有立体异构体。在特定实施方案中,考虑上表化合物的阻转异构体。

[2697] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂为式FIII化合物或其药学上可接受的盐:

[2698] 

式 FIII,

[2699] 其中P为-(CO)R^9、-(PO)$(OH)_2$或-Si$(R^{10})_3$;

[2700] W为交联基团,其包含氮丙啶、环氧化物、碳化二亚胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、氨基甲酸氯乙酯、硫代氨基甲酸氯乙酯、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、异EEDQ或其他EEDQ衍生物、噁唑鎓或烯糖;

[2701] L^1为任选地被取代的3元至9元亚杂环烷基或任选地被取代的C_2-C_4亚杂烷基;

[2702] R^4为任选地被取代的C_1-C_6烷基;

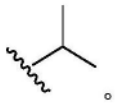
[2703] R^5为任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的3元至6元环烷基;

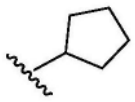
[2704] R^9为任选地被取代的C_1-C_3烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基;并且

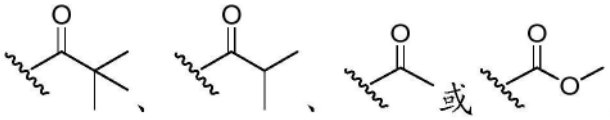
[2705] 每个R^{10}独立地为任选地被取代的C_1-C_3烷基。

[2706] 在一些实施方案中,W为包含氮丙啶的交联基团。

[2707] 在式FIII或其子式的一些实施方案中,R^4为:  。

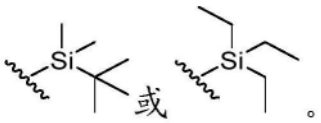
[2708] 在式FIII或其子式的一些实施方案中,R^5为任选地被取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^5为:  。

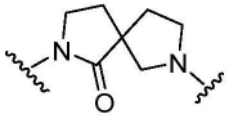
[2709] 在式FIII或其子式的一些实施方案中,R^5为任选地被取代的3元至6元环烷基。在一些实施方案中,R^5为:  。

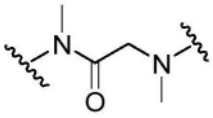
[2710] 在式FIII或其子式的一些实施方案中,P为-(CO)R^9。在一些实施方案中,P选自:  。

[2711] 在式FIII或其子式的一些实施方案中,P为-(PO)$(OH)_2$。

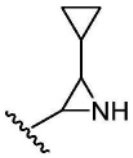
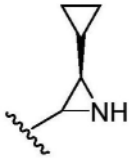
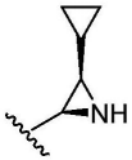
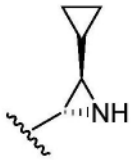
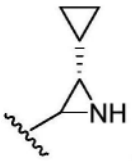
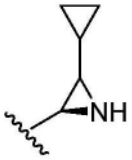
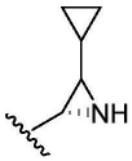
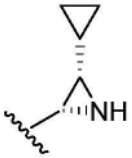
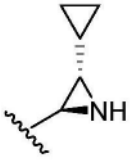
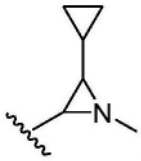
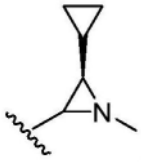
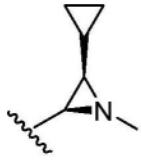
[2712] 在式FIII或其子式的一些实施方案中,P为-Si$(R^{10})_3$。在一些实施方案中,P选自:

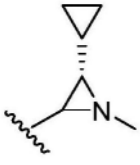
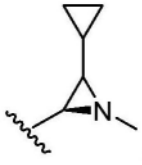
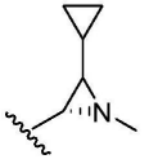
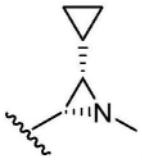
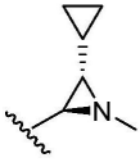


[2713] 在式FIII或其子式的一些实施方案中,L^1为3元至9元亚杂环烷基。在一些实施方案中,L^1为  或其立体异构体:。

[2714] 在式FIII或其子式的一些实施方案中,L^1为任选地被取代的C_2-C_4亚杂烷基。在一些实施方案中,L^1为:  。

[2715] 在式FI、式FIII或其子式的一些实施方案中,W为任选地被取代的环丙基-氮丙啶基部分。在一些实施方案中,W为以下或其立体异构体:

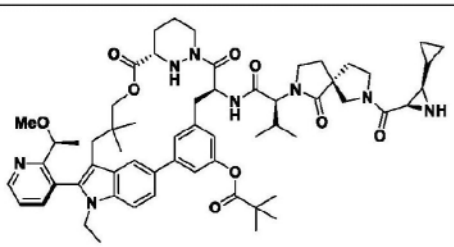
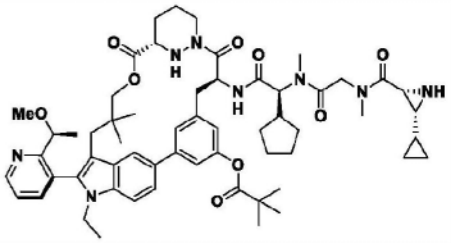
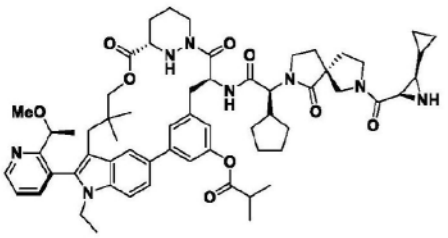
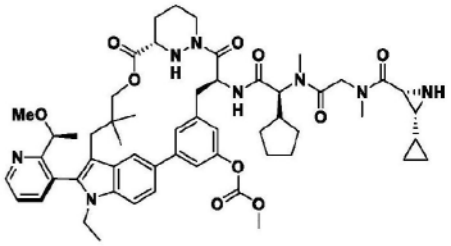
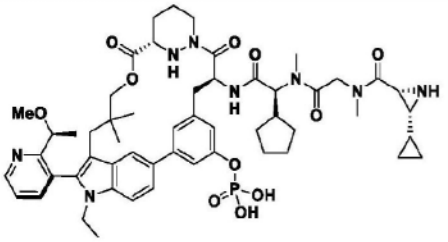
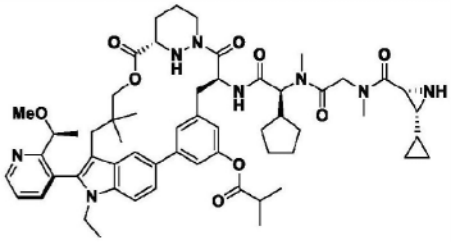
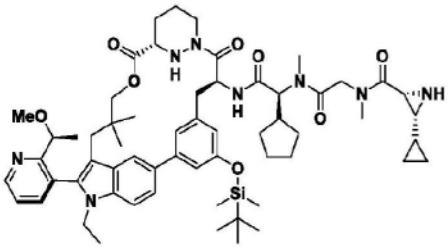
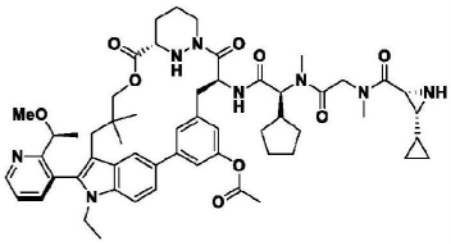
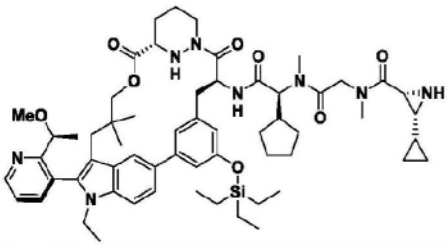
[2716]  在一些实施方案中,W为以下或其立体异构体:  在一些实施方案中,W为:  在一些实施方案中,W为:  在一些实施方案中,W为以下或其立体异构体:  在一些实施方案中,W为以下或其立体异构体:  在一些实施方案中,W为以下或其立体异构体:  在一些实施方案中,W为:  在一些实施方案中,W为:  在一些实施方案中,W为以下或其立体异构体:  在一些实施方案中,W为以下或其立体异构体:  在一些实施方案中,W为:  。

在一些实施方案中,W为：  。在一些实施方案中,W为以下或其立体异构体：  。在一些实施方案中,W为以下或其立体异构体：  。在一些实施方案中,W为以下或其立体异构体：  。在一些实施方案中,W为：  。在一些实施方案中,W为：  。

[2717] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自表F3,或其药学上可接受的盐或立体异构体。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自表F3,或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

[2718] 表F3.某些本发明化合物

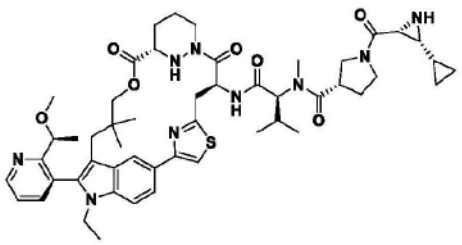
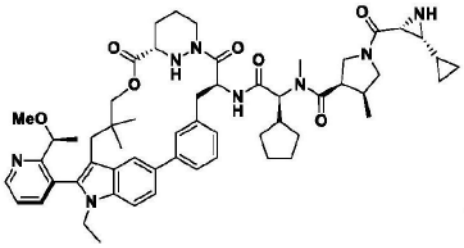
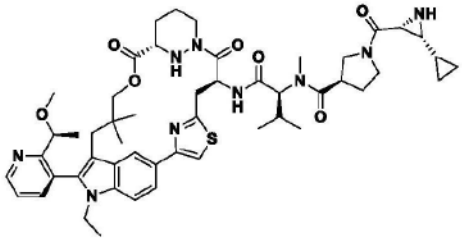
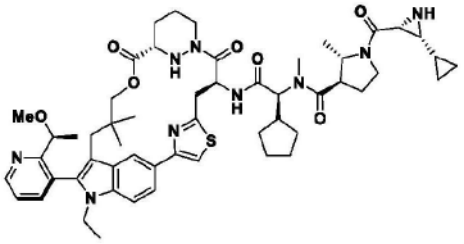
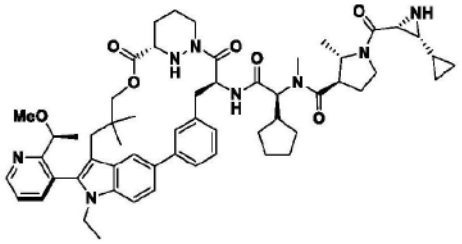
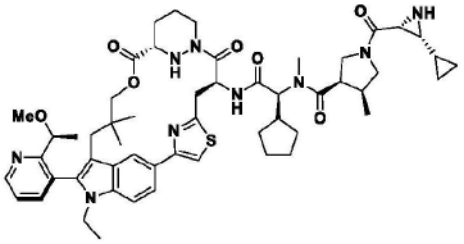
[2719]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
FC 1		FC 6	
FC 2		FC 7	
FC 3		FC 8	
FC 4		FC 9	
FC 5			

[2720] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂为选自表F4的化合物,或其药学上可接受的盐或立体异构体。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂选自表F4,或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

[2721] 表F4:某些本发明化合物

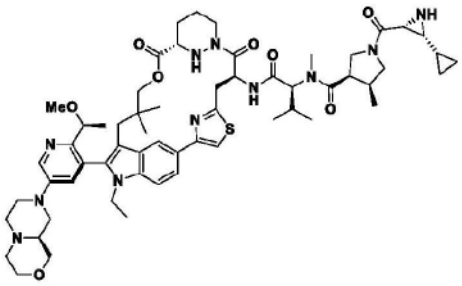
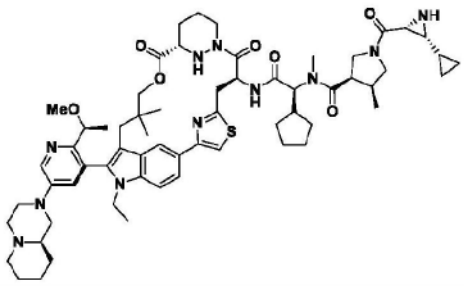
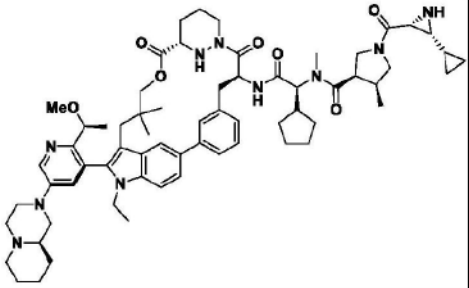
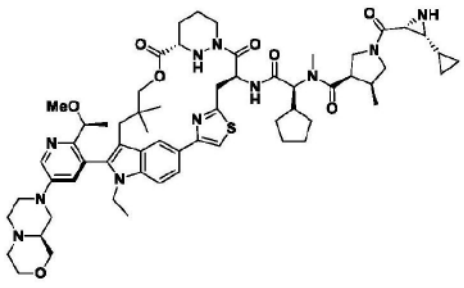
[2722]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
FD 1		FD 4	
FD 2		FD 5	
FD 3		FD 6	

[2723] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂为表F5的化合物,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂为选自表F5的化合物,或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

[2724] 表F5:某些本发明化合物

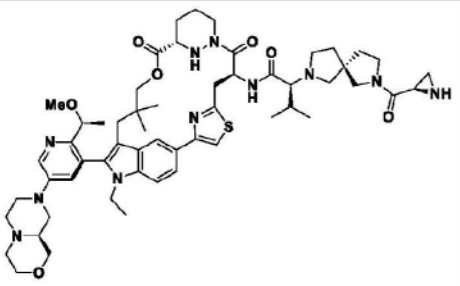
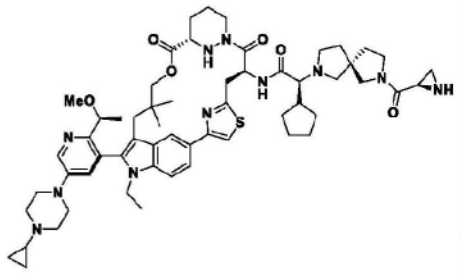
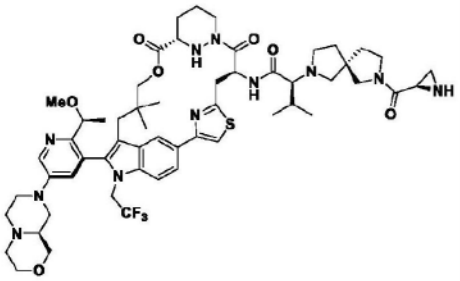
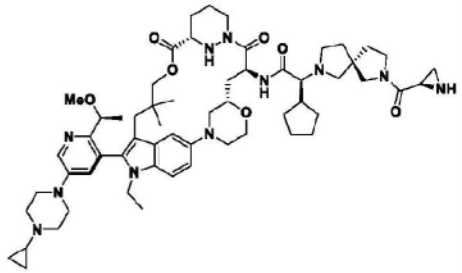
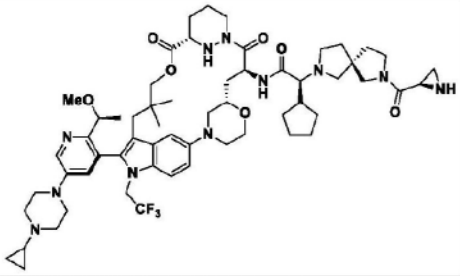
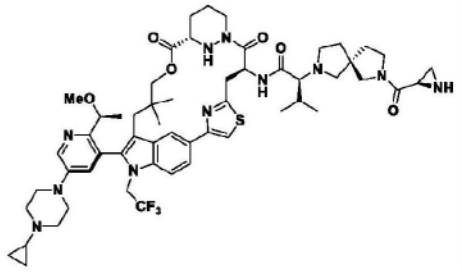
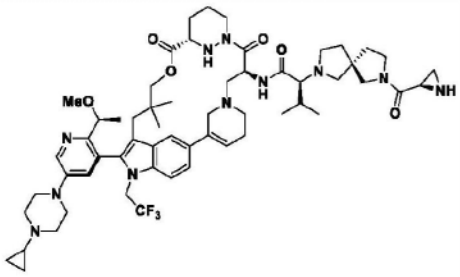
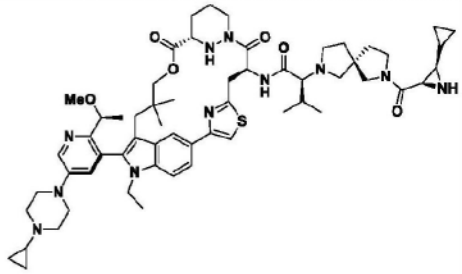
[2725]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
FE 1		FE 3	
FE 2		FE 4	

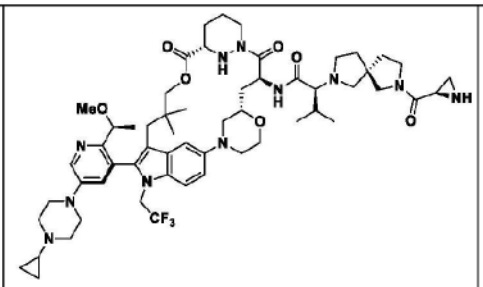
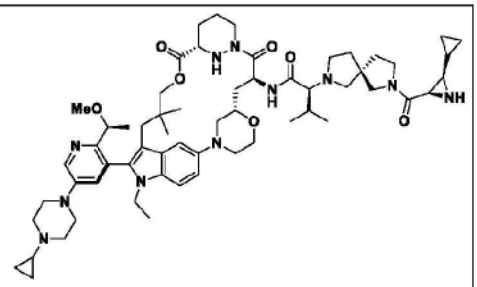
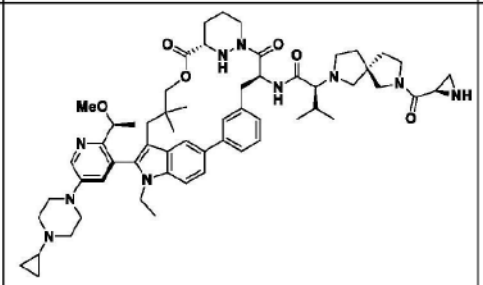
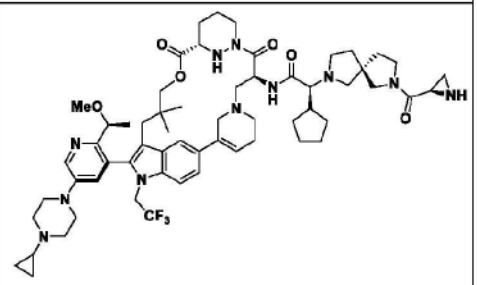
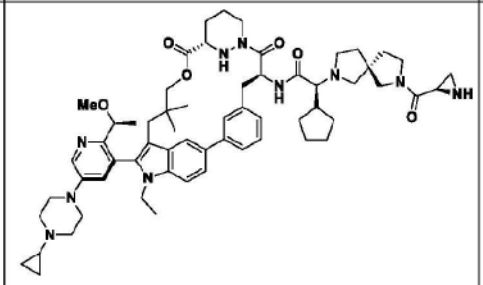
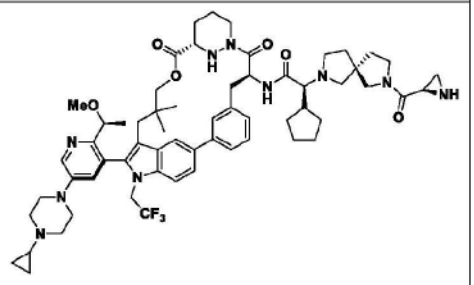
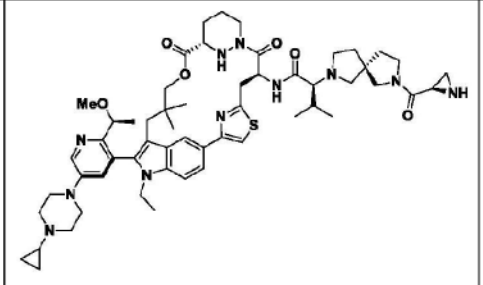
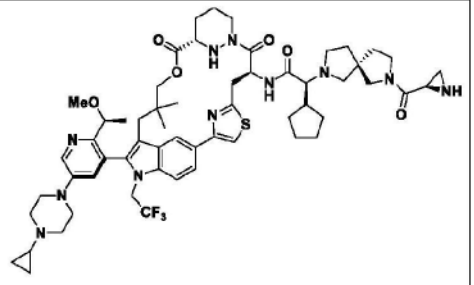
[2726] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂为选自表F6的化合物,或其药学上可接受的盐或立体异构体。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂为选自表F6的化合物,或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

[2727] 表F6.某些本发明化合物

[2728]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
FF 1		FF 9	
FF 2		FF 10	
FF 3		FF 11	
FF 4		FF 12	

[2729]

FF 5		FF 13	
FF 6		FF 14	
FF 7		FF 15	
FF 8		FF 16	

[2730] *假定氮丙啶碳的立体化学。

[2731] 应注意,一些化合物中的键以平直线或楔形线显示。在一些情况下,立体异构体的相对立体化学已确定;在一些情况下,绝对立体化学已确定。在一些情况下,单个实施例编号对应于立体异构体的混合物。本发明考虑上表化合物的所有立体异构体。在特定实施方案中,考虑上表化合物的阻转异构体。

[2732] 在式FI或其子式或式FIII或其子式的一些实施方案中,W为结合至有机部分的交联基团,所述有机部分为Ras结合部分,即RBM-W,其中在RBM-W化合物与Ras蛋白接触后,所述RBM-W结合至所述Ras蛋白以形成缀合物。例如,RBM-W化合物的W部分可与Ras蛋白的氨基酸结合(例如交联),以形成缀合物。在一些实施方案中,Ras结合部分为K-Ras结合部分。在一些实施方案中,K-Ras结合部分结合至K-Ras蛋白的K-Ras Switch-II结合口袋的残基。在一些实施方案中,Ras结合部分为H-Ras结合部分,其结合至H-Ras蛋白的H-Ras Switch-II

结合口袋的残基。在一些实施方案中,Ras结合部分为N-Ras结合部分,其结合至N-Ras蛋白的N-Ras Switch-II结合口袋的残基。RBM-W化合物的W可包含本文所阐述的任何W。Ras结合部分的分子量通常低于1200Da。关于Ras蛋白结构域的阐述,参见例如Johnson等人,292:12981-12993(2017),其通过引用并入本文。

[2733] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂为前药或用作前药,例如就向细胞或向有需要的受试者施用而言。

[2734] 还提供了药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[2735] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是以缀合物或其盐的形式提供,其包含式FIV的结构:

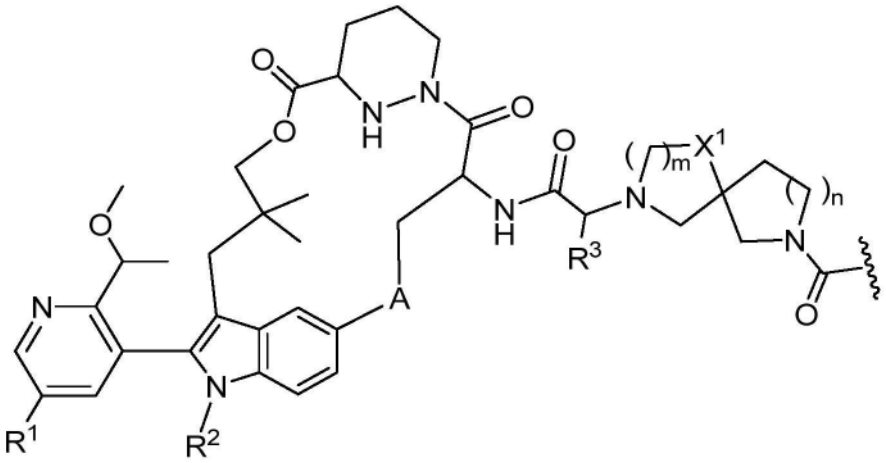
[2736] $M\text{-}L^2\text{-}P^1$

[2737] 式FIV

[2738] 其中L^2为接头;

[2739] P^1为单价有机部分;并且

[2740] M具有式FV的结构:

[2741] 

式FV,

[2742] 其中A为任选地被取代的3元至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3元至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5元至10元亚杂芳基;

[2743] X^1为CH_2或O;

[2744] m为1或2;

[2745] n为0或1;

[2746] R^1为氢或任选地被取代的3元至10元杂环烷基;

[2747] R^2为任选地被取代的C_1-C_6烷基;并且

[2748] R^3为任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的3元至6元环烷基。

[2749] 在式FIV缀合物的一些实施方案中,单价有机部分为蛋白质。在一些实施方案中,蛋白质为Ras蛋白。在一些实施方案中,Ras蛋白为K-Ras G12D或K-Ras G13D。在本发明的缀合物的一些实施方案中,接头L^2经由与单价有机部分的氨基酸残基的羧基的键而结合至单价有机部分。

[2750] 关于本发明的RAS(ON)抑制剂,一种立体异构体可表现出优于另一立体异构体的抑制。例如,一种阻转异构体可表现出抑制,而另一阻转异构体可表现出极少的抑制或无抑制。

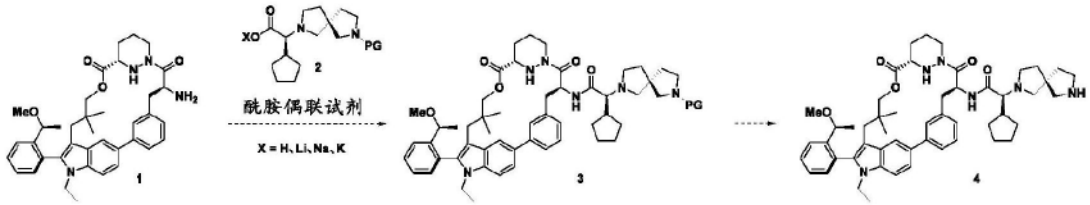
[2751] 本文所阐述的式FI或其子式或式FIII或其子式的RAS(ON)抑制剂可由市售起始材料制得或使用已知的有机、无机或酶促方法合成。

[2752] RAS(ON)抑制剂可以有机合成领域的技术人员熟知的多种方式制备。举例来说,本发明的化合物可使用以下方案中所阐述的方法,以及合成有机化学技术中已知的合成方法或本领域技术人员所了解的关于所述方法的变化形式来合成。这些方法包括(但不限于)下文方案中所阐述的那些方法。

[2753] 本文中表F1、表F2、表F3、表F4和表F6的化合物是使用本文所公开的方法制备,或使用本文所公开的方法结合本领域技术人员的知识制备。表F5的化合物可使用本文所公开的方法制备,或可使用本文所公开的方法结合本领域技术人员的知识制备。

[2754] 方案F1.含氮丙啶大环的一般合成

[2755]



[2756] 如方案F1中所示,此类型的化合物可通过以下来制备:使适当胺(1)与含羧酸的经保护胺(2)在标准酰胺偶联试剂存在下反应以得到3,接着使胺脱保护以产生4。使氮丙啶羧酸酯(5)在标准酰胺偶联试剂存在下偶联得到6。如果R^1为保护基团,则脱保护得到最终化合物(7)。

[2757] 在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是由WO 2020132597中的式描述的化合物,例如其中的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,或其中的图1或其药学上可接受的盐。

[2758] 不受理论束缚,本文所阐述的RAS(ON)抑制剂与Ras和伴侣蛋白(例如亲环素A)之间的共价和非共价相互作用二者均可促成对Ras活性的抑制。在一些实施方案中,本文所阐述的RAS(ON)抑制剂与Ras蛋白的侧链(例如在突变型Ras蛋白12位或13位处的半胱氨酸的硫氢基侧链)形成共价加合物。还可与Ras的其他侧链形成共价加合物。另外或替代地,非共价相互作用可起作用:例如,范德华(van der Waals)相互作用、疏水相互作用、亲水相互作用和氢键相互作用以及其组合可促成本发明化合物形成复合物并充当Ras抑制剂的能力。因此,本文所阐述的RAS(ON)抑制剂可抑制多种Ras蛋白(例如K-Ras、N-Ras、H-Ras和其在12位、13位和61位处的突变体,例如G12C、G12D、G12V、G12S、G13C、G13D和Q61L,以及本文所阐述的其他突变体)。

[2759] 确定共价加合物形成的方法是本领域中已知的,并且阐述于(例如)WO 2021/091982和WO 2021/091967中。

[2760] RAS(OFF)抑制剂

[2761] 本文提供了RAS(OFF)抑制剂,并且其是本领域技术人员已知的。RAS(OFF)抑制剂是指靶向(即选择性地结合或抑制)RAS的GDP结合型非活性态的抑制剂(例如选择性超过RAS的GTP结合型活性态)。对RAS的GDP结合型非活性态的抑制包括例如通过抑制GDP交换成GTP而隔离非活性态,由此抑制RAS采用活性构象。在某些实施方案中,RAS(OFF)抑制剂还可结合或抑制RAS的GTP结合型活性态(例如亲和力或抑制常数低于对RAS的GDP结合型非活性态的亲和力或抑制常数)。

[2762] 在一些实施方案中,RAS(OFF)抑制剂对在以下各处包括氨基酸取代的RAS具有选择性:G12、G13、Q61或其组合。在一些实施方案中,RAS(OFF)抑制剂对包括选自以下的氨基酸取代的RAS具有选择性:G12C、G12D、G12V、G13C、G13D、Q61L或其组合。在一些实施方案中,RAS(OFF)抑制剂对包括G12C或G12D氨基酸取代的RAS具有选择性。

[2763] 在一些实施方案中,RAS(OFF)抑制剂是KRAS(OFF)抑制剂,其中KRAS(OFF)抑制剂是指靶向(即选择性地结合或抑制)KRAS的GDP结合型非活性态的抑制剂(例如选择性超过KRAS的GTP结合型活性态)。在一些实施方案中,KRAS(OFF)抑制剂对在以下各处包括氨基酸取代的KRAS具有选择性:G12、G13、Q61、A146、K117、L19、Q22、V14、A59或其组合。在一些实施方案中,KRAS(OFF)抑制剂对包括选自以下的氨基酸取代的KRAS具有选择性:G12D、G12V、G12C、G13D、G12R、G12A、Q61H、G12S、A146T、G13C、Q61L、Q61R、K117N、A146V、G12F、Q61K、L19F、Q22K、V14I、A59T、A146P、G13R、G12L、G13V或其组合。

[2764] 在一些实施方案中,RAS(OFF)抑制剂是NRAS(OFF)抑制剂,其中NRAS(OFF)抑制剂是指靶向(即选择性地结合或抑制)NRAS的GDP结合型非活性态的抑制剂(例如选择性超过NRAS的GTP结合型活性态)。在一些实施方案中,NRAS(OFF)抑制剂对在以下各处包括氨基酸取代的NRAS具有选择性:G12、G13、Q61、P185、A146、G60、A59、E132、E49、T50或其组合。在一些实施方案中,NRAS(OFF)抑制剂对包括选自以下的氨基酸取代的NRAS具有选择性:Q61R、Q61K、G12D、Q61L、Q61H、G13R、G13D、G12S、G12C、G12V、G12A、G13V、G12R、P185S、G13C、A146T、G60E、Q61P、A59D、E132K、E49K、T50I、A146V、A59T或其组合。

[2765] 在一些实施方案中,RAS(OFF)抑制剂是HRAS(OFF)抑制剂,其中HRAS(OFF)抑制剂是指靶向(即选择性地结合或抑制)HRAS的GDP结合型非活性态的抑制剂(例如选择性超过HRAS的GTP结合型活性态)。在一些实施方案中,HRAS(OFF)抑制剂对在以下各处包括氨基酸取代的HRAS具有选择性:G12、G13、Q61、K117、A59、A18、D119、A66、A146或其组合。在一些实施方案中,HRAS(OFF)抑制剂对包括选自以下的氨基酸取代的NRAS具有选择性:Q61R、G13R、Q61K、G12S、Q61L、G12D、G13V、G13D、G12C、K117N、A59T、G12V、G13C、Q61H、G13S、A18V、D119N、G13N、A146T、A66T、G12A、A146V、G12N、G12R或其组合。

[2766] 在一些实施方案中,RAS(OFF)抑制剂是在以下专利公开中的任一者中所公开的化合物:WO 2022095960、WO 2022098625、WO 2022093856、WO 2022089219、WO 2022087624、WO 2022 087375、WO 2022087371、WO 2022083616、WO 2022083569、WO 2022081655、WO 2022076917、WO 2022072783、WO 2022066805、WO 2022066646、WO 2022063297、WO 2022061251、WO 2022056307、WO 2022052895、WO 2022048545、WO 2022047093、WO 2022042630、WO 2022040469、WO 2022037631、WO 2022037560、WO 2022031678、WO 2022028492、WO 2022028346、WO 2022026726、WO 2022026723、WO 2022015375、WO

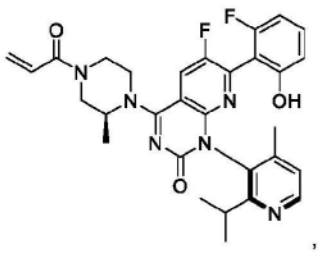
2022002102、WO 2022002018、WO 2021259331、WO 2021257828、WO 2021252339、WO 2021248095、WO 2021248090、WO 2021248083、WO 2021248082、WO 2021248079、WO 2021248055、WO 2021245051、WO 2021244603、WO 2021239058、WO 2021231526、WO 2021228161、WO 2021219090、WO 2021219090、WO 2021219072、WO 2021218939、WO 2021217019、WO 2021216770、WO 2021215545、WO 2021215544、WO 2021211864、WO 2021190467、WO 2021185233、WO 2021180181、WO 2021175199、2021173923、WO 2021169990、WO 2021169963、WO 2021168193、WO 2021158071、WO 2021155716、WO 2021152149、WO 2021150613、WO 2021147967、WO 2021147965、WO 2021143693、WO 2021142252、WO 2021141628、WO 2021139748、WO 2021139678、WO 2021129824、WO 2021129820、WO 2021127404、WO 2021126816、WO 2021126799、WO 2021124222、WO 2021121371、WO 2021121367、WO 2021121330、WO 2021088458、WO 2021086833、WO 2021085653、WO 2021084765、WO 2021081212、WO 2021058018、WO 2021057832、WO 2021055728、WO 2021031952、WO 2021027911、WO 2021023247、WO 2020259513、WO 2020259432、WO 2020234103、WO 2020233592、WO 2020216190、WO 2020178282、WO 2020146613、WO 2020118066、WO 2020113071、WO 2020106647、WO 2020102730、WO 2020101736、WO 2020097537、WO 2020086739、WO 2020081282、WO 2020050890、WO 2020047192、WO 2020035031、WO 2020028706、WO 2019241157、WO 2019232419、WO 2019217691、WO 2019217307、WO 2019215203、WO 2019213526、WO 2019213516、WO 2019155399、WO 2019150305、WO 2019110751、WO 2019099524、WO 2019051291、WO 2018218070、WO 2018218071、WO 2018218069、WO 2018217651、WO 2018206539、WO 2018143315、WO 2018140600、WO 2018140599、WO 2018140598、WO 2018140514、WO 2018140513、WO 2018140512、WO 2018119183、WO 2018112420、WO 2018068017、WO 2018064510、WO 2017201161、WO 2017172979、WO 2017100546、WO 2017087528、WO 2017058807、WO 2017058805、WO 2017058728、WO 2017058902、WO 2017058792、WO 2017058768、WO 2017058915、WO 2017015562、WO 2016168540、WO 2016164675、WO 2016049568、WO 2016049524、WO 2015054572、WO 2014152588、WO 2014143659、WO 2013155223、CN 114437084、CN 114195788、CN 114437107、CN 114409653、CN 114380827、CN 114195804、CN 114057776、CN 114057744、CN 114057743、CN 113999226、CN 113980032、CN 113980014、CN 113960193、CN 113929676、CN 113754653、CN 113683616、CN 113563323、CN 113527299、CN 113527294、CN 113527293、CN 113493440、CN 113429405、CN 113248521、CN 113321654、CN 113087700、CN 113024544、CN 113004269、CN 112920183、CN 112778284、CN 112390818、CN 112390788、CN 112300196、CN 112300194、CN 112300173、CN 112225734、CN 112142735、CN 112110918、CN112094269、CN 112047937和CN 109574871,所述专利公开中的每一者通过引用整体并入本文。

[2767] 在一些实施方案中,RAS(OFF)抑制剂选自索托拉西布(AMG 510)、阿达格拉西布(MRTX849)、MRTX1257、JNJ-74699157(ARS-3248)、LY3537982、LY3499446、ARS-853、ARS-1620、GDC-6036、JDQ443、BPI-421286、JAB-21000、RSC-1255、ERAS-3490、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351和BI1823911。

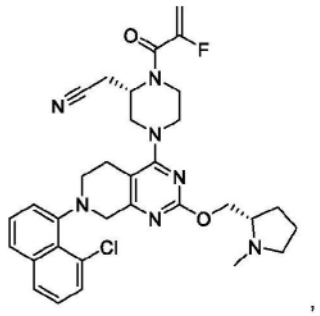
[2768] 对“AMG 510”、“MRTX849”、“MRTX1257”、“ARS-853”、“ARS-1620”和GDC-6036的提及

意指以下化合物：

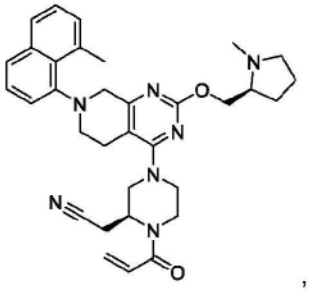
AMG 510:



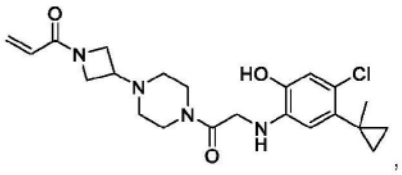
MRTX849:



MRTX1257:

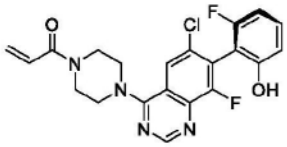


ARS-853:



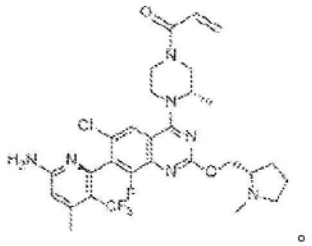
[2769]

ARS-1620:



和

GDC-6036:



。

[2770] 药物组合物

[2771] 本公开提供了药物组合物，其包含一种或多种RAS抑制剂化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[2772] 在一些实施方案中，化合物是以适于在治疗方案中施用的单位剂量量存在于药物组合物中，所述化合物当施用给相关群体时显示出统计显著的实现预定治疗效应的可能性。在一些实施方案中，药物组合物可特定地配制成以固体或液体形式施用，包括适于以下方式施用者：口服施用，例如浸液（水性或非水性溶液或悬浮液）、片剂（例如旨在经颊、舌下和全身吸收的那些）、大丸剂、散剂、颗粒剂、供施加至舌部的糊剂；肠胃外施用，例如通过皮下、肌内、静脉内或硬膜外注射，如例如无菌溶液或悬浮液，或持续释放制剂；表面施加，例如施加至皮肤、肺或口腔的乳膏、软膏或控制释放贴剂或喷雾剂；阴道内或直肠内，例如子宫托、乳膏或泡沫剂；舌下；经眼；透皮；或经鼻、经肺和施用至其他粘膜表面。

[2773] 除非明确地说明相反情形，否则本文所阐述的化合物无论是否明确地说明，均可以盐形式、例如以药学上可接受的盐形式提供或使用。

[2774] 本公开的化合物可具有可离子化基团，由此能够制备成药学上可接受的盐形式。这些盐可为涉及无机酸或有机酸的酸加成盐，或在本公开的化合物呈酸形式的情形下，所

述盐可由无机碱或有机碱制备。在一些实施方案中,所述化合物被制备为药学上可接受的盐形式或以药学上可接受的盐形式使用,所述药学上可接受的盐形式是作为药学上可接受的酸或碱的加成产物制备。适宜药学上可接受的酸和碱为本领域中所熟知,例如盐酸、硫酸、氢溴酸、乙酸、乳酸、柠檬酸或酒石酸,用于形成酸加成盐;和氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化铵、咖啡因、各种胺等,用于形成碱盐。用于制备适当盐的方法是本领域中公认的。

[2775] 代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、2-任选地取代的羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等,以及无毒铵、季铵和胺阳离子,包括(但不限于)铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。

[2776] 为用作受试者的治疗,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可配制为药物组合物或兽医学组合物形式。取决于待治疗的受试者、施用模式和所期望的治疗类型,例如预防、防治或治疗,所述化合物或其药学上可接受的盐是以与这些参数相符的方式配制。此等技术的汇总可见于Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott Williams&Wilkins,(2005);和Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,J.Swarbrick和J.C.Boylan编辑,1988-1999,Marcel Dekker,New York,其各自通过引用并入本文。

[2777] 组合物可分别根据常规混合、制粒或包覆方法制备,并且本发明的药物组合物以重量或体积计可含有约0.1%至约99%、约5%至约90%或约1%至约20%的本公开化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本文所阐述的化合物或其药学上可接受的盐以重量计可以占组合物(例如药物组合物)的总重量总计1%-95%的量存在。

[2778] 组合物可以适于以下施用的剂型提供:关节内、口服、肠胃外(例如静脉内、肌内)、经直肠、经皮肤、皮下、经表面、透皮、舌下、经鼻、经阴道、囊泡内、尿道内、鞘内、硬膜外、经耳或眼施用,或通过注射、吸入或与鼻、泌尿生殖器、生殖器或口腔粘膜直接接触。因此,药物组合物可呈例如片剂、胶囊、丸剂、粉末、颗粒、悬浮液、乳液、溶液、凝胶(包括水凝胶)、糊剂、软膏、乳膏、硬膏剂、浸液、渗透递送装置、栓剂、灌肠剂、可注射剂、植入物、喷雾剂、适于离子电渗递送的制剂或气溶胶。所述组合物可根据常规医药实践配制。

[2779] 制剂可以适于全身施用或者表面或局部施用的方式制备。全身制剂包括经设计用于注射(例如肌内、静脉内或皮下注射)的那些制剂,或者可经制备用于透皮、经粘膜或口服施用。制剂通常将包括稀释剂,以及在一些情形下,包括佐剂、缓冲剂、防腐剂等。化合物或其药学上可接受的盐也可以脂质体组合物或以微乳液形式施用。

[2780] 对于注射,可将制剂制备为常规形式,如液体溶液或悬浮液,或适于在注射之前在液体中制备为溶液或悬浮液的固体形式,或乳液形式。适宜赋形剂包括例如水、盐水、右旋糖、甘油等。此等组合物还可含有一定量的无毒辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂

等,例如乙酸钠、脱水山梨糖醇单月桂酸酯等等。

[2781] 还已设计出各种持续释放药物系统。例如,参见美国专利第5,624,677号。

[2782] 全身施用还可包括相对无创的方法,例如使用栓剂、透皮贴剂、经粘膜递送和鼻内施用。口服施用还适于本公开的化合物或其药学上可接受的盐。如本领域中应理解,适宜形式包括糖浆、胶囊和片剂。

[2783] 如本文所阐述的每个化合物或其药学上可接受的盐可以本领域中已知的多种方式配制。例如,组合疗法中的第一剂和第二剂可一起或分开配制。本文阐述了组合疗法的其他模式。

[2784] 个别或分开配制的剂可一起包装为试剂盒形式。非限制性实例包括(但不限于)含有例如两粒丸剂、一粒丸剂和粉末、栓剂和在小瓶中的液体、两种表面乳膏等的试剂盒。所述试剂盒可包括有助于将单位剂量施用给受试者的任选的组件,例如用于重构粉末形式的小瓶、注射用注射器、定制IV递送系统、吸入器等。另外,单位剂量试剂盒可含有关于所述组合物的制备和施用的说明书。所述试剂盒可制造为用于一名受试者的一次性单位剂量、用于特定受试者的多次使用(在恒定剂量下,或其中个别化合物或其药学上可接受的盐的效力可随疗法进展而变化);或所述试剂盒可含有适于向多名受试者施用的多次剂量("散装包装")。所述试剂盒组件可组装于纸盒、泡罩包装、瓶、管等中。

[2785] 供口服使用的制剂包括含活性成分与无毒药学上可接受的赋形剂的混合物的片剂。这些赋形剂可为例如惰性稀释剂或填充剂(例如蔗糖、山梨糖醇、糖、甘露糖醇、微晶纤维素、包括马铃薯淀粉的淀粉、碳酸钙、氯化钠、乳糖、磷酸钙、硫酸钙或磷酸钠);制粒剂和崩解剂(例如纤维素衍生物,包括微晶纤维素、包括马铃薯淀粉的淀粉、交联羧甲基纤维素钠、海藻酸盐或海藻酸);粘合剂(例如蔗糖、葡萄糖、山梨糖醇、阿拉伯胶、海藻酸、海藻酸钠、明胶、淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、硅酸镁铝、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、任选地被取代的羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮或聚乙二醇);和润滑剂、助流剂和抗粘着剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸、二氧化硅、氢化植物油或滑石)。其他药学上可接受的赋形剂可为着色剂、调味剂、塑化剂、保湿剂、缓冲剂等。

[2786] 两种或更多种化合物可一起混合于片剂、胶囊或其他媒介物中,或者可隔开。在一个实例中,第一化合物含于片剂的内侧上,并且第二化合物是在外侧上,使得所述第二化合物的绝大部分在第一化合物释放之前释放。

[2787] 供口服使用的制剂也可以可咀嚼片剂形式提供,或以硬明胶胶囊形式提供,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如马铃薯淀粉、乳糖、微晶纤维素、碳酸钙、磷酸钙或高岭土(kaolin))混合;或以软明胶胶囊形式提供,其中活性成分与水或油介质,例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。粉末、颗粒和团粒可使用以上关于片剂和胶囊所提及的成分,以常规方式使用例如混合器、流化床装置或喷雾干燥设备制备。

[2788] 溶出或扩散控制性释放可通过适当地包覆化合物的片剂、胶囊、团粒或颗粒状制剂,或通过将所述化合物或其药学上可接受的盐并入至适当基质中来实现。控制释放包衣可包括以上所提及的包覆物质中的一者或多者,或例如虫胶、蜂蜡、糖蜡(glycowax)、蓖麻蜡、巴西棕榈蜡、硬脂醇、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈硬脂酸甘油酯、乙基纤维素、丙烯酸系树脂、dl-聚乳酸、乙酸丁酸纤维素、聚氯乙烯、聚乙酸乙烯酯、乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯、聚甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸甲酯、2-任选地取代的羟基甲基丙烯酸酯、甲基丙

烯酸酯水凝胶、1,3丁二醇、乙二醇甲基丙烯酸酯或聚乙二醇。在控制释放基质制剂中,基质材料还可包括例如水合甲基纤维素、巴西棕榈蜡和硬脂醇、卡波普(carbopol)934、硅酮、三硬脂酸甘油酯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯、聚氯乙烯、聚乙烯或卤化氟碳化合物。

[2789] 供口服施用的可并入本公开的化合物或其药学上可接受的盐和组合物的液体形式包括水性溶液、经适当调味的糖浆、水性或油性悬浮液和用例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油等食用油调味的乳液,以及酏剂和类似医药媒介物。

[2790] 一般而言,当施用给人类时,本公开的任何化合物或其药学上可接受的盐的口服剂量将取决于所述化合物的性质,并且可容易地由本领域技术人员确定。剂量可为例如每天约0.001mg至约2000mg、每天约1mg至约1000mg、每天约5mg至约500mg、每天约100mg至约1500mg、每天约500mg至约1500mg、每天约500mg至约2000mg,或其中衍生的任何范围。

[2791] 在一些实施方案中,药物组合物还可包括具有抗增殖性(例如抗癌)活性的额外化合物。取决于施用模式,化合物或其药学上可接受的盐将配制成适宜组合物以便于递送。组合疗法中的每个化合物或其药学上可接受的盐均可以本领域中已知的多种方式配制。例如,组合疗法中的第一剂和第二剂可一起或分开配制。合意地,所述第一剂和第二剂一起配制以便同时或接近同时地施用所述剂。

[2792] 应了解,本公开的化合物和药物组合物可经配制并且用于组合疗法中,即,所述化合物和药物组合物可与一种或多种其他期望治疗剂或医疗程序一起配制或在施用所述一种或多种其他期望治疗剂或医疗程序的同时、之前或之后施用。组合方案中待采用的疗法(治疗剂或程序)的特定组合应考虑到期望治疗剂或程序与待实现的期望治疗效应的相容性。还应了解,所采用的疗法可针对相同病症实现期望效应,或者其可实现不同效应(例如控制任何不良效应)。

[2793] 如本文所阐述,组合疗法中每个药物的施用可独立地为每日一至四次,持续一天至一年,并且甚至可持续受试者的一生。可能指示长期(chronic/long-term)施用。

[2794] 使用方法

[2795] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗疾病或病症的方法,所述疾病或病症以因一种或多种RAS突变引起的异常RAS活性为特征。在一些实施方案中,所述疾病或病症为癌症(例如具有一种或多种引起异常RAS活性的RAS突变的癌症)。

[2796] 如本文所阐述,用RAS(OFF)抑制剂治疗的癌细胞可能产生抗性,例如经由获取一个或多个使RAS(OFF)抑制剂不太有效或无效的突变。本公开至少部分地基于以下观察结果:对RAS(OFF)抑制剂治疗有抗性的一些癌症对RAS(ON)抑制剂治疗仍有反应。因此,在癌症对RAS(OFF)抑制剂治疗有抗性的情形下,向患有癌症的受试者施用RAS(ON)抑制剂可减缓或停止致癌信号传导或疾病进展。另外,施用RAS(ON)抑制剂(例如与RAS(OFF)抑制剂组合施用)可防止获得一个或多个赋予对RAS(OFF)抑制剂的抗性的RAS突变。另外,本文所公开的化合物可为未接受RAS(OFF)疗法的患者提供临床益处。

[2797] 因此,本公开提供一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所阐述的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐,或包括本文所阐述的一种或多种化合物或其盐的药物组合物。

[2798] 本公开还提供了一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,其中所述癌症包括RAS突变并且所述癌症对RAS(OFF)抑制剂治疗具有抗性,所述方法包括向所述受试者施用RAS

(ON)抑制剂。

[2799] 在一些实施方案中,所述方法还包括向受试者施用RAS(OFF)抑制剂(例如将RAS(OFF)抑制剂与RAS(ON)抑制剂组合施用给受试者)。RAS(ON)抑制剂和RAS(OFF)抑制剂可同时或依序施用。RAS(ON)抑制剂和RAS(OFF)抑制剂可作为单一制剂或以分开的制剂施用。在一些实施方案中,施用RAS(OFF)抑制剂持续第一时间段;并且施用RAS(ON)抑制剂持续第二时间段,其中所述第一时间段与所述第二时间段不重叠,并且所述第一时间段是在所述第二时间段之前。在一些实施方案中,施用RAS(OFF)抑制剂持续第一时间段;并且施用RAS(OFF)抑制剂和RAS(ON)抑制剂持续第二时间段,其中所述第一时间段与所述第二时间段不重叠,并且所述第一时间段是在所述第二时间段之前。在一些实施方案中,第一时间段是足以获得赋予对RAS(OFF)抑制剂治疗的抗性的突变(例如RAS突变)的时间段。在一些实施方案中,第一时间段介于一周与一个月之间、介于一周与六个月之间、介于一周与一年之间、介于一个月与六个月之间、介于一个月与一年之间、介于一个月与两年之间、介于一个月与五年之间、至少一周、至少一个月、至少六个月或至少一年。在一些实施方案中,第二时间段介于一周与一个月之间、介于一周与六个月之间、介于一周与一年之间、介于一个月与六个月之间、介于一个月与一年之间、介于一个月与两年之间、介于一个月与五年之间、至少一周、至少一个月、至少六个月或至少一年。

[2800] 在一些实施方案中,受试者的癌症在施用RAS(OFF)抑制剂时有进展(例如,当在不存在RAS(ON)抑制剂的情形下向受试者施用RAS(OFF)抑制剂时)。可通过若干已确立方法中的任一者或多者来评价癌症(例如本文所阐述的癌症)的疾病进展。本领域技术人员可通过直接观察来监测受试者,以评价所述受试者所表现出的症状如何响应于治疗(例如本文所公开的治疗方法)而变化(例如症状减少或不存在)。还可通过MRI、CT扫描或PET分析来检查受试者,以确定肿瘤是否已转移或肿瘤大小是否已发生变化(例如响应于治疗(例如本文所阐述的治疗方法)而减小)。任选地,可经由活检或手术从受试者中提取细胞,或者可从受试者的血液中分离肿瘤DNA,并且可进行定量生物化学分析以评估相对癌症负担并且确定可能涉及抗性的特定突变的存在或出现。基于这些分析的结果,本领域技术人员可在随后几轮的治疗中开具出更高/更低的剂量或更高/更低频率的治疗投用。

[2801] 在一些实施方案中,受试者已经RAS(OFF)抑制剂治疗(例如,受试者先前已经RAS(OFF)抑制剂治疗,例如在施用RAS(ON)抑制剂之前)。在一些实施方案中,受试者已获得对RAS(OFF)抑制剂的抗性(例如,已获得赋予对RAS(OFF)抑制剂的抗性的突变,例如在施用RAS(ON)抑制剂之前)。

[2802] 在一些实施方案中,癌症为结肠直肠癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、阑尾癌、黑素瘤、急性髓系白血病、小肠癌、壶腹癌、生殖细胞癌、宫颈癌、原发起源不明癌、子宫内膜癌、食管胃癌、GI神经内分泌癌、卵巢癌、性索基质瘤癌、肝胆管癌或膀胱癌。在一些实施方案中,癌症为阑尾癌、子宫内膜癌或黑素瘤。在一些实施方案中,癌症为非小细胞肺癌。在一些实施方案中,癌症为胰腺癌。

[2803] 在一些实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐、包括此等化合物或盐的药物组合物和本文所提供的方法可用于治疗众多种癌症,包括肿瘤,例如肺癌、前列腺癌、乳腺癌、脑癌、皮肤癌、宫颈癌、睾丸癌等。更具体而言,可通过本公开的化合物或其盐、包括此等化合物或盐的药物组合物以及方法治疗的癌症包括(但不限于)例如以下等肿瘤

类型:星形细胞、乳腺、宫颈、结肠直肠、子宫内膜、食管、胃、头颈部、肝细胞、喉、肺、口腔、卵巢、前列腺和甲状腺癌和肉瘤。其他癌症包括例如:

[2804] 心脏,例如:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;

[2805] 肺,例如:支气管癌(鳞状细胞、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤;

[2806] 胃肠,例如:食管(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管腺癌、胰岛瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤(vipoma))、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);

[2807] 泌尿生殖道,例如:肾(腺癌、威尔姆氏肿瘤(Wilm's tumor)(肾母细胞瘤)、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤);

[2808] 肝,例如:肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;

[2809] 胆道,例如:胆囊癌、壶腹癌、胆管癌;

[2810] 骨,例如:骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维性组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤、脊索瘤、骨软骨瘤(骨软骨性外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;

[2811] 神经系统,例如:颅骨(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄色瘤、畸形性骨炎)、脑脊膜(脑脊髓膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、多形性胶质母细胞瘤、少突胶质细胞瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、1型神经纤维瘤病、脑脊髓膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);

[2812] 妇科,例如:子宫(子宫内膜癌、子宫癌、子宫体内膜癌)、宫颈(宫颈癌、宫颈癌前非典型性增生)、卵巢(卵巢癌(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌)、颗粒-卵泡膜细胞肿瘤、塞莱二氏细胞肿瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、输卵管(癌);

[2813] 造血系统,例如:血液(髓系白血病(急性和慢性)、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增生性疾病(例如骨髓纤维化和骨髓增生性赘瘤)、多发性骨髓瘤、骨髓发育不良综合征)、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤(恶性淋巴瘤);

[2814] 皮肤,例如:恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、发育异常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、牛皮癣;和

[2815] 肾上腺,例如:神经母细胞瘤。

[2816] 在一些实施方案中,癌症包括RAS突变,例如本文所阐述的RAS突变。在一些实施方

案中,突变选自:

[2817] 1.以下KRAS突变体:G12D、G12V、G12C、G13D、G12R、G12A、Q61H、G12S、A146T、G13C、Q61L、Q61R、K117N、A146V、G12F、Q61K、L19F、Q22K、V14I、A59T、A146P、G13R、G12L或G13V,和其组合;

[2818] 2.以下HRAS突变体:Q61R、G13R、Q61K、G12S、Q61L、G12D、G13V、G13D、G12C、K117N、A59T、G12V、G13C、Q61H、G13S、A18V、D119N、G13N、A146T、A66T、G12A、A146V、G12N或G12R,和其组合;以及

[2819] 3.以下NRAS突变体:Q61R、Q61K、G12D、Q61L、Q61H、G13R、G13D、G12S、G12C、G12V、G12A、G13V、G12R、P185S、G13C、A146T、G60E、Q61P、A59D、E132K、E49K、T50I、A146V或A59T,和其组合;

[2820] 或前述中任一者的组合。在一些实施方案中,癌症包括选自由G12C、G12D、G13C、G12V、G13D、G12R、G12S、Q61H、Q61K和Q61L组成的组的KRAS突变。在一些实施方案中,癌症包括选自由G12C、Q61H、Q61K、Q61L、Q61P和Q61R组成的组的NRAS突变。在一些实施方案中,癌症包括选自由Q61H和Q61L组成的组的HRAS突变。在一些实施方案中,癌症包括选自由G12C、G13C、G12A、G12D、G13D、G12S、G13S、G12V和G13V组成的组的RAS突变。在一些实施方案中,癌症包括至少两个选自由G12C、G13C、G12A、G12D、G13D、G12S、G13S、G12V和G13V组成的组的RAS突变。在一些实施方案中,本公开的化合物抑制一种以上RAS突变体。例如,化合物可抑制KRAS G12C和KRAS G13C二者。化合物可抑制NRAS G12C和KRAS G12C二者。在一些实施方案中,化合物可抑制KRAS G12C和KRAS G12D二者。在一些实施方案中,化合物可抑制KRAS G12V和KRAS G12C二者。在一些实施方案中,化合物可抑制KRAS G12V和KRAS G12S二者。在一些实施方案中,除一种或多种额外RAS突变以外,本公开的化合物还抑制RAS^{amp}(例如K-、H-或$NRAS^{amp}$和KRAS G12D、G12V、G12C、G13D、G12R、G12A、Q61H、G12S、A146T、G13C、Q61L、Q61R、K117N、A146V、G12F、Q61K、L19F、Q22K、V14I、A59T、A146P、G13R、G12L或G13V;K-、H-或$NRAS^{amp}$和HRAS Q61R、G13R、Q61K、G12S、Q61L、G12D、G13V、G13D、G12C、K117N、A59T、G12V、G13C、Q61H、G13S、A18V、D119N、G13N、A146T、A66T、G12A、A146V、G12N或G12R;或K-、H-或$NRAS^{amp}$和NRAS Q61R、Q61K、G12D、Q61L、Q61H、G13R、G13D、G12S、G12C、G12V、G12A、G13V、G12R、P185S、G13C、A146T、G60E、Q61P、A59D、E132K、E49K、T50I、A146V或A59T)。

[2821] 在一些实施方案中,癌症为非小细胞肺癌,并且RAS突变包括KRAS突变,例如KRAS G12C、KRAS G12V或KRAS G12D。在一些实施方案中,癌症为结肠直肠癌,并且RAS突变包括KRAS突变,例如KRAS G12C、KRAS G12V或KRAS G12D。在一些实施方案中,癌症为胰腺癌,并且RAS突变包括KRAS突变,例如KRAS G12D或KRAS G12V。在一些实施方案中,癌症为胰腺癌,并且RAS突变包括NRAS突变,例如NRAS G12D。在一些实施方案中,癌症为黑素瘤,并且RAS突变包括NRAS突变,例如NRAS Q61R或NRAS Q61K。

[2822] 在一些实施方案中,癌症包括RAS突变和$STK11^{LOF}$、KEAP1、EPHA5或NF1突变。在一些实施方案中,癌症为非小细胞肺癌并且包括KRAS G12C突变。在一些实施方案中,癌症为非小细胞肺癌并且包括KRAS G12C突变和$STK11^{LOF}$突变。在一些实施方案中,癌症为非小细胞肺癌并且包括KRAS G12C突变和$STK11^{LOF}$突变。在一些实施方案中,癌症包括KRAS G13C RAS突变和$STK11^{LOF}$、KEAP1、EPHA5或NF1突变。在一些实施方案中,癌症为非小细胞肺癌并且包括KRAS G12D突变。在一些实施方案中,癌症为非小细胞肺癌并且包括KRAS G12V突变。在一

些实施方案中,癌症为结肠直肠癌并且包括KRAS G12C突变。在一些实施方案中,癌症为胰腺癌并且包括KRAS G12D突变。在一些实施方案中,癌症为胰腺癌并且包括KRAS G12V突变。在一些实施方案中,癌症为子宫内膜癌并且包括KRAS G12C突变。在一些实施方案中,癌症为胃癌并且包括KRAS G12C突变。

[2823] 本领域技术人员已知用于检测KRAS、HRAS或NRAS核苷酸序列中的突变的方法。这些方法包括(但不限于)聚合酶链反应-限制性片段长度多形性(PCR-RFLP)测定、聚合酶链反应-单链构象多形性(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、高分辨率熔解测定和微阵列分析。在一些实施方案中,通过实时PCR评价样品的G12C KRAS、HRAS或NRAS突变。在实时PCR中,使用对KRAS、HRAS或NRAS G12C突变具有特异性的荧光探针。当存在突变时,所述探针结合并且检测到荧光。在一些实施方案中,使用KRAS、HRAS或NRAS基因中特定区域(例如外显子2或外显子3)的直接测序方法鉴定KRAS、HRAS或NRAS G12C突变。此技术将鉴定所测序区域中所有可能的突变。

[2824] 本领域技术人员已知检测KRAS、HRAS或NRAS蛋白中的突变的方法。这些方法包括(但不限于)使用对突变蛋白质具有特异性的结合剂(例如抗体)、蛋白质电泳和蛋白质印迹(Western blotting)以及直接肽测序检测KRAS、HRAS或NRAS突变体。其他方法包括ctDNA测量(例如Cescon等人,Nature Cancer 1:276-290(2020)),和利用高灵敏度诊断测定(利用CE-IVD标记物),例如如Domagala等人,Pol J Pathol 3:145-164(2012)(其通过引用整体并入本文)中所阐述,包括TheraScreen PCR;AmoyDx;PNAClamp;RealQuality;EntroGen;LightMix;StripAssay;Hybcell plexA;Devyser;Surveyor;Cobas;和TheraScreen Pyro。例如,还参见WO 2020/106640。

[2825] 用于确定肿瘤或癌症是否包括G12C或其他KRAS、HRAS或NRAS突变的方法可使用多种样品。在一些实施方案中,从患有肿瘤或癌症的受试者获取样品。在一些实施方案中,样品为新鲜肿瘤/癌症样品。在一些实施方案中,样品为冷冻肿瘤/癌症样品。在一些实施方案中,样品为福尔马林固定的石蜡包埋样品。在一些实施方案中,样品为循环性肿瘤细胞(CTC)样品。在一些实施方案中,将样品处理成细胞溶解物。在一些实施方案中,将样品处理成DNA或RNA。

[2826] 还提供了一种抑制细胞中的RAS蛋白的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐接触。所述细胞可为癌细胞。癌细胞可为本文所阐述的任何类型的癌症。细胞可在体内或体外。

[2827] 组合疗法

[2828] 本公开的方法可包括单独使用或与一种或多种额外疗法(例如非药物治疗或治疗剂)组合使用的本公开的化合物。

[2829] 特别是,本公开提供治疗方法,其包括施用(例如向受试者或细胞)RAS(ON)抑制剂与一种或多种额外疗法(例如本文所阐述的一种或多种额外癌症疗法)。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是与RAS(OFF)抑制剂组合施用。在一些实施方案中,RAS(ON)抑制剂是与RAS(OFF)抑制剂和一种或多种额外疗法(例如本文所阐述的一种或多种额外癌症疗法)组合施用。

[2830] 如本文所阐述,“组合”包括施用两种或更多种疗法作为治疗方案的一部分。所述

疗法可同时或依序施用。此类依序施用可在时间上接近或远离。在疗法为治疗剂的情形下，可将治疗剂一起配制为单一剂型或配制为分开的剂型。治疗剂可通过相同的施用途径或通过不同的施用途径施用。

[2831] 当RAS(ON)抑制剂与一种或多种额外疗法组合施用时，所述RAS(ON)抑制剂可在此等额外疗法中的一者或多者之前、在其之后或与其同时施用。

[2832] 所述额外疗法(例如非药物治疗或治疗剂)中的一者或多者的剂量可相对于单独施用时的标准剂量有所降低。例如，剂量可根据药物组合和排列凭经验确定或可通过等辐射分析推断(例如Black等人，Neurology 65:S3-S6(2005))。

[2833] 本发明的化合物可在此等额外疗法中的一者或多者之前、在其之后或与其同时施用。当组合时，本发明化合物的剂量和所述一种或多种额外疗法(例如非药物治疗或治疗剂)的剂量提供治疗效应(例如协同或加性治疗效应)。本发明的化合物和额外疗法(例如抗癌剂)可一起施用，例如以单式药物组合物形式施用，或分开施用，并且当分开施用时，所述施用可同时或依序发生。此类依序施用可在时间上接近或远离。

[2834] 在一些实施方案中，所述额外疗法是施用副作用限制剂(例如旨在减轻治疗副作用的发生或严重程度的剂)。例如，在一些实施方案中，本公开的化合物还可与治疗恶心的治疗剂组合使用。可用于治疗恶心的剂的实例包括：屈大麻酚(dronabinol)、格拉司琼(granisetron)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、昂丹司琼(ondansetron)和丙氯拉嗪(prochlorperazine)，或其药学上可接受的盐。

[2835] 在一些实施方案中，所述一种或多种额外疗法包括非药物治疗(例如手术或放射疗法)。在一些实施方案中，所述一种或多种额外疗法包括治疗剂(例如作为抗血管生成剂、信号转导抑制剂、抗增生剂、糖解抑制剂或自噬抑制剂的化合物或生物制剂)。在一些实施方案中，所述一种或多种额外疗法包括非药物治疗(例如手术或放射疗法)和治疗剂(例如作为抗血管生成剂、信号转导抑制剂、抗增生剂、糖解抑制剂或自噬抑制剂的化合物或生物制剂)。在其他实施方案中，所述一种或多种额外疗法包括两种治疗剂。在其他实施方案中，所述一种或多种额外疗法包括三种治疗剂。在一些实施方案中，所述一种或多种额外疗法包括四种或更多种治疗剂。

[2836] 在此组合疗法部分中，所有参考文献就所阐述的剂而言都是通过引用并入，无论是否如此明确地陈述。

[2837] 非药物疗法

[2838] 非药物治疗的实例包括(但不限于)放射疗法、冷疗法、高温处理、手术(例如手术切除肿瘤组织)和T细胞过继性转移(ACT)疗法。

[2839] 在一些实施方案中，本公开的化合物可作为术后辅助疗法使用。在一些实施方案中，本公开的化合物可作为术前新辅助疗法使用。

[2840] 放射疗法可用于在受试者(例如哺乳动物(例如人类))中抑制异常细胞生长或治疗过度增生性病症，例如癌症。施用放射疗法的技术是本领域中已知的。放射疗法可经由若干方法中的一者或方法组合施用，包括(但不限于)外射束疗法、内放射疗法、植入放射、立体定位放射手术、全身放射疗法、放射疗法和永久或暂时性间质近程疗法。如本文所用，术语“近程疗法”是指由插入至体内肿瘤或其他增生性组织疾病部位处或其附近的空间上限定的放射性材料递送的放射疗法。所述术语旨在(但不限于)包括暴露于放射性同位素(例

如At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32和Lu的放射性同位素)。用作本公开的细胞调理剂的适宜放射源包括固体和液体二者。作为非限制性实例,放射源可为放射性核素,例如I-125、I-131、Yb-169、作为固体来源的Ir-192、作为固体来源的I-125,或发射光子、β粒子、γ放射或其他治疗射线的其他放射性核素。放射性材料也可为由任何放射性核素溶液制得的流体,例如I-125或I-131的溶液,或放射性流体可使用含有例如Au-198或Y-90的固体放射性核素小粒子的适宜流体的浆液产生。此外,放射性核素可包埋于凝胶或放射性微球中。

[2841] 在一些实施方案中,本公开的化合物可使异常细胞对放射治疗更敏感,以达到杀灭或抑制此等细胞的生长的目的。因此,本公开进一步涉及用于使哺乳动物体内的异常细胞对放射治疗敏感的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用一定量的本公开的化合物,所述量有效使异常细胞对放射治疗敏感。此方法中化合物的量可根据用于确定本文所阐述的此等化合物的有效量的方式确定。在一些实施方案中,本公开的化合物可用作放射疗法之后的辅助疗法或用作放射疗法之前的新辅助疗法。

[2842] 在一些实施方案中,非药物治疗为T细胞过继性转移(ACT)疗法。在一些实施方案中,T细胞为活化T细胞。T细胞可经修饰以表达嵌合抗原受体(CAR)。CAR修饰的T(CAR-T)细胞可通过本领域中已知的任何方法产生。例如,CAR-T细胞可通过将编码CAR的适宜表达载体引入至T细胞中来产生。在对T细胞进行扩增和遗传修饰之前,从受试者获得T细胞的来源。T细胞可从多种来源获得,包括外周血单核细胞、骨髓、淋巴结组织、脐带血、胸腺组织、来自感染部位的组织、腹水、胸膜渗出液、脾组织和肿瘤。在本公开的某些实施方案中,可使用本领域中可获得的多种T细胞系。在一些实施方案中,T细胞为自体T细胞。在将T细胞遗传修饰以表达合意蛋白质(例如CAR)之前或之后,通常可使用如例如以下美国专利中所阐述的方法使所述T细胞活化并扩增:6,352,694;6,534,055;6,905,680;6,692,964;5,858,358;6,887,466;6,905,681;7,144,575;7,067,318;7,172,869;7,232,566;7,175,843;7,572,631;5,883,223;6,905,874;6,797,514;和6,867,041。

[2843] 治疗剂

[2844] 治疗剂可为用于治疗癌症或其相关症状的化合物。

[2845] 例如,治疗剂可为类固醇。因此,在一些实施方案中,所述一种或多种额外疗法包括类固醇。适宜类固醇可包括(但不限于)21-乙酰氧基孕烯醇酮(acetoxypregnenolone)、阿氯米松(alclometasone)、阿尔孕酮(algestone)、安西奈德(amcinonide)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、氯泼尼松(chloroprednisone)、氯倍他索(clobetasol)、氯可托龙(clocortolone)、氯泼尼醇(cloprednol)、皮质酮(corticosterone)、可的松(cortisone)、可的伐唑(cortivazol)、地夫可特(deflazacort)、地奈德(desonide)、去羟米松(desoximetasone)、地塞米松(dexamethasone)、二氟拉松(diflorasone)、二氟可龙(diflucortolone)、二氟孕甾丁酯(difuprednate)、甘草次酸(enoxolone)、氟扎可特(fluazacort)、氟氯奈德(fiucloronide)、氟米松(flumethasone)、氟尼缩松(flunisolide)、氟西奈德(fluocinolone acetonide)、乙酸氟轻松(fluocinonide)、氟可丁丁酯(fluocortin butyl)、氟可龙(fluocortolone)、氟米龙(fluorometholone)、乙酸氟培龙(fluperolone acetate)、乙酸氟泼尼定(fluprednidene acetate)、氟泼尼龙(fluprednisolone)、氟氢缩

松(flurandrenolide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、福莫可他(formocortal)、哈西奈德(halcinonide)、丙酸卤倍他索(halobetasol propionate)、卤米松(halometasone)、氢化可的松(hydrocortisone)、依碳酸氯替泼诺(loteprednol etabonate)、马泼尼酮(mazipredone)、甲羟松(medrysone)、甲泼尼松(meprednisone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、糠酸莫米他松(mometasone furoate)、帕拉米松(paramethasone)、泼尼卡酯(prednicarbate)、泼尼松龙(prednisolone)、25-二乙基氨基乙酸泼尼松龙、泼尼松龙磷酸钠、泼尼松(prednisone)、泼尼松龙戊酸酯(prednival)、泼尼立定(prednylidene)、利美索龙(rimexolone)、替可的松(tixocortol)、曲安西龙(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、苯曲安奈德(triamcinolone benetonide)、己曲安奈德(triamcinolone hexacetonide),和其盐或衍生物。

[2846] 可与本公开的化合物一起用于组合疗法中的治疗剂的其他实例包括以下专利中所阐述的化合物:美国专利第6,258,812号、第6,630,500号、第6,515,004号、第6,713,485号、第5,521,184号、第5,770,599号、第5,747,498号、第5,990,141号、第6,235,764号和第8,623,885号,和国际专利申请WO01/37820、WO01/32651、WO02/68406、WO02/66470、WO02/55501、WO04/05279、WO04/07481、WO04/07458、WO04/09784、WO02/59110、WO99/45009、WO00/59509、WO99/61422、WO00/12089和WO00/02871。

[2847] 治疗剂可为用于治疗癌症或其相关症状的生物制剂(例如细胞因子(例如干扰素或白介素,例如IL-2))。在一些实施方案中,所述生物制剂是基于免疫球蛋白的生物制剂,例如使靶标激动以刺激抗癌反应或拮抗对癌症重要的抗原的单克隆抗体(例如人源化抗体、完全人类抗体、Fc融合蛋白或其功能片段)。还包括抗体-药物缀合物。

[2848] 治疗剂可为T细胞检查点抑制剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂为抑制剂性抗体(例如单特异性抗体,例如单克隆抗体)。抗体可为例如人源化或完全人类抗体。在一些实施方案中,检查点抑制剂为融合蛋白,例如Fc-受体融合蛋白。在一些实施方案中,检查点抑制剂是与检查点蛋白质相互作用的剂,例如抗体。在一些实施方案中,检查点抑制剂是与检查点蛋白质的配体相互作用的剂,例如抗体。在一些实施方案中,检查点抑制剂是CTLA-4的抑制剂(例如抑制性抗体或小分子抑制剂)(例如抗CTLA-4抗体或融合蛋白)。在一些实施方案中,检查点抑制剂是PD-1的抑制剂或拮抗剂(例如抑制性抗体或小分子抑制剂)。在一些实施方案中,检查点抑制剂是PDL-1的抑制剂或拮抗剂(例如抑制性抗体或小分子抑制剂)。在一些实施方案中,检查点抑制剂是PDL-2(例如PDL-2/Ig融合蛋白)的抑制剂或拮抗剂(例如抑制性抗体或Fc融合物或小分子抑制剂)。在一些实施方案中,检查点抑制剂是B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配体或其组合的抑制剂或拮抗剂(例如抑制性抗体或小分子抑制剂)。在一些实施方案中,检查点抑制剂是派姆单抗(pembrolizumab);纳武单抗(nivolumab);PDR001(NVS);REGN2810(Sanofi/Regeneron);PD-L1抗体,例如阿维鲁单抗(avelumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、阿替珠单抗(atezolizumab)、匹利珠单抗(pidilizumab)、JNJ-63723283(JNJ)、BGB-A317(BeiGene&Celgene)或Preusser,M.等人,Nat.Rev.Neurol.11(9):504-514(2015)中所公开的检查点抑制剂,包括(但不限于)伊匹单抗(ipilimumab)、曲美木单抗(tremelimumab)、纳武单抗、派姆单抗、AMP224、AMP514/MEDI0680、BMS936559、MED14736、MPDL3280A、MSB0010718C、BMS986016、IMP321、利瑞鲁单抗(lirilumab)、IPH2101、1-7F9和

KW-6002。

[2849] 治疗剂可为抗TIGIT抗体,例如MBSA43、BMS-986207、MK-7684、COM902、AB154、MTIG7192A或OMP-313M32(艾替利单抗(etigilimab))。

[2850] 治疗剂可为治疗癌症或其相关症状的剂(例如细胞毒性剂、非肽小分子或可用于治疗癌症或其相关症状的其他化合物,统称为"抗癌剂")。抗癌剂可为例如化学治疗剂或靶向治疗剂。

[2851] 抗癌剂包括有丝分裂抑制剂、插入性抗生素、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、烷基化剂、抗代谢物、叶酸类似物、嘧啶类似物、嘌呤类似物和相关抑制剂、长春花生物碱(vinca alkaloid)、表鬼臼毒素、抗生素、L-天冬酰胺酶、拓扑异构酶抑制剂、干扰素、铂配位络合物、蒽二酮取代的脲、甲基肼衍生物、肾上腺皮质抑制剂、肾上腺皮质类固醇、助孕素、雌激素、抗雌激素、雄激素、抗雄激素和促性腺激素释放激素类似物。其他抗癌剂包括甲酰四氢叶酸(leucovorin,LV)、伊立替康(irenotecan)、奥沙利铂(oxaliplatin)、卡培他滨(capecitabine)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)和多西他赛(doxetaxel)。在一些实施方案中,所述一种或多种额外疗法包括两种或更多种抗癌剂。所述两种或更多种抗癌剂可用于混合液中以组合施用或分开施用。组合抗癌剂的适宜给药方案为本领域中所已知,并且阐述于例如Saltz等人,Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.18:233a(1999),和Douillard等人,Lancet 355(9209):1041-1047(2000)中。

[2852] 抗癌剂的其他非限制性实例包括Gleevec®(甲磺酸伊马替尼(Imatinib Mesylate));Kyprolis®(卡非佐米(carfilzomib));Velcade®(硼替佐米(bortezomib));Casodex(比卡鲁胺(bicalutamide));Iressa®(吉非替尼(gefitinib));烷基化剂,例如噻替哌(thiotepa)和环磷酰胺;烷基磺酸酯,例如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶,例如苯并多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥多巴(meturedopa)和乌瑞多巴(uredopa);乙烯亚胺和甲基蜜胺,包括六甲蜜胺(altretamine)、三乙烯蜜胺、三乙烯磷酰胺、三乙烯硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺;多聚乙酰(尤其是布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone));喜树碱(camptothecin)(包括合成类似物托泊替康(topotecan));苔藓虫素(bryostatin);卡利他汀(callystatin);CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);念珠藻素(cryptophycin)(具体而言念珠藻素1和念珠藻素8);尾海兔素(dolastatin);倍癌霉素(duocarmycin)(包括合成类似物KW-2189和CB1-TM1);艾榴塞洛素(eleutherobin);水鬼蕉碱(pancratistatin);匍枝珊瑚醇A(sarcodictyin A);海绵抑制素(spongistatin);氮芥,例如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷酰胺(cholophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、甲基二氯乙基胺(mechlorethamine)、氧化甲基二氯乙基胺盐酸盐(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑(melphalan)、新恩比兴(novembichin)、胆甾醇对苯乙酸氮芥(phenesterine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥;亚硝基脲,例如卡莫司汀(carmustine)、氯脲霉素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)和雷莫司汀(ranimustine);抗生素,例如烯二炔类抗生素(例如卡奇霉素

(calicheamicin),例如卡奇霉素γ1I和卡奇霉素ωI1(例如,参见Agnew,Chem.Intl.Ed Engl.33:183-186(1994));达内霉素(dynemicin),例如达内霉素A;双膦酸盐,例如氯膦酸盐(clodronate);埃斯波霉素(esperamicin);新制癌菌素发色团(neocarzinostatin chromophore)和相关色蛋白烯二炔抗生素发色团、阿克拉霉素(aclacinomysin)、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(authramycin)、氮杂丝氨酸(azaserine)、博来霉素(bleomycin)、放线菌素C(cactinomycin)、卡奇霉素、卡拉比星(carabicin)、卡米诺霉素(caminomycin)、洋红霉素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycins)、放线菌素D(dactinomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、阿德力霉素(adriamycin)(多柔比星)、N-吗啉基多柔比星、氰基(N-吗啉基)多柔比星、(2-吡咯啉基-多柔比星、脱氧多柔比星、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(mitomycin)(例如丝裂霉素C)、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺拉霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑霉素(streptonigrin)、链佐星(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他汀(zinostatin)、左柔比星(zorubicin);抗代谢物,例如甲氨蝶呤(methotrexate)和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,例如二甲叶酸(denopterin)、蝶罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物,例如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤(thioguanine);嘧啶类似物,例如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-硫唑嘧啶、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、双脱氧尿苷、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine);雄激素,例如卡普睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone);抗肾上腺素,例如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,例如亚叶酸(frolinic acid);醋葡醛内酯(aceglatone);醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid);恩尿嘧啶(eniluracil);安吖啶(amsacrine);阿莫司汀(bestrabucil);比生群(bisantrene);伊达曲沙(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);秋水仙胺(demecolcine);地吖醌(diaziquone);依氟米星(elfomithine);依利醋铵(elliptinium acetate);艾普塞隆(epothilone),例如艾普塞隆B;依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟基脲;香菇多糖(lentinan);氯尼达明(lonidamine);类美登醇(maytansinoids),例如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocins);米托胍腙(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);莫哌达醇(mopidamol);尼曲吖啶(nitracrine);喷司他丁(pentostatin);蛋氨氮芥(phenamet);比柔比星(pirarubicin);洛索蒽醌(losoxantrone);鬼臼酸(podophyllinic acid);(2-乙基酰肼;丙卡巴肼(procarbazine);PSK®多糖复合物(JHS Natural Products,Eugene,OR);雷佐生(razoxane);根瘤菌素(rhizoxin);西佐喃(sizofiran);锗螺胺(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2"-三氯三乙胺;单端孢霉烯族毒素(trichothecenes),例如T-2毒素、疣孢菌素A(verracurin A)、杆孢菌素A(roridin

A)和蛇形菌素(anguidine);乌拉坦(urethane);长春地辛(vindesine);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露莫司汀(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);加西托肽(gacytosine);阿拉伯糖苷(arabinoside)("Ara-C");环磷酰胺;噻替哌;类紫杉醇(taxoid),例如Taxol®(太平洋紫杉醇)、Abraxane®(不含聚氧乙烯氢化蓖麻油、经白蛋白工程改造的太平洋紫杉醇的纳米粒子制剂)和Taxotere®(多西他赛);苯丁酸氮芥(chloranbucil);他莫昔芬(tamoxifen)(Nolvadex™);雷洛昔芬(raloxifene);芳香酶抑制性4(5)-咪唑;4-羟基他莫昔芬;曲沃昔芬(trioxifene);科沃昔芬(keoxifene);LY 117018;奥那斯酮(onapristone);托瑞米芬(toremifene)(Fareston®);氟他胺(flutamide)、尼鲁胺(nilutamide)、比卡鲁胺、柳培林(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin);苯丁酸氮芥;Gemzar®吉西他滨(gemcitabine);6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤;铂配位络合物,例如顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)和卡铂(carboplatin);长春花碱(vinblastine);铂;依托泊苷(etoposide)(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱(vincristine);Navelbine®(长春瑞滨(vinorelbine));能灭瘤(novantrone);替尼泊苷(teniposide);依达曲沙(edatrexate);道诺霉素(daunomycin);氨基喋呤(aminopterin);伊班膦酸盐(ibandronate);伊立替康(irinotecan)(例如CPT-11);拓扑异构酶抑制剂RFS2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);类视黄醇,例如视黄酸;埃斯波霉素(esperamicin);卡培他滨(例如Xeloda®);和上述任一者的药学上可接受的盐。

[2853] 抗癌剂的额外非限制性实例包括曲妥珠单抗(trastuzumab)(Herceptin®)、贝伐珠单抗(bevacizumab)(Avastin®)、西妥昔单抗(cetuximabv)(Erbitux®)、利妥昔单抗(rituximab)(Rituxan®)、Taxol®、Arimidex®、ABVD、勒檬碱(avicine)、阿巴伏单抗(abagovomab)、吖啶甲酰胺(acridine carboxamide)、阿德木单抗(adecatumumab)、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(demethoxygeldanamycin)、阿法拉丁(alpharadin)、艾沃昔布(alvocidib)、3-氨基吡啶-2-甲醛硫代半卡巴腙(thiosemicarbazone)、胺萘非特(amonafide)、蒽二酮(anthracenedione)、抗CD22免疫毒素、抗赘瘤药(例如细胞周期非特异性抗赘瘤剂和本文所阐述的其他抗赘瘤剂)、抗肿瘤发生草药、阿帕齐醌(apaziquone)、阿替莫德(atiprimod)、硫唑嘌呤(azathioprine)、贝洛替康(belotecan)、苯达莫司汀(bendamustine)、BIBW 2992、比立考达(biricodar)、溴他立辛(brostallicin)、苔藓虫素、丁硫氨酸亚砜亚胺(buthionine sulfoximine)、CBV(化学疗法)、海绵诱癌素(calyculin)、二氯乙酸、盘皮海绵内酯(discodermolide)、依沙芦星(elsamitrucin)、依诺他滨(enocitabine)、艾日布尔(eribulin)、依沙替康(exatecan)、依昔舒林(exisulind)、弥罗松酚(ferruginol)、呋咯地辛(forodesine)、磷雌酚(fosfestrol)、ICE化学疗法方案、IT-101、伊美克(imexon)、咪喹莫特(imiquimod)、吲哚并咔唑(indolocarbazole)、伊洛福芬(irofulven)、兰尼圭达(laniquidar)、拉洛他赛(larotaxel)、雷利米得(lenalidomide)、甲硫蒽酮(lucanthone)、勒托替康(lurtotecan)、马磷酰胺(mafosfamide)、米托唑胺(mitozolomide)、萘福昔定(nafoxidine)、奈达铂(nedaplatin)、奥拉帕尼(olaparib)、奥他赛(ortataxel)、PAC-1、木瓜、匹杉琼(pixantrone)、蛋白酶体抑制剂、蝴蝶霉素(rebeccamycin)、瑞喹莫德(resiquimod)、鲁比替康(rubitecan)、SN-38、盐孢菌素A

(salinosporamide A)、沙帕他滨(sapacitabine)、Stanford V、苦马豆素(swainsonine)、他拉泊芬(talaporfin)、他立喹达(tariquidar)、替加氟-尿嘧啶(tegafur-uracil)、替莫达(temodar)、替西他赛(tesetaxel)、四硝酸三铂(triplatin tetranitrate)、三(2-氯乙基)胺、曲沙他滨(troxacitabine)、乌拉莫司汀(uramustine)、伐地美生(vadimezan)、长春氟宁(vinflunine)、ZD6126和唑喹达(zosuquidar)。

[2854] 抗癌剂的其他非限制性实例包括天然产品,例如长春花生物碱类(例如长春花碱、长春新碱和长春瑞滨)、表鬼臼毒素(例如依托泊苷和替尼泊苷)、抗生素(例如放线菌素D(dactinomycin/actinomycin D))、道诺霉素和伊达比星)、蒽环霉素(anthracycline)、米托蒽醌、博来霉素(bleomycins)、光神霉素(plicamycin)(米拉霉素(mithramycin))、丝裂霉素、酶(例如L-天冬酰胺酶,其全身性代谢L-天冬酰胺并除去自身不能合成天冬酰胺的细胞)、抗血小板剂、抗增生/抗有丝分裂烷基化剂如氮芥(例如甲基二氯乙基胺、环磷酰胺和类似物美法仑和苯丁酸氮芥)、乙烯亚胺和甲基蜜胺(例如(六甲基蜜胺和噻替哌)、CDK抑制剂(例如CDK4/6抑制剂,例如阿贝西利(abemaciclib)、瑞博西利(ribociclib)、帕博西利(palbociclib)、塞利西利(seliciclib)、UCN-01、P1446A-05、PD-0332991、迪纳西利(dinaciclib)、P27-00、AT-7519、RGB286638和SCH727965)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀(BCNU)和类似物,和链佐星(streptozocin))、四氮烯-氮烯唑胺(trazenes-dacarbazinine)(DTIC)、抗增生/抗有丝分裂抗代谢物(例如叶酸类似物)、嘧啶类似物(例如氟尿嘧啶、氮尿苷和阿糖胞苷)、嘌呤类似物和相关抑制剂(例如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁和2-氯脱氧腺苷)、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)和来曲唑(letrozole))和铂配位络合物(例如顺铂和卡铂)、丙卡巴肼(procarbazine)、羟基脲、米托坦、氨鲁米特、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂(例如曲古抑菌素(trichostatin)、丁酸钠、艾匹丹(apicidan)、辛二酰苯胺异羟肟酸(suberoylanilide hydroamic acid)、伏立诺他(vorinostat)、LBH 589、罗米地辛(romidepsin)、ACY-1215和帕比司他(panobinostat))、mTOR抑制剂(例如维托塞布(vistusertib)、西罗莫司(temsirolimus)、依维莫司(everolimus)、地磷莫司(ridaforolimus)和西罗莫司(sirolimus))、KSP(Eg5)抑制剂(例如Array520)、DNA结合剂(例如Zalypsis®)、PI3K抑制剂如PI3Kδ抑制剂(例如GS-1101和TGR-1202)、(PI3Kδ和γ抑制剂(例如CAL-130)、库潘尼西(copanlisib)、阿博利布(alpelisib)和艾代拉里斯(idelalisib);多激酶抑制剂(例如TG02和索拉非尼(sorafenib))、激素(例如雌激素和激素激动剂,例如促黄体激素释放激素(LHRH)激动剂(例如戈舍瑞林、柳培林和曲普瑞林(triptorelin))、BAFF中和抗体(例如LY2127399)、IKK抑制剂、p38MAPK抑制剂、抗IL-6(例如CNT0328)、端粒酶抑制剂(例如GRN163L)、极光激酶抑制剂(例如MLN8237)、细胞表面单克隆抗体(例如抗CD38(HUMAX-CD38))、抗CS1(例如埃罗妥珠单抗(elotuzumab))、HSP90抑制剂(例如17AAG和KOS 953)、P13K/Akt抑制剂(例如哌立福辛(perifosine))、Akt抑制剂(例如GSK-2141795)、PKC抑制剂(例如恩扎妥林(enzastaurin))、FTI(例如Zarnestra™)、抗CD138(例如BT062)、Torcl/2特异性激酶抑制剂(例如INK128)、ER/UPR靶向剂(例如MKC-3946)、cFMS抑制剂(例如ARRY-382)、JAK1/2抑制剂(例如CYT387)、PARP抑制剂(例如奥拉帕尼和维利帕尼(veliparib)(ABT-888))和BCL-2拮抗剂。

[2855] 在一些实施方案中,抗癌剂选自甲基二氯乙基胺、喜树碱、异环磷酰胺、他莫昔芬、

雷洛昔芬、吉西他滨、Navelbine®、索拉非尼或前述的任何类似物或衍生物变体。

[2856] 在一些实施方案中,抗癌剂为HER2抑制剂。HER2抑制剂的非限制性实例包括单克隆抗体,例如曲妥珠单抗(Herceptin®)和帕妥珠单抗(pertuzumab)(Perjeta®);小分子酪氨酸激酶抑制剂,例如吉非替尼(Iressa®)、厄洛替尼(erlotinib)(Tarceva®)、皮利替尼(pilitinib)、CP-654577、CP-724714、卡奈替尼(canertinib)(CI 1033)、HKI-272、拉帕替尼(lapatinib)(GW-572016;Tykerb®)、PKI-166、AEE788、BMS-599626、HKI-357、BIBW 2992、ARRY-334543和JNJ-26483327。

[2857] 在一些实施方案中,抗癌剂为ALK抑制剂。ALK抑制剂的非限制性实例包括色瑞替尼(ceritinib)、TAE-684(NVP-TAE694)、PF02341066(克唑替尼(crizotinib)或1066)、阿来替尼(alectinib);布加替尼(brigatinib);恩曲替尼(entrectinib);恩沙替尼(ensartinib)(X-396);劳拉替尼(lorlatinib);ASP3026;CEP-37440;4SC-203;TL-398;PLB1003;TSR-011;CT-707;TPX-0005;和AP26113。ALK激酶抑制剂的额外实例阐述于WO05016894的实施例3至39中。

[2858] 在一些实施方案中,抗癌剂是受体酪氨酸激酶(RTK)/生长因子受体下游成员的抑制剂(例如SHP2抑制剂(例如SHP099、TNO155、RMC-4550、RMC-4630、JAB-3068、JAB-3312、RLY-1971、BBP-398、ERAS-601、PF-07284892、SH3809;还参见Wu等人,Curr Med Chem(2020)27:1;万维网doi.org/10.2174/1568011817666200928114851)、SOS1抑制剂(例如BI-1701963、BI-3406、SDR5、BAY-293、RMC-5845、MRTX0902)、Raf抑制剂、MEK抑制剂、ERK抑制剂、PI3K抑制剂、PTEN抑制剂、AKT抑制剂或mTOR抑制剂(例如mTORC1抑制剂或mTORC2抑制剂)。在一些实施方案中,抗癌剂为JAB-3312。

[2859] 在一些实施方案中,抗癌剂为SOS1抑制剂。在一些实施方案中,SOS1抑制剂选自WO 2022081912、WO 2022058344、WO 2022028506、WO 2022026465、WO 2022017339、WO 2022017519、WO 2021249519、WO 2021249575、WO 2021228028、WO 2021225982、WO 2021203768、WO 2021173524、WO 2021130731、WO 2021127429、WO 2021092115、WO 2021105960、WO 2021074227、WO 2020180768、WO 2020180770、WO 2020173935、WO 2020146470、WO 2019201848、WO 2019122129、WO 2018172250、WO 2018115380、CN 114456165、CN 114436976、CN 114380805、CN 113912608、CN 1138010114、CN 113200981和US20210338694中所公开的那些抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如立体异构体)、前药或互变异构体。

[2860] 在一些实施方案中,可与本公开的化合物组合的治疗剂是MAP激酶(MAPK)途径的抑制剂(或“MAPK抑制剂”)。MAPK抑制剂包括(但不限于)Cancers(Basel)2015年9月;7(3):1758-1784中所阐述的一种或多种MAPK抑制剂。例如,MAPK抑制剂可选自以下中的一者或多者:曲美替尼(trametinib)、比美替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、考比替尼(cobimetinib)、LErafAON(NeoPharm)、ISIS 5132;维罗非尼(vemurafenib)、匹马色替(pimasertib)、TAK733、RO4987655(CH4987655);CI-1040;PD-0325901;CH5126766;MAP855;AZD6244;瑞法替尼(refametinib)(RDEA 119/BAY 86-9766);GDC-0973/XL581;AZD8330(ARRY-424704/ARRY-704);RO5126766(Roche,阐述于PLoS One.2014年11月25日;9(11)中);和GSK1120212(或JTP-74057,阐述于Clin Cancer Res.2011年3月1日;17(5):989-

1000中)。MAPK抑制剂可为PLX8394、LXH254、GDC-5573或LY3009120。

[2861] 在一些实施方案中,抗癌剂是RAS-RAF-ERK或PI3K-AKT-TOR或PI3K-AKT信号通路的破坏剂或抑制剂。PI3K/AKT抑制剂可包括(但不限于)Cancers(Basel)2015年9月;7(3):1758-1784中所阐述的一种或多种PI3K/AKT抑制剂。例如,PI3K/AKT抑制剂可选自以下中的一者或多者:NVP-BEZ235;BGT226;XL765/SAR245409;SF1126;GDC-0980;PI-103;PF-04691502;PKI-587;GSK2126458。

[2862] 在一些实施方案中,抗癌剂为PD-1或PD-L1拮抗剂。

[2863] 在一些实施方案中,额外治疗剂包括ALK抑制剂、HER2抑制剂、EGFR抑制剂、IGF-1R抑制剂、MEK抑制剂、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、TOR抑制剂、MCL-1抑制剂、BCL-2抑制剂、SHP2抑制剂、蛋白酶体抑制剂和免疫疗法。在一些实施方案中,治疗剂可为泛RTK抑制剂,例如阿法替尼(afatinib)。

[2864] IGF-1R抑制剂包括林西替尼(linsitinib)或其药学上可接受的盐。

[2865] EGFR抑制剂包括(但不限于)小分子拮抗剂、抗体抑制剂或特异性反义核苷酸或siRNA。EGFR的可用抗体抑制剂包括西妥昔单抗(Erbitux®)、帕尼单抗(panitumumab)(Vectibix®)、扎鲁木单抗(zalutumumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)和马妥珠单抗(matuzumab)。其他基于抗体的EGFR抑制剂包括可部分或完全地阻断天然配体对EGFR的活化的任何抗EGFR抗体或抗体片段。基于抗体的EGFR抑制剂的非限制性实例包括Modjtahedi等人,Br.J.Cancer 1993,67:247-253;Teramoto等人,Cancer 1996,77:639-645;Goldstein等人,Clin.Cancer Res.1995,1:1311-1318;Huang等人,1999,Cancer Res.15:59(8):1935-40;和Yang等人,Cancer Res.1999,59:1236-1243中所阐述的那些EGFR抑制剂。EGFR抑制剂可为单克隆抗体Mab E7.6.3(Yang,1999,上文文献)或Mab C225(ATCC登录号HB-8508)或具有其结合特异性的抗体或抗体片段。

[2866] EGFR的小分子拮抗剂包括吉非替尼(Iressa®)、厄洛替尼(Tarceva®)和拉帕替尼(TykerB®)。例如,参见Yan等人,Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development,BioTechniques 2005,39(4):565-8;和Paez等人,EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy,Science 2004,304(5676):1497-500。在一些实施方案中,EGFR抑制剂为奥希替尼(osimertinib)(Tagrisso®)。小分子EGFR抑制剂的其他非限制性实例包括以下专利公开中所阐述的任何EGFR抑制剂,和此等EGFR抑制剂的所有药学上可接受的盐:EP 0520722;EP 0566226;WO96/33980;美国专利第5,747,498号;WO96/30347;EP 0787772;WO97/30034;WO97/30044;WO97/38994;WO97/49688;EP 837063;WO98/02434;WO97/38983;WO95/19774;WO95/19970;WO97/13771;WO98/02437;WO98/02438;WO97/32881;DE 19629652;WO98/33798;WO97/32880;WO97/32880;EP 682027;WO97/02266;WO97/27199;WO98/07726;WO97/34895;WO96/31510;WO98/14449;WO98/14450;WO98/14451;WO95/09847;WO97/19065;WO98/17662;美国专利第5,789,427号;美国专利第5,650,415号;美国专利第5,656,643号;WO99/35146;WO99/35132;WO99/07701;和WO92/20642。小分子EGFR抑制剂的额外非限制性实例包括Traxler等人,Exp.Opin.Ther.Patents 1998,8(12):1599-1625中所阐述的任何EGFR抑制剂。在一些实施方案中,EGFR抑制剂为ERBB抑制剂。在人类中,ERBB

家族含有HER1(EGFR、ERBB1)、HER2(NEU、ERBB2)、HER3(ERBB3)和HER(ERBB4)。

[2867] MEK抑制剂包括(但不限于)匹马色替、司美替尼、考比替尼(Cotellic®)、曲美替尼(Mekinist®)和比美替尼(Mektovi®)。在一些实施方案中,MEK抑制剂靶向MEK突变,所述突变是选自以下的I类MEK1突变:D67N;P124L;P124S;和L177V。在一些实施方案中,MEK突变是选自以下的II类MEK1突变:ΔE51-Q58;ΔF53-Q58;E203K;L177M;C121S;F53L;K57E;Q56P;和K57N。

[2868] PI3K抑制剂包括(但不限于)沃特曼宁(wortmannin);WO06/044453中所阐述的17-羟基沃特曼宁类似物;4-[2-(1H-吲唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]吗啉(也称为匹替利昔(pictilisib)或GDC-0941,并且阐述于WO09/036082和WO09/055730中);2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈(也称为BEZ 235或NVP-BEZ 235,并且阐述于WO06/122806中);(S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮(阐述于WO08/070740中);LY294002(2-(4-吗啉基)-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮(可从Axon Medchem获得);PI 103盐酸盐(3-[4-(4-吗啉基吡啶并-[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]苯酚盐酸盐(可从Axon Medchem获得);PIK 75(2-甲基-5-硝基-2-[(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基]-1-甲基酰肼-苯磺酸单盐酸盐)(可从Axon Medchem获得);PIK 90(N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氢-咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-烟碱酰胺(可从Axon Medchem获得);AS-252424(5-[1-[5-(4-氟-2-羟基-苯基)-呋喃-2-基]-甲-(Z)-亚基]-噻唑烷-2,4-二酮(可从Axon Medchem获得);TGX-221(7-甲基-2-(4-吗啉基)-9-[1-(苯基氨基)乙基]-4H-吡啶并-[1,2-a]嘧啶-4-酮(可从Axon Medchem获得);XL-765;和XL-147。其他PI3K抑制剂包括去甲氧基绿胶霉素(demethoxyviridin)、哌立福辛、CAL101、PX-866、BEZ235、SF1126、INK1117、IPI-145、BKM120、XL147、XL765、Palomid 529、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TGI 00-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907和AEZS-136。

[2869] AKT抑制剂包括(但不限于)Akt-1-1(抑制Aktl)(Barnett等人,Biochem.J.2005,385(Pt.2):399-408);Akt-1-1,2(抑制Akl和2)(Barnett等人,Biochem.J.2005,385(Pt.2):399-408);API-59CJ-Ome(例如Jin等人,Br.J.Cancer 2004,91:1808-12);1-H-咪唑并[4,5-c]吡啶基化合物(例如WO 05/011700);吲哚-3-甲醇和其衍生物(例如美国专利第6,656,963号;Sarkar和Li J Nutr.2004,134(12增刊):3493S-3498S);哌立福辛(例如干扰Akt膜定位;Dasmahapatra等人,Clin.Cancer Res.2004,10(15):5242-52);磷脂酰肌醇醚脂质类似物(例如Gills和Dennis Expert.Opin.Investig.Drugs 2004,13:787-97);和曲西立滨(triciribine)(TCN或API-2或NCI标识符:NSC 154020;Yang等人,Cancer Res.2004,64:4394-9)。

[2870] mTOR抑制剂包括(但不限于)ATP竞争性mTORC1/mTORC2抑制剂,例如PI-103、PP242、PP30;Torin 1;FKBP12增强剂;4H-1-苯并吡喃-4-酮衍生物;和雷帕霉素(rapamycin)(也称为西罗莫司)和其衍生物,包括:替西罗莫司(temsirolimus)(Torisel®);依维莫司(Afinitor®;WO94/09010);地磷莫司(也称为地伏莫司(deforolimus)或AP23573);雷帕霉素类似物(rapalogs),例如WO98/02441和WO01/14387中

所公开的雷帕霉素类似物,例如AP23464和AP23841;40-(2-羟乙基)雷帕霉素;40-[3-羟基(羟甲基)甲基丙酸酯]-雷帕霉素(也称为CC1779);40-表-(四唑基)-雷帕霉素(也称为ABT578);32-脱氧雷帕霉素;16-戊炔氧基-32(S)-二氢雷帕霉素;WO05/005434中所公开的衍生物;美国专利第5,258,389号、第5,118,677号、第5,118,678号、第5,100,883号、第5,151,413号、第5,120,842号和第5,256,790号中以及WO94/090101、WO92/05179、WO93/111130、WO94/02136、WO94/02485、WO95/14023、WO94/02136、WO95/16691、WO96/41807、WO96/41807和WO2018204416中所公开的衍生物;和含磷的雷帕霉素衍生物(例如WO05/016252)。在一些实施方案中,mTOR抑制剂是双重空间抑制剂(bisteric inhibitor)(例如,参见WO2018204416、WO2019212990和WO2019212991),例如RMC-5552,或其立体异构体、互变异构体或氧杂环庚烷异构体,或前述任一者的药学上可接受的盐。

[2871] 可与本公开的化合物组合使用的BRAF抑制剂包括例如维罗非尼、达拉非尼(dabrafenib)和康奈非尼(encorafenib)。BRAF可包括3类BRAF突变。在一些实施方案中,所述3类BRAF突变选自人类BRAF中以下氨基酸取代中的一者或多者:D287H;P367R;V459L;G466V;G466E;G466A;S467L;G469E;N581S;N581I;D594N;D594G;D594A;D594H;F595L;G596D;G596R和A762E。

[2872] MCL-1抑制剂包括(但不限于)AMG-176、MIK665和S63845。骨髓细胞白血病-1(MCL-1)蛋白质是B细胞淋巴瘤-2(BCL-2)蛋白质家族的关键抗凋亡成员之一。MCL-1的过表达与肿瘤进展以及对不仅传统化学疗法而且包括例如ABT-263的BCL-2抑制剂在内的靶向治疗剂的抗性密切相关。

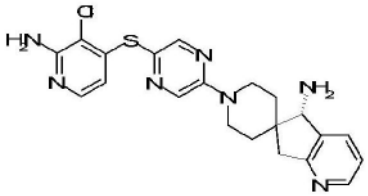
[2873] 在一些实施方案中,额外治疗剂为SHP2抑制剂。SHP2是由PTPN11基因编码的非受体蛋白质酪氨酸磷酸酶,其促成多种细胞功能,包括增殖、分化、细胞周期维持和迁移。SHP2具有两个N末端Src同源2结构域(N-SH2和C-SH2)、一个催化结构域(PTP)和一个C末端尾。所述两个SH2结构域控制SHP2的亚细胞定位和功能调控。所述分子以通过涉及来自N-SH2和PTP结构域的残基的结合网络稳定的无活性、自我抑制性构象存在。利用例如经由受体酪氨酸激酶(RTK)起作用的细胞因子或生长因子进行刺激导致催化位点暴露,这引起SHP2的酶活化。

[2874] SHP2参与经由RAS-促分裂原活化的蛋白质激酶(MAPK)、即JAK-STAT或磷酸肌醇3-激酶-AKT途径进行的信号传导。已在以下中鉴定出PTPN11基因中并且随后SHP2中的突变:若干人类发育病,例如努南综合征(Noonan Syndrome)和莱帕德综合征(Leopard Syndrome),以及人类癌症,例如青少年型骨髓单核细胞性白血病、神经母细胞瘤、黑素瘤、急性髓系白血病以及乳腺癌、肺癌和结肠癌。这些突变中有一些使SHP2的自抑制性构象不稳定并且促进SHP2的自活化或增强的生长因子驱动型活化。因此,SHP2代表开发用于治疗包括癌症在内的各种疾病的新颖疗法的特别值得关注的靶标。已显示,SHP2抑制剂(例如RMC-4550或SHP099)与RAS通路抑制剂(例如MEK抑制剂)的组合在体外抑制多种癌细胞系(例如胰腺癌、肺癌、卵巢癌和乳腺癌)的增殖。因此,涉及SHP2抑制剂与RAS通路抑制剂的组合疗法可为用于预防众多种恶性病中的肿瘤抗性的一般策略。

[2875] 本领域中已知的此等SHP2抑制剂的非限制性实例包括:Chen等人,Mol Pharmacol.2006,70,562;Sarver等人,J.Med.Chem.2017,62,1793;Xie等人,J.Med.Chem.2017,60,113734;和Igbe等人,Oncotarget,2017,8,113734;Wu等人,Curr Med

Chem(2020)27:1;万维网doi.org/10.2174/1568011817666200928114851;和专利公开:WO 2022089406、WO 2022089389、WO 2022063190、WO 2022043685、WO 2022042331、WO 2022033430、WO 2022033430、WO 2022017444、WO 2022007869、WO 2021259077、WO 2021249449、WO 2021249057、WO 2021244659、WO 2021218755、WO 2021281752、WO 2021197542、WO 2021176072、WO 2021149817、WO 2021148010、WO 2021147879、WO 2021143823、WO 2021143701、WO 2021143680、WO 2021121397、WO 2021119525、WO 2021115286、WO 2021110796、WO 2021088945、WO 2021073439、WO 2021061706、WO 2021061515、WO 2021043077、WO 2021033153、WO 2021028362、WO 2021033153、WO 2021028362、WO 2021018287、WO 2020259679、WO 2020249079、WO 2020210384、WO 2020201991、WO 2020181283、WO 2020177653、WO 2020165734、WO 2020165733、WO 2020165732、WO 2020156243、WO 2020156242、WO 2020108590、WO 2020104635、WO 2020094104、WO 2020094018、WO 2020081848、WO 2020073949、WO 2020073945、WO 2020072656、WO 2020065453、WO 2020065452、WO 2020063760、WO 2020061103、WO 2020061101、WO 2020033828、WO 2020033286、WO 2020022323、WO 2019233810、WO 2019213318、WO 2019183367、WO 2019183364、WO 2019182960、WO 2019167000、WO 2019165073、WO 2019158019、WO 2019152454、WO 2019051469、WO 2019051084、WO 2018218133、WO 2018172984、WO 2018160731、WO 2018136265、WO 2018136264、WO 2018130928、WO 2018129402、WO 2018081091、WO 2018057884、WO 2018013597、WO 2017216706、WO 2017211303、WO 2017210134、WO 2017156397、WO 2017100279、WO 2017079723、WO 2017078499、WO 2016203406、WO 2016203405、WO 2016203404、WO 2016196591、WO 2016191328、WO 2015107495、WO 2015107494、WO 2015107493、WO 2014176488、WO 2014113584、US20210085677、US10858359、US10934302、US10954243、US10988466、US11001561、US11033547、US11034705、US11044675、CN 114213417、CN 114163457、CN 113896710、CN 113248521、CN 113248449、CN 113135924、CN 113024508、CN 112920131、CN 112823796、CN 112402385、CN 111848599、CN 111704611、CN 111265529和CN 108113848,其各自通过引用并入本文。

[2876] 在一些实施方案中,SHP2抑制剂结合于活性位点。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是混合型不可逆抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂结合别构位点,例如非共价别构抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是共价SHP2抑制剂,例如靶向位于磷酸酶活性位点外的半胱氨酸残基(C333)的抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是可逆抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是不可逆抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是SHP099。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是TNO155或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如立体异构体)、前药或互变异构体。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是RMC-4550或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如立体异构体)、前药或互变异构体。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是RMC-4630或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如立体异构体)、前药或互变异构体。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是JAB-3068或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如立体异构体)、前药或互变异构体。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是JAB-3312。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是以下化合物

[2877] 

[2878] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如立体异构体)、前药或互变异构体。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是RLY-1971或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如立体异构体)、前药或互变异构体。

[2879] 在一些实施方案中,SHP2抑制剂是ERAS-601或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如立体异构体)、前药或互变异构体。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是BBP-398或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如立体异构体)、前药或互变异构体。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是SH3809。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是PF-07284892或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如立体异构体)、前药或互变异构体。

[2880] 在一些实施方案中,额外治疗剂选自由以下组成的组:MEK抑制剂、HER2抑制剂、SHP2抑制剂、CDK4/6抑制剂、mTOR抑制剂、SOS1抑制剂和PD-L1抑制剂。在一些实施方案中,额外治疗剂选自由以下组成的组:MEK抑制剂、SHP2抑制剂和PD-L1抑制剂。例如,参见Hallin等人,Cancer Discovery,DOI:10.1158/2159-8290(2019年10月28日)和Canon等人,Nature,575:217(2019)。在一些实施方案中,本公开的RAS抑制剂与MEK抑制剂和SOS1抑制剂组合使用。在一些实施方案中,本公开的RAS抑制剂与PDL-1抑制剂和SOS1抑制剂组合使用。在一些实施方案中,本公开的RAS抑制剂与PDL-1抑制剂和SHP2抑制剂组合使用。在一些实施方案中,本公开的RAS抑制剂与MEK抑制剂和SHP2抑制剂组合使用。在一些实施方案中,癌症为结肠直肠癌,并且治疗包括施用本公开的RAS抑制剂与第二治疗剂或第三治疗剂的组合。

[2881] 蛋白酶体抑制剂包括(但不限于)卡非佐米(Kyprolis®)、硼替佐米(Velcade®)和奥普佐米(oprozomib)。

[2882] 免疫疗法包括(但不限于)单克隆抗体、免疫调节性酰亚胺(IMiD)、GITR激动剂、遗传工程化T细胞(例如CAR-T细胞)、双特异性抗体(例如BiTE)以及抗PD-1剂、抗PDL-1剂、抗CTLA4剂、抗LAG1剂和抗OX40剂)。

[2883] 免疫调节剂(IMiD)是一类含有酰亚胺基的免疫调节药物(调节免疫反应的药物)。IMiD类药物包括沙利度胺(thalidomide)和其类似物(来那度胺(lenalidomide)、泊马度胺(pomalidomide)和阿普司特(apremilast))。

[2884] 示例性抗PD-1抗体和其使用方法阐述于Goldberg等人,Blood2007,110(1):186-192;Thompson等人,Clin.Cancer Res.2007,13(6):1757-1761;和WO06/121168A1)中,并且在本文别处还有阐述。

[2885] GITR激动剂包括(但不限于)GITR融合蛋白和抗GITR抗体(例如二价抗GITR抗体),例如美国专利第6,111,090号、美国专利第8,586,023号、WO2010/003118和WO2011/090754中所阐述的GITR融合蛋白;或例如美国专利第7,025,962号、EP 1947183、美国专利第7,812,135号、美国专利第8,388,967号、美国专利第8,591,886号、美国专利第7,618,632号、EP 1866339以及WO2011/028683、WO2013/039954、WO05/007190、WO07/133822、WO05/

055808、WO99/40196、WO01/03720、WO99/20758、WO06/083289、WO05/115451和WO2011/051726中所阐述的抗GITR抗体。

[2886] 可与本公开的化合物组合使用的治疗剂的另一实例是抗血管生成剂。抗血管生成剂包括(但不限于)体外合成制备的化学组合物、抗体、抗原结合区、放射性核素以及其组合和缀合物。抗血管生成剂可为激动剂、拮抗剂、别构调节剂、毒素,或更通常地,可用于抑制或刺激其靶标(例如受体或酶活化或抑制),并由此促进细胞死亡或使细胞生长停滞。在一些实施方案中,所述一种或多种额外疗法包括抗血管生成剂。

[2887] 抗血管生成剂可为MMP-2(基质金属蛋白酶2)抑制剂、MMP-9(基质金属蛋白酶9)抑制剂和COX-II(环加氧酶11)抑制剂。抗血管生成剂的非限制性实例包括雷帕霉素、替西罗莫司(CCI-779)、依维莫司(RAD001)、索拉非尼、舒尼替尼(sunitinib)和贝伐珠单抗(bevacizumab)。可用COX-II抑制剂的实例包括阿来昔布(alecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)和罗非昔布(rofecoxib)。可用基质金属蛋白酶抑制剂的实例阐述于WO96/33172、WO96/27583、WO98/07697、WO98/03516、WO98/34918、WO98/34915、WO98/33768、WO98/30566、WO90/05719、WO99/52910、WO99/52889、WO99/29667、WO99007675、EP0606046、EP0780386、EP1786785、EP1181017、EP0818442、EP1004578和US20090012085以及美国专利第5,863,949号和第5,861,510号中。优选的MMP-2和MMP-9抑制剂是具有极低或不具有MMP-1抑制活性的那些抑制剂。更优选的是相对于其他基质金属蛋白酶(即,MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12和MMP-13)选择性地抑制MMP-2或AMP-9的那些抑制剂。MMP抑制剂的一些具体实例为AG-3340、RO 32-3555和RS13-0830。

[2888] 其他示例性抗血管生成剂包括KDR(激酶结构域受体)抑制剂(例如特异性结合至激酶结构域受体的抗体和抗原结合区)、抗VEGF剂(例如特异性结合VEGF的抗体或抗原结合区(例如贝伐珠单抗)或可溶性VEGF受体或其配体结合区),例如VEGF-TRAP™,和抗VEGF受体剂(例如特异性结合至VEGF受体的抗体或抗原结合区)、EGFR抑制剂(例如特异性结合至EGFR的抗体或抗原结合区),例如Vectibix®(帕尼单抗)、厄洛替尼(Tarceva®)、抗Ang1剂和抗Ang2剂(例如特异性结合至Ang1和Ang2或其受体(例如Tie2/Tek)的抗体或抗原结合区),和抗Tie2激酶抑制剂(例如特异性结合至Tie2激酶的抗体或抗原结合区)。其他抗血管生成剂包括坎帕斯(Campath)、IL-8、B-FGF、Tek拮抗剂(US2003/0162712;US6,413,932)、抗TWEAK剂(例如特异性结合抗体或抗原结合区,或可溶性TWEAK受体拮抗剂;参见US6,727,225)、拮抗整合素与其配体的结合的ADAM解整合素结构域(US2002/0042368)、特异性结合的抗eph受体或抗蝶素抗体或抗原结合区(美国专利第5,981,245号、第5,728,813号、第5,969,110号、第6,596,852号、第6,232,447号、第6,057,124号和其专利家族成员),和抗PDGF-BB拮抗剂(例如特异性结合抗体或抗原结合区),以及特异性结合至PDGF-BB配体的抗体或抗原结合区,和PDGFR激酶抑制剂(例如特异性结合至PDGFR激酶的抗体或抗原结合区)。额外抗血管生成剂包括:SD-7784(Pfizer,USA);西仑吉肽(cilengitide)(Merck KGaA,Germany,EPO 0770622);哌加他尼八钠(pegaptanib octasodium)(Gilead Sciences,USA);阿法他汀(Alphastatin)(BioActa,UK);M-PGA(Celgene,USA,US 5712291);伊洛马司他(ilomastat)(Arriva,USA,US5892112);恩沙尼(emaxanib)(Pfizer,USA,US 5792783);瓦他拉尼(vatalanib)(Novartis,Switzerland);2-甲氧基雌二醇(EntreMed,USA);TLC ELL-12(Elan,Ireland);乙酸阿奈可他(anecortave acetate)

(Alcon,USA);α-D148 Mab(Amgen,USA);CEP-7055(Cephalon,USA);抗Vn Mab(Crucell,Netherlands)、DAC抗血管生成剂(ConjuChem,Canada);安格西丁(Angiocidin)(InKine Pharmaceutical,USA);KM-2550(Kyowa Hakko,Japan);SU-0879(Pfizer,USA);CGP-79787(Novartis,Switzerland,EP 0970070);ARGENT技术(Ariad,USA);YIGSR-Stealth(Johnson&Johnson,USA);纤维蛋白原-E片段(BioActa,UK);血管形成抑制剂(Trigen,UK);TBC-1635(EncysivePharmaceuticals,USA);SC-236(Pfizer,USA);ABT-567(Abbott,USA);米塔斯他汀(Metastatin)(EntreMed,USA);丝抑蛋白(maspin)(Sosei,Japan);2-甲氧基雌二醇(Oncology Sciences Corporation,USA);ER-68203-00(IV AX,USA);BeneFin(Lane Labs,USA);Tz-93(Tsumura,Japan);TAN-1120(Takeda,Japan);FR-111142(Fujisawa,Japan,JP 02233610);血小板因子4(RepliGen,USA,EP 407122);血管内皮生长因子拮抗剂(Borean,Denmark);贝伐珠单抗(pINN)(Genentech,USA);血管生成抑制剂(SUGEN,USA);XL 784(Exelixis,USA);XL 647(Exelixis,USA);第二代α5β3整合素MAb(Applied Molecular Evolution,USA和Medlmmune,USA);盐酸恩扎妥林(enzastaurin hydrochloride)(Lilly,USA);CEP 7055(Cephalon,USA和Sanofi-Synthelabo,France);BC 1(Genoa Institute of Cancer Research,Italy);rBPI 21和BPI源性抗血管生成剂(XOMA,USA);PI 88(Progen,Australia);西仑吉肽(Merck KGaA,German;Munich Technical University,Germany,Scripps Clinic and Research Foundation,USA);AVE 8062(Ajinomoto,Japan);AS1404(Cancer Research Laboratory,New Zealand);SG 292,(Telios,USA);内皮抑素(Endostatin)(Boston Childrens Hospital,USA);ATN 161(Attenuon,USA);2-甲氧基雌二醇(Boston Childrens Hospital,USA);ZD 6474(AstraZeneca,UK);ZD 6126(Angiogene Pharmaceuticals,UK);PPI 2458(Praecis,USA);AZD 9935(AstraZeneca,UK);AZD 2171,(AstraZeneca,UK);瓦他拉尼(pINN)(Novartis,Switzerland和Schering AG,Germany);组织因子途径抑制剂(EntreMed,USA);哌加他尼(Pinn)(Gilead Sciences,USA);束骨姜黄醇(xanthorrhizol)(Yonsei University,South Korea);基于基因的VEGF-2疫苗(Scripps Clinic and Research Foundation,USA);SPV5.2,(Supratek,Canada);SDX 103(University of California,San Diego,USA);PX 478(ProlX,USA);METASTATIN(EntreMed,USA);肌钙蛋白I(Harvard University,USA);SU 6668(SUGEN,USA);OXI 4503(OXiGENE,USA);o-胍(Dimensional Pharmaceuticals,USA);莫妥拉明C(motuporamine C)(British Columbia University,Canada);CDP 791(Celltech Group,UK);阿替莫德(atiprimod)(pINN)(GlaxoSmithKline,UK);E 7820(Eisai,Japan);CYC 381(Harvard University,USA);AE 941(Aeterna,Canada);血管生成疫苗(EntreMed,USA);尿激酶纤维蛋白溶酶原活化物抑制剂(Dendreon,USA);奥谷法奈(oglufanide)(pINN)(Melmotte,USA);HIF-1α抑制剂(Xenova,UK);CEP 5214(Cephalon,USA);BAY RES2622(Bayer,Germany);安古西丁(InKine,USA);A6(Angstrom,USA);KR 31372(Korea Research Institute of Chemical Technology,South Korea);GW 2286(GlaxoSmithKline,UK);EHT 0101(ExonHit,France);CP 868596(Pfizer,USA);CP 564959(OSI,USA);CP 547632(Pfizer,USA);786034(GlaxoSmithKline,UK);KRN 633(Kirin Brewery,Japan);药物递送系统,眼内2-甲氧基雌二醇;安格尼斯(anginex)(Maastricht University,Netherlands,和Minnesota University,USA);ABT 510(Abbott,USA);AAL 993(Novartis,

Switzerland);VEGI(ProteomTech,USA);肿瘤坏死因子-α抑制剂;SU 11248(Pfizer,USA和SUGEN USA);ABT 518(Abbott,USA);YH16(Yantai Rongchang,China);S-3APG(Boston Childrens Hospital,USA和EntreMed,USA);MAb,KDR(ImClone Systems,USA);MAb,α5β(Protein Design,USA);KDR激酶抑制剂(Celltech Group,UK和Johnson&Johnson,USA);GFB 116(South Florida University,USA和Yale University,USA);CS 706(Sankyo,Japan);考布他汀(combretastatin)A4前药(Arizona State University,USA);软骨素酶AC(IBEX,Canada);BAY RES2690(Bayer,Germany);AGM 1470(Harvard University,USA,Takeda,Japan,和TAP,USA);AG 13925(Agouron,USA);四硫钼酸盐(University of Michigan,USA);GCS100(Wayne State University,USA);CV 247(Ivy Medical,UK);CKD 732(Chong Kun Dang,South Korea);伊索拉定(irsogladine)(NipponShinyaku,Japan);RG 13577(Aventis,France);WX 360(Wilex,Germany);角鲨胺(Genaera,USA);RPI 4610(Sirna,USA);肝素酶抑制剂(InSight,Israel);KL 3106(Kolon,South Korea);和厚朴酚(Honokiol)(Emory University,USA);ZK CDK(Schering AG,Germany);ZK Angio(Schering AG,Germany);ZK 229561(Novartis,Switzerland,和Schering AG,Germany);XMP 300(XOMA,USA);VGA 1102(Taisho,Japan);VE-钙粘蛋白-2拮抗剂(ImClone Systems,USA);血管抑制因子(Vasostatin)(National Institutes of Health,USA);Flk-1(ImClone Systems,USA);TZ 93(Tsumura,Japan);TumStatin(Beth Israel Hospital,USA);截短的可溶性FLT 1(血管内皮生长因子受体1)(Merck&Co,USA);Tie-2配体(Regeneron,USA);和凝血栓蛋白1抑制剂(Allegheny Health,Education and Research Foundation,USA)。

[2889] 可与本公开的化合物组合使用的治疗剂的其他实例包括特异性结合并抑制生长因子活性的剂(例如抗体、抗原结合区或可溶性受体),例如肝细胞生长因子(HGF,也称为离散因子(Scatter Factor))的拮抗剂,以及特异性结合受体c-Met的抗体或抗原结合区。

[2890] 可与本公开的化合物组合使用的治疗剂的另一实例是自噬抑制剂。自噬抑制剂包括(但不限于)氯喹、3-甲基腺嘌呤、羟基氯喹(Plaquenil™)、巴佛洛霉素A1(bafilomycin A1)、5-氨基-4-咪唑甲酰胺核糖苷(AICAR)、软海绵酸、抑制2A型或1型蛋白质磷酸酶的自噬抑制性藻毒素、cAMP类似物和升高cAMP水平的药物,例如腺苷、LY204002、N6-巯基嘌呤核糖苷和长春新碱。另外,还可使用抑制蛋白质、包括(但不限于)ATG5(参与自噬)的表达的反义RNA或siRNA。在一些实施方案中,所述一种或多种额外疗法包括自噬抑制剂。

[2891] 可与本公开的化合物组合使用的治疗剂的另一实例是抗赘瘤剂。在一些实施方案中,所述一种或多种额外疗法包括抗赘瘤剂。抗赘瘤剂的非限制性实例包括乙酰吗喃(acemannan)、阿柔比星(aclarubicin)、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿曲诺英(alitretinoin)、六甲蜜胺、阿米福汀(amifostine)、氨柔比星(amrubicin)、安吖啶(amsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、阿那曲唑(anastrozole)、安塞尔(ancer)、安塞司亭(ancestim)、阿格拉宾(arglabin)、三氧化砷、BAM-002(Novelos)、贝沙罗汀(bexarotene)、比卡鲁胺、溴尿苷(broxuridine)、卡培他滨、西莫白介素(celmoleukin)、西曲瑞克(cetrorelix)、克拉屈滨(cladribine)、克霉唑(clotrimazole)、阿糖胞苷烷磷酯(cytarabine ocfosfate)、DA 3030(Dong-A)、达克珠单抗(daclizumab)、地尼白介素(denileukin diftitox)、地洛瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、地

拉齐普(dilazep)、多西他赛、多可沙诺(docosanol)、度骨化醇(doxercalciferol)、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、多柔比星(doxorubicin)、溴麦角环肽(bromocriptine)、卡莫司汀、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、HIT双氯芬酸、干扰素α、道诺霉素、多柔比星、维A酸(tretinoin)、依地福新(edelfosine)、依决洛单抗(edrecolomab)、依氟鸟氨酸(eflornithine)、乙嘧替氟(emitefur)、表柔比星(epirubicin)、贝他依伯汀(epoetin beta)、磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)、依西美坦(exemestane)、依昔舒林(exisulind)、法屈唑(fadrozole)、非格司亭(filgrastim)、非那雄胺(finasteride)、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、福美坦(formestane)、福莫司汀(fotemustine)、硝酸镓、吉西他滨、吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab zogamicin)、吉美拉西(gimeracil)/奥特拉西(oteracil)/替加氟(tegafur)组合、克拉卡品(glycopine)、戈舍瑞林、庚铂(heptaplatin)、人绒毛膜促性腺素、人胎儿甲胎蛋白、伊班膦酸(ibandronic acid)、伊达比星(idarubicin)、咪喹莫特(imiquimod)、干扰素α、天然干扰素α、干扰素α-2、干扰素α-2a、干扰素α-2b、干扰素α-N1、干扰素α-n3、复合干扰素-1、天然干扰素α、干扰素β、干扰素β-1a、干扰素β-1b、干扰素γ、天然干扰素γ-1a、干扰素γ-1b)、白介素-1β、碘苄胍(iobenguane)、伊立替康、伊索拉定(irsogladine)、兰瑞肽(lanreotide)、LC 9018(Yakult)、来氟米特(leflunomide)、来格司亭(lenograstim)、硫酸香菇多糖(lentinan sulfate)、来曲唑、白血球α干扰素、柳培林、左旋咪唑(levamisole)+氟尿嘧啶、利阿唑(liarozole)、洛铂(lobaplatin)、氯尼达明(lonidamine)、洛伐他汀(lovastatin)、马索罗酚(masoprocol)、美拉胂醇(melarsoprol)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、米非司酮(mifepristone)、米替福新(miltefosine)、米立司亭(mirimostim)、错配双链RNA、米托胍腙、二溴卫矛醇、米托蒽醌、莫拉司亭(molgramostim)、那法瑞林(nafarelin)、纳洛酮(naloxone)+喷他佐辛(pentazocine)、那托司亭(nartograstim)、奈达铂、尼鲁胺、诺司卡品(noscapine)、新颖促红血球生成蛋白、NSC 631570奥曲肽(octreotide)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、奥沙特隆(osaterone)、奥沙利铂、太平洋紫杉醇、帕米膦酸(pamidronic acid)、培门冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇干扰素α-2b、戊聚糖聚硫酸钠(pentosan polysulfate sodium)、喷司他丁、毕西巴尼(picibanil)、比柔比星、兔抗胸腺细胞多株抗体、聚乙二醇干扰素α-2a、卟吩姆钠(porfimer sodium)、雷洛昔芬(raloxifene)、雷替曲赛(raltitrexed)、拉斯地蒙特(rasburiembodiment)、羟乙膦酸铼Re 186、RII异维A酰胺(retinamide)、利妥昔单抗(rituximab)、罗莫肽(romurtide)、来昔决南钐(153Sm)(samarium lexidronam)、沙格司亭(sargramostim)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、索纳明(sonermin)、氯化锶-89、舒拉明(suramin)、他索那明(tasonermin)、他扎罗汀(tazarotene)、替加氟、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、四氯十氧化物(tetrachlorodecaoxide)、沙利度胺、胸腺法新(thymalfasin)、促甲状腺素α(thyrotropin alfa)、托泊替康、托瑞米芬(toremifene)、托西莫单抗-碘131(tositumomab-iodine 131)、曲妥珠单抗、曲奥舒凡(treosulfan)、维A酸、曲洛司坦(trilostane)、三甲曲沙、曲普瑞林(triptorelin)、天然肿瘤坏死因子α、乌苯美司、膀胱癌疫苗、丸山疫苗(Maruyama vaccine)、黑素瘤溶解产物疫苗、戊柔比星(valrubicin)、维替泊芬(verteporfin)、长春瑞滨、维鲁利秦(virulizin)、净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)或唑来膦酸;阿倍瑞克(abarelix);AE 941(Aeterna)、氨莫司汀

(ambamustine)、反义寡核苷酸、bcl-2(Genta)、APC 8015(Dendreon)、地西他滨(decitabine)、去氨基格鲁米特(dexaminoglutethimide)、地吖醌(diaziquone)、EL 532(Elan)、EM 800(Endorecherche)、恩尿嘧啶(eniluracil)、依他硝唑(etanidazole)、芬维A胺(fenretinide)、非格司亭(filgrastim)SD01(Amgen)、氟维司群(fulvestrant)、加洛他滨(galocitabine)、胃泌素17免疫原、HLA-B7基因疗法(Vical)、颗粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor)、组胺二盐酸盐、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、伊洛马司他(ilomastat)、IM 862(Cytran)、白介素-2、伊普昔芬(iproxifene)、LDI 200(Milkhaus)、勒瑞斯亭(leridistim)、林妥珠单抗(lintuzumab)、CA 125MAb(Biomira)、癌症MAb(Japan Pharmaceutical Development)、HER-2和Fc MAb(Medarex)、独特型105AD7 MAb(CRC Technology)、独特型CEA MAb(Trilex)、LYM-1-碘131MAb(Techni clone)、多形性上皮粘蛋白-钇90MAb(Antisoma)、马立马斯他(marimastat)、美诺立尔(menogaril)、米妥莫单抗(mitumomab)、莫特沙芬钆(motexafin gadolinium)、MX 6(Galderma)、奈拉滨(nelarabine)、诺拉曲塞(nolatrexed)、P 30蛋白、培维索孟(pegvisomant)、培美曲塞(pemetrexed)、泊非霉素(porfiromycin)、普啉司他(prinomastat)、RL 0903(Shire)、鲁比特康(rubitecan)、赛特铂(satraplatin)、苯乙酸钠、斯帕福斯酸(sparfosic acid)、SRL 172(SR Pharma)、SU 5416(SUGEN)、TA 077(Tanabe)、四硫代钼酸盐、塞班斯汀(thaliblastine)、血小板生成素、锡乙基初红紫素(tin ethyletiopurpurin)、替拉扎明(tirapazamine)、癌症疫苗(Biomira)、黑素瘤疫苗(New York University)、黑素瘤疫苗(Sloan Kettering Institute)、黑素瘤肿瘤溶解产物疫苗(New York Medical College)、病毒黑素瘤细胞溶解产物疫苗(Royal Newcastle Hospital)或戊司泊达(valspodar)。

[2892] 可与本公开的化合物组合使用的治疗剂的额外实例包括伊匹单抗(Yervoy®);曲美木单抗;加利昔单抗(galiximab);纳武单抗(nivolumab),也称为BMS-936558(Opdivo®);派姆单抗(Keytruda®);阿维鲁单抗(Bavencio®);AMP224;BMS-936559;MPDL3280A,也称为RG7446;MEDI-570;AMG557;MGA271;IMP321;BMS-663513;PF-05082566;CDX-1127;抗OX40(Providence Health Services);huMAbOX40L;阿特昔普(atacicept);CP-870893;鲁卡木单抗(lucatumumab);达西珠单抗(dacetuzumab);莫罗单抗(muromonab)-CD3;易普木单抗(ipilumumab);MEDI4736(Imfinzi®);MSB0010718C;AMP224;阿达木单抗(adalimumab)(Humira®);阿多-曲妥珠单抗美坦新(ado-trastuzumab emtansine)(Kadcyla®);阿柏西普(aflibercept)(Eylea®);阿仑单抗(Campath®);巴利昔单抗(basiliximab)(Simulect®);贝利木单抗(belimumab)(Benlysta®);巴利昔单抗(Simulect®);贝利木单抗(Benlysta®);维布妥昔单抗(brentuximab vedotin)(Adcetris®);卡那津单抗(canakinumab)(Ilaris®);聚乙二醇化赛妥珠单抗(certolizumab pegol)(Cimzia®);达克珠单抗(Zenapax®);达雷木单抗(daratumumab)(Darzalex®);地诺单抗(denosumab)(Prolia®);依库珠单抗(eculizumab)(Soliris®);依法利珠单抗(efalizumab)(Raptiva®);吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab

ozogamicin)(Mylotarg®);戈利木单抗(golimumab)(Simponi®);替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)(Zevalin®);英夫利昔单抗(infliximab)(Remicade®);莫维珠单抗(motavizumab)(Numax®);那他珠单抗(natalizumab)(Tysabri®);奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)(Gazyva®);奥法木单抗(ofatumumab)(Arzerra®);奥马珠单抗(omalizumab)(Xolair®);帕利珠单抗(palivizumab)(Synagis®);帕妥珠单抗(pertuzumab)(Perjeta®);帕妥珠单抗(Perjeta®);兰尼单抗(ranibizumab)Lucentis®);瑞西巴库单抗(raxibacumab)(Abthrax®);托珠单抗(tocilizumab)(Actemra®);托西莫单抗(tositumomab);托西莫单抗-i-131;托西莫单抗和托西莫单抗-i-131(Bexxar®);优特克单抗(ustekinumab)(Stelara®);AMG 102;AMG 386;AMG 479;AMG 655;AMG 706;AMG 745;和AMG 951。

[2893] 取决于所治疗的疾患,本文所阐述的化合物可与本文所公开的剂或其他适宜剂组合使用。因此,在一些实施方案中,本公开的一种或多种化合物将与如本文所阐述的其他疗法共施用。当用于组合疗法中时,本文所阐述的化合物可与第二剂同时或分开施用。此组合施用可包括以同一剂型同时施用两种剂、以单独剂型同时施用和分开施用。也就是说,本文所阐述的化合物和本文所阐述的任何剂可一起配制成同一剂型并同时施用。或者,本公开的化合物和本文所阐述的任何疗法可同时施用,其中两种剂是存在于单独制剂中。在另一替代方案中,本公开的化合物可先施用并且随后施用本文所阐述的任何疗法,或反之亦然。在分开施用方案的一些实施方案中,本公开的化合物和本文所阐述的任何疗法是间隔数分钟或间隔数小时或间隔数天施用。

[2894] 在本文所阐述的任何方法的一些实施方案中,第一疗法(例如本公开的化合物)和一种或多种额外疗法是同时施用或以任一次序依序地施用。第一治疗剂可在施用所述一种或多种额外疗法之前或之后立即、至多1小时、至多2小时、至多3小时、至多4小时、至多5小时、至多6小时、至多7小时、至多8小时、至多9小时、至多10小时、至多11小时、至多12小时、至多13小时、14小时、至多16小时、至多17小时、至多18小时、至多19小时、至多20小时、至多21小时、至多22小时、至多23小时、至多24小时或至多1-7天、1-14天、1-21天或1-30天施用。

[2895] 本公开还提供了试剂盒,其包括(a)包括本文所阐述的剂(例如本公开的一种或多种化合物)的药物组合物,和(b)带有关于执行本文所阐述的任何方法的说明的包装插页。在一些实施方案中,试剂盒包括(a)包括本文所阐述的剂(例如本公开的一种或多种化合物)的药物组合物、(b)一种或多种额外疗法(例如非药物治疗或治疗剂)和(c)带有关于执行本文所阐述的任何方法的说明的包装插页。

[2896] 由于本公开的一个方面考虑用可分开施用的药学活性化合物的组合治疗疾病或其相关症状,因此本公开进一步涉及以试剂盒形式组合单独的药物组合物。试剂盒可包括两种单独的药物组合物:本公开的化合物以及一种或多种额外疗法。试剂盒可包括用于容纳单独组合物的容器,例如分装瓶或分装箔包装。容器的额外实例包括注射器、盒和袋。在一些实施方案中,试剂盒可包括单独组分的使用说明。当单独组分优选地以不同剂型施用(例如口服和肠胃外施用)、当以不同剂量间隔施用时,或当开处健康照护人员期望调定组合中的个别组分时,试剂盒形式是特别有利的。

[2897] 实施例

[2898] 本公开通过以下实施例和合成实施例进一步说明,所述实施例不应解释为将本公开的范围或精神限制于本文所阐述的具体程序。应理解,提供实施例以说明某些实施方案并且不旨在由此限制本公开的范围。应进一步理解,可在不偏离本公开的精神或所附权利要求的范围的情形下,采用本领域技术人员可想到的各种其他实施方案、其修改形式和等同形式。

[2899] 实施例1.化合物AA是本文所公开的$KRAS^{G12C}$(ON)抑制剂,其针对赋予对$KRAS^{G12C}$(OFF)抑制剂MRTX849和AMG 510的抗性的第二位点突变具有活性

[2900] 图1是热图,其表示在不同的RAS抑制剂存在下关于各种KRAS突变的细胞RAS/RAF破坏测定结果。已在用AMG 510(例如Y96C、Y96D、H95D、H95Q、H95R、R68S)治疗的患者中观察到某些突变(Tanaka等人,Clinical acquired resistance to KRASG12C inhibition through a novel KRAS switch-II pocket mutation and polyclonal alterations converging on RAS-MAPK reactivation,Cancer Discovery,2021年4月6日.DOI:10.1158/2159-8290.CD-21-0365;Awad等人,Mechanisms of acquired resistance to $KRAS^{G12C}$ inhibition in cancer,2021年AACR年会,2021年4月10日)。

[2901] 将表达带纳米荧光素酶标签的突变型KRAS4B和带卤素标签的RAF1(残基51-149)的质粒共转染至U2OS细胞中并温育24小时。编码相关突变的质粒由New England Biolabs Q5定点诱变产生。将经转染细胞以25000个细胞/孔重新接种于96孔板的测定培养基(OptiMEM+4% FBS+100nM HaloTag NanoBRET 618配体)中,并且温育过夜。根据制造商说明书添加Promega Vivazine Nano-Glo底物。以0至10μM的浓度范围添加化合物并温育5小时。在460nm和618nm下测量发光信号,并且按618nm信号除以460nm信号计算BRET比率。将BRET比率拟合至标准S形剂量反应函数,并且使用IC50值计算相对于$KRAS^{G12C}$的Log_2(倍数变化)。图1B显示与所述热图中的每个带色条相关的IC50值。

[2902] 实施例2.化合物A是本文所公开的$KRAS^{MULTI}$(ON)抑制剂,其针对在$KRAS^{G12C}$(OFF)抗性中所观察到的RAS致癌基因转换突变具有活性

[2903] 图2A是热图,其表示在不同的RAS抑制剂(化合物A,即本文所公开的$KRAS^{MULTI}$(ON)抑制剂,以及$KRAS^{G12C}$(OFF)抑制剂MRTX849和AMG 510)存在下关于各种KRAS突变的细胞RAS/RAF破坏测定结果。已在用AMG 510(例如G12C、G12F、G12R、G12V、G12W)治疗的患者中观察到某些突变(Tanaka等人;Awad等人)。

[2904] 将表达带纳米荧光素酶标签的突变型KRAS4B和带卤素标签的RAF1(残基51-149)的质粒共转染至U2OS细胞中并温育24小时。编码相关突变的质粒由New England Biolabs Q5定点诱变产生。将经转染细胞以25000个细胞/孔重新接种于96孔板的测定培养基(OptiMEM+4% FBS+100nM HaloTag NanoBRET 618配体)中,并温育过夜。根据制造商说明书添加Promega Vivazine Nano-Glo底物。以0至10μM的浓度范围添加化合物并温育1小时。在460nm和618nm下测量发光信号,并且按618nm信号除以460nm信号计算BRET比率。将BRET比率拟合至标准S形剂量反应函数,并且使用IC50值计算相对于$KRAS^{G12C}$的Log2(倍数变化)。图2B显示与所述热图中的每个带色条相关的IC50值。

[2905] 实施例3.化合物A表现出对多种RAS驱动的癌细胞系的强效体内抑制

[2906] 方法:对暴露于化合物A(本文所公开的$KRAS^{MULTI}$(ON)抑制剂)达120小时的Capan-1

(KRAS^{G12V})、AsPC-1(KRAS^{G12D})、HCT116(KRAS^{G13D})、SK-MEL-30(NRAS^{Q61K})、NCI-H1975(EGFR$^{T790M/L858R}$)和A375(BRAF^{V600E})细胞的体外细胞增殖抑制的效力。数据表示多次实验的平均值。将细胞接种于384孔测定板中的生长培养基中,并且在5% CO_2潮湿气氛中在37℃下温育过夜。第二天,使细胞暴露于化合物A的9种浓度3倍连续稀释液,起始测定浓度为1μM(或对于A375为10μM)。温育5天后,向测定板中添加CellTiter-Glo®2.0试剂并且测量发光。以DMSO处理细胞的平均信号对数据进行归一化,并且使用四参数浓度反应模型估计IC_{50}值。

[2907] 结果:化合物A抑制RAS驱动的细胞系的细胞增殖(图3)。RAS驱动的癌细胞系的IC50如下:Capan-1(KRAS^{G12V})=1nM,AsPC-1(KRAS^{G12D})=3nM,HCT116(KRAS^{G13D})=27nM,SK-MEL-30(NRAS^{Q61K})=13nM,NCI-H1975(EGFR$^{T790M/L858R}$)=1nM。RAS WT非依赖性细胞系A375(BRAF^{V600E})对化合物A处理不敏感,其中IC50>8700nM。

[2908] 实施例4.表A1化合物的合成

[2909] 表A1化合物和其合成中的中间体是根据WO 2021/091956的实施例部分中所详述的实验程序来制备,所述专利通过引用整体并入本文。

[2910] 实施例5.表A1化合物的生物测定数据

[2911] 在如WO 2021/091956中所详述的以下生物测定中测试表A1化合物:细胞pERK的降低;RAS突变型癌细胞系的细胞存活率测定;B-Raf Ras结合结构域(BRAFRBD)与K-Ras相互作用的破坏;以及体内药效学和功效。

[2912] 在上述测定中所评价的表A1化合物的相应数据在WO 2021/091956的表4-表20、图1A、图1B和实施例部分中给出。

[2913] 实施例6.表B1化合物的合成

[2914] 表B1化合物和其合成中的中间体是根据WO 2021/091982的实施例部分中所详述的实验程序来制备,所述专利通过引用整体并入本文。

[2915] 实施例7.表B1化合物的生物测定数据

[2916] 在如WO 2021/091982中所详述的以下生物测定中测试表B1化合物:细胞pERK的降低;RAS突变型癌细胞系的细胞存活率测定;B-Raf Ras结合结构域(BRAF^{RBD})与K-Ras相互作用的破坏;体外细胞增殖研究;体内NSCLC K-Ras G12C异种移植物模型;和细胞增殖测定。还在匹配对分析中测试了某些化合物,其中在两种不同的基于细胞的测定情形中将H置换为(S)Me。

[2917] 在上述测定中所评价的表B1化合物的相应数据在WO 2021/091982的表4-表19、图1A、图1B、图2A和图2B、图3A、图3B、图4A、图4B、图5和实施例部分中给出。

[2918] 实施例8.表C1化合物的合成

[2919] 表C1化合物和其合成中的中间体是根据WO 2021/091967的实施例部分中所详述的实验程序来制备,所述专利通过引用整体并入本文。

[2920] 实施例9.表C1化合物的生物测定数据

[2921] 在如WO 2021/091967中所详述的以下生物测定中测试表C1化合物:细胞pERK的降低;RAS突变型癌细胞系的细胞存活率测定;B-Raf Ras结合结构域(BRAF^{BRD})与K-Ras相互作用的破坏;Ras蛋白与化合物交联以形成缀合物;体外细胞增殖研究;和体内药效学和功效。

[2922] 在上述测定中所评价的表C1化合物的相应数据在WO 2021/091967的表5-表20、图

1A、图1B和实施例部分中给出。

[2923] 实施例10.表D1化合物的合成

[2924] 表D1化合物和其合成中的中间体是根据WO 2022/060836的实施例部分中所详述的实验程序来制备,所述专利通过引用整体并入本文。

[2925] 实施例11.表D1化合物的生物测定数据

[2926] 在如WO 2022/060836中所详述的以下生物测定中测试表D1化合物:细胞pERK的降低;B-Raf Ras结合结构域($BRAF^{BRD}$)与K-Ras相互作用的破坏;RAS突变型癌细胞系的细胞存活率测定;体内$KRAD^{G12D}$肿瘤的消退;RAS通路的调控和体内$KRAS^{G12V}$肿瘤的消退;体内$KRAS^{G12V}$胰腺导管腺癌和结肠直肠肿瘤的消退;对多种RAS驱动的癌细胞系的体内抑制;体内$KRAS^{G12D}$肿瘤的消退;对体外NCI-H358、SW900和Capan-2细胞中的免疫检查点蛋白的调控;针对RAS致癌基因转换突变的活性;体内异体同质KRAS G12C肿瘤模型的消退和与抗PD-1的协同;调节体内有利于抗肿瘤免疫的免疫肿瘤微环境;体内$KRAS^{G12X}$肿瘤模型中的抗肿瘤活性;跨异种移植物模型的肿瘤倍增时间的延长;体内$KRAS^{G12V}$肿瘤的消退;和对体内RAS通路信号传导的抑制。

[2927] 在上述测定中所评价的表D1化合物的相应数据在WO 2022/060836的表5、图1A、图1B、图1C、图1D、图1E、图1F、图2A、图2B、图2C、图2D、图2E、图2F、图3A、图3B、图3C、图4A、图4B、图4C、图4D、图4E、图4F、图5A、图5B、图5C、图6A-图6B、图7A-图7D、图8、图9A、图9B、图9C、图10A、图10B、图11、图12A、图12B、图12C、图13A、图13B和实施例部分中给出,所述专利通过引用整体并入本文。

[2928] 实施例12.表E1化合物的化学合成

[2929] 以下实施例和本文中别处使用的定义如下:

[2930] CH_2Cl_2,DCM二氯甲烷(Methylene chloride、Dichloromethane)CH_3CN,MeCN乙腈

[2931] CuI 碘化铜(I)

[2932] DIPEA 二异丙基乙胺

[2933] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[2934] EtOAc 乙酸乙酯

[2935] h 小时

[2936] H_2O 水

[2937] HCl 盐酸

[2938] K_3PO_4 磷酸钾(三碱式)

[2939] MeOH 甲醇

[2940] Na_2SO_4 硫酸钠

[2941] NMP N-甲基吡咯烷酮

[2942] $Pd(dppf)Cl_2$ [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)

[2943] 仪器

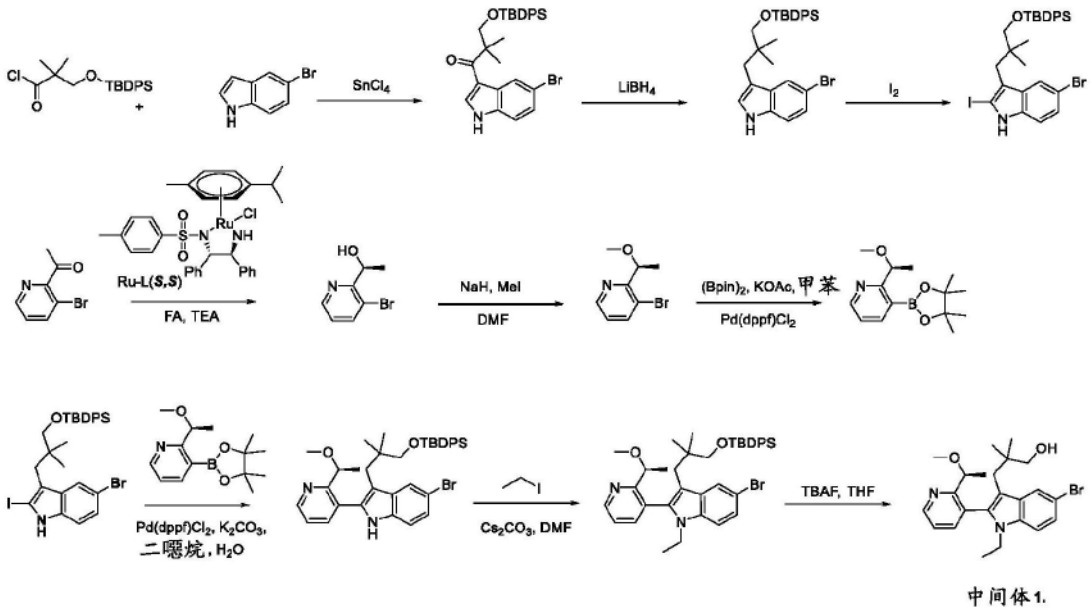
[2944] 质谱数据收集是利用带有QDa检测器或SQ检测器2的Shimadzu LCMS-2020、Agilent 1260LC-6120/6125MSD、Shimadzu LCMS-2010EV或Waters Acquity UPLC进行。将样品以液相注射至C-18反相上。化合物是使用乙腈梯度从柱洗脱并且进给至质量分析仪中。初始数据分析是利用Agilent ChemStation、Shimadzu LabSolutions或Waters

MassLynx进行。NMR数据是利用Bruker AVANCE III HD 400MHz、Bruker Ascend 500MHz仪器或Varian 400MHz收集,并且原始数据是利用TopSpin或Mestrelab Mnova进行分析。

[2945] 中间体的合成

[2946] 中间体E1.3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇的合成

[2947]



中间体1.

[2948] 步骤1.在N_2气氛下在0℃下向3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙酰氯(65g,137mmol,粗制物)于DCM(120mL)中的混合物中缓慢添加于DCM中的1M $SnCl_4$(137mL,137mmol)。将混合物在0℃下搅拌30min,然后滴加5-溴-1H-吲哚(26.8g,137mmol)于DCM(40mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌45min,然后用EtOAc(300mL)稀释,用盐水(100mL×4)洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮(55g,75%产率)。LCMS(ESI):$C_{29}H_{32}BrNO_2SiNa$的m/z[M+Na]计算值556.1;实验值556.3。

[2949] 步骤2.在N_2气氛下在0℃下向1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮(50g,93.6mmol)于THF(100mL)中的混合物中添加$LiBH_4$(6.1g,281mmol)。将混合物加热至60℃并搅拌20h,然后添加MeOH(10mL)和EtOAc(100mL),并且用盐水(50mL)洗涤混合物,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在减压下浓缩。用DCM(50mL)稀释残余物,冷却至10℃并且添加二氢吡啶(9.5g,37.4mmol)和$TsOH.H_2O$(890mg,4.7mmol)。将混合物在10℃下搅拌2h,过滤,将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮(41g,84%产率)。LCMS(ESI):$C_{29}H_{34}BrNOSi$的m/z[M+H]计算值519.2;实验值520.1;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.96(s,1H),7.75-7.68(m,5H),7.46-7.35(m,6H),7.23-7.19(m,2H),6.87(d,J=2.1Hz,1H),3.40(s,2H),2.72(s,2H),1.14(s,9H),0.89(s,6H)。

[2950] 步骤3.在室温下向1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮(1.5g,2.9mmol)和I_2(731mg,2.9mmol)于THF(15mL)中的混合物中添加AgOTf(888mg,3.5mmol)。将混合物在室温下搅拌2h,然后用EtOAc(200mL)稀释并用饱和$Na_2S_2O_3$(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法

纯化残余物,得到呈固体的5-溴-3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1H-吲哚(900mg,72%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.70(s,1H),7.68(d,J=1.3Hz,1H),7.64-7.62(m,4H),7.46-7.43(m,6H),7.24-7.22(d,1H),7.14-7.12(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),3.48(s,2H),2.63(s,2H),1.08(s,9H),0.88(s,6H)。

[2951] 步骤4.在Ar气氛下在0℃下向HCOOH(66.3g,1.44mol)于TEA(728g,7.2mol)中的搅拌混合物中逐份添加(4S,5S)-2-氯-2-甲基-1-(4-甲基苯磺酰基)-4,5-二苯基-1,3-二氮杂-2-钌环戊烷异丙基甲苯(3.9g,6.0mmol)。将混合物加热至40℃并搅拌15min,然后冷却至室温并且分多次添加1-(3-溴吡啶-2-基)乙酮(120g,600mmol)。将混合物加热至40℃并再搅拌2h,然后在减压下浓缩溶剂。将盐水(2L)添加至残余物中,用EtOAc(4×700mL)萃取混合物,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的(1S)-1-(3-溴吡啶-2-基)乙醇(100g,74%产率)。LCMS(ESI):C_7H_8BrNO的m/z[M+H]计算值201.1;实验值201.9。

[2952] 步骤5.在0℃下向(1S)-1-(3-溴吡啶-2-基)乙醇(100g,495mmol)于DMF(1L)中的搅拌混合物中分多次添加NaH于油中的60%分散液(14.25g,594mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h。在0℃下滴加MeI(140.5g,990mmol),并且使混合物升温至室温并搅拌2h。使混合物冷却至0℃,并且添加饱和NH_4Cl(5L)。用EtOAc(3×1.5L)萃取混合物,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(90g,75%产率)。LCMS(ESI):$C_8H_{10}BrNO$的m/z[M+H]计算值215.0;实验值215.9。

[2953] 步骤6.在Ar气氛下在室温下向3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(90g,417mmol)和Pd(dppf)Cl_2(30.5g,41.7mmol)于甲苯(900mL)中的搅拌混合物中分多次添加双(频哪醇合)二硼(127g,500mmol)和KOAc(81.8g,833mmol)。将混合物加热至100℃并搅拌3h。将滤液在减压下浓缩并通过Al_2O_3柱色谱法纯化残余物,得到呈半固体的2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(100g,63%产率)。LCMS(ESI):$C_{14}H_{22}BNO_3$的m/z[M+H]计算值263.2;实验值264.1。

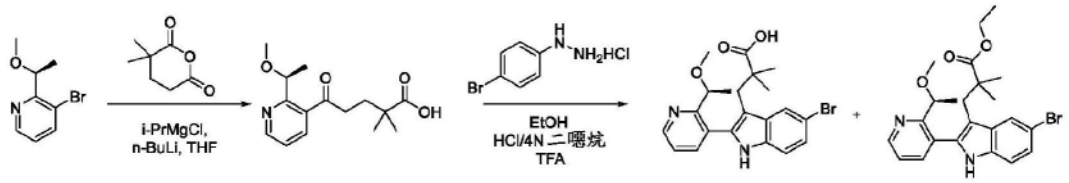
[2954] 步骤7.在Ar气氛下在室温下向5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1H-吲哚(140g,217mmol)和2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(100g,380mmol)于1,4-二噁烷(1.4L)中的搅拌混合物中分多次添加K_2CO_3(74.8g,541mmol)、Pd(dppf)Cl_2(15.9g,21.7mmol)和H_2O(280mL)。将混合物加热至85℃并搅拌4h,然后冷却,添加H_2O(5L),并用EtOAc(3×2L)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(2×1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1H-吲哚(71g,45%产率)。LCMS(ESI):$C_{37}H_{43}BrN_2O_2Si$的m/z[M+H]计算值654.2;实验值655.1。

[2955] 步骤8.在N_2气氛下在0℃下向5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1H-吲哚(71g,108mmol)于DMF(0.8L)中的搅拌混合物中分多次添加Cs_2CO_3(70.6g,217mmol)和EtI(33.8g,217mmol)。使混合物升温至室温并搅拌16h,然后添加H_2O(4L),并用EtOAc(3×1.5L)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(2×1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱

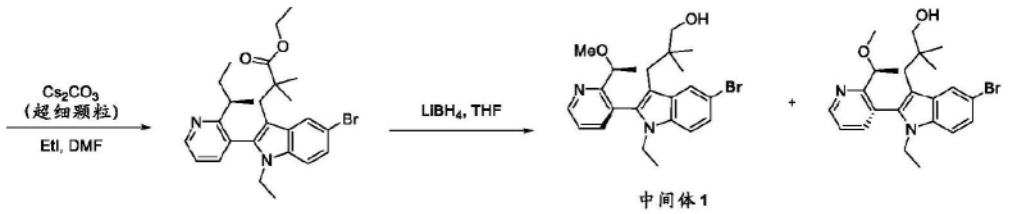
色谱法纯化残余物,得到呈油状物的5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚(66g,80%产率)。LCMS(ESI):$C_{39}H_{47}BrN_2O_2Si$的m/z[M+H]计算值682.3;实验值683.3。

[2956] 步骤9.在N_2气氛下在室温下向TBAF(172.6g,660mmol)于THF(660mL)中的搅拌混合物中分多次添加5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚(66g,97mmol)。将混合物加热至50℃并搅拌16h,冷却,用H_2O(5L)稀释,并用EtOAc(3×1.5L)萃取。将合并的有机层用盐水(2×1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(30g,62%产率)。LCMS(ESI):$C_{23}H_{29}BrN_2O_2$的m/z[M+H]计算值444.1;实验值445.1。

[2957] 中间体E1.经由费舍尔吲哚途径(Fisher Indole Route)进行的替代合成。



[2958]



[2959] 步骤1.在N_2气氛下在-10℃下经15min向i-PrMgCl的混合物(2M于THF中,0.5L)中滴加于已烷中的2.5M n-BuLi(333mL,833mmol)。将混合物在-10℃下搅拌30min,然后在-10℃下经30min滴加于THF(0.5L)中的3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(180g,833mmol)。使所得混合物升温至-5℃并搅拌1h,然后在-5℃下经30min滴加于THF(1.2L)中的3,3-二甲基噁烷-2,6-二酮(118g,833mmol)。使混合物升温至0℃并搅拌1.5h,然后通过在0℃下添加预先冷却的于1,4-二噁烷(0.6L)中的4M HCl以将pH调整至约5来淬灭。用冰-水(3L)稀释混合物,并用EtOAc(3×2.5L)萃取。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的5-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-2,2-二甲基-5-氧代戊酸(87g,34%产率)。LCMS(ESI):$C_{15}H_{21}NO_4$的m/z[M+H]计算值279.2;实验值280.1。

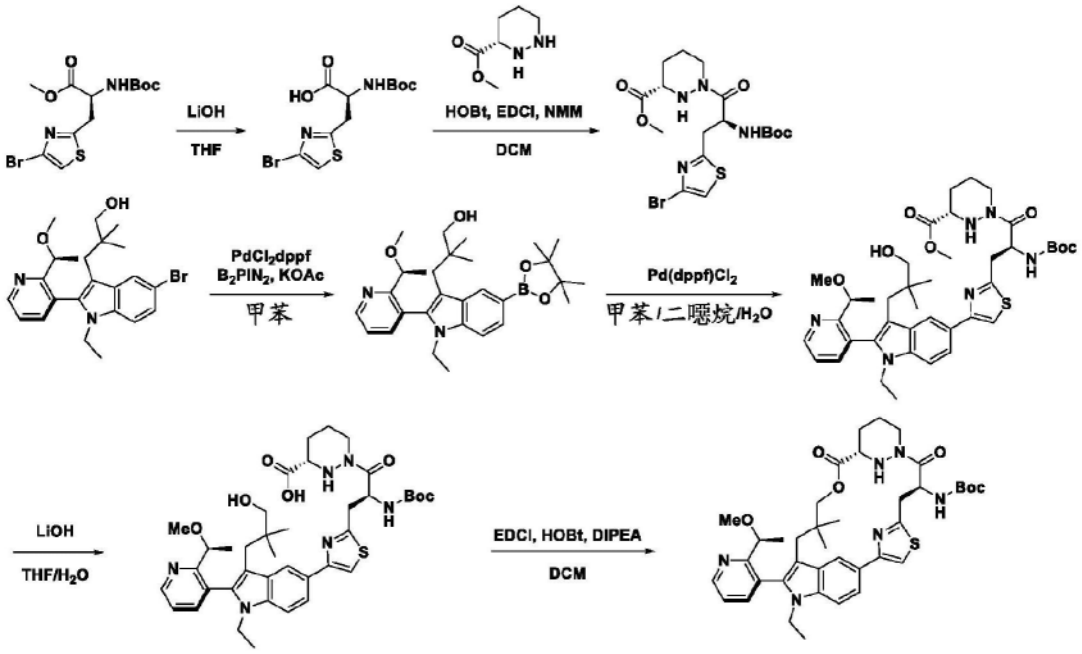
[2960] 步骤2.在N_2气氛下在室温下向5-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-2,2-二甲基-5-氧代戊酸(78g,279mmol)于EtOH(0.78L)中的混合物中分多次添加(4-溴苯基)肼HCl盐(68.7g,307mmol)。将混合物加热至85℃并搅拌2h,冷却至室温,然后滴加于1,4-二噁烷中的4M HCl(69.8mL,279mmol)。将混合物加热至85℃并再搅拌3h,然后在减压下浓缩,并且将残余物溶解于TFA(0.78L)中。将混合物加热至60℃并搅拌1.5h,在减压下浓缩,并且利用饱和$NaHCO_3$将残余物调整至pH约5,然后用EtOAc(3×1.5L)萃取。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到3-(5-溴-2-

[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸和(S)-3-(5-溴-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙基酯(78g,粗制物)。LCMS(ESI):$C_{21}H_{23}BrN_2O_3$的m/z[M+H]计算值为430.1并且$C_{23}H_{27}BrN_2O_3$的m/z[M+H]计算值为458.1;实验值为431.1和459.1。

[2961] 步骤3.在N_2气氛下在0℃下向3-(5-溴-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸和(S)-3-(5-溴-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙基酯(198g,459mmol)于DMF(1.8L)中的混合物中分多次添加Cs_2CO_3(449g,1.38mol)。然后在0℃下滴加于DMF(200mL)中的EtI(215g,1.38mmol)。使混合物升温至室温并搅拌4h,然后用盐水(5L)稀释并用EtOAc(3×2.5L)萃取。将合并的有机层用盐水(2×1.5L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙基酯(160g,57%产率)。LCMS(ESI):$C_{25}H_{31}BrN_2O_3$的m/z[M+H]计算值486.2;实验值487.2。

[2962] 步骤4.在N_2气氛下在0℃下向3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙基酯(160g,328mmol)于THF(1.6L)中的混合物中添加$LiBH_4$(28.6g,1.3mol)。将混合物加热至60℃持续16h,冷却,并用预先冷却(0℃)的NH_4Cl水溶液(5L)淬灭。用EtOAc(3×2L)萃取混合物,并且将合并的有机层用盐水(2×1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇的两种阻转异构体(呈单一阻转异构体形式)(60g,38%产率)和(40g,26%产率),二者均呈固体。LCMS(ESI):$C_{23}H_{29}BrN_2O_2$的m/z[M+H]计算值444.1;实验值445.2。

[2963] 中间体E2.((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[2964] 

[2965] 步骤1.在室温下向(2S)-3-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙

酸甲基酯(110g,301.2mmol)于THF(500mL)和H_2O(200mL)中的溶液中添加LiOH(21.64g,903.6mmol)。将所得溶液搅拌1h,并且然后在减压下浓缩。利用1M HCl将所得残余物调整至pH 6,并且然后用DCM(3×500mL)萃取。使合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩,得到所需产物(108g,粗制物)。LCMS(ESI)m/z:$C_{11}H_{15}BrN_2O_4S$的[M+H]计算值:351.00;实验值351.0。

[2966] 步骤2.在0℃下向(S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(70g,199.3mmol)于DCM(500mL)中的溶液中添加(3S)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯双(三氟乙酸)盐(111.28g,298.96mmol)、NMM(219.12mL.1993.0mmol)、EDCI(76.41g,398.6mmol)和HOBt(5.39g,39.89mmol)。使所得溶液升温至室温并搅拌1h。然后用H_2O(500mL)淬灭反应物,并用EtOAc(3×500mL)萃取。使合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(0→50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(88.1g,92.6%产率)。LCMS(ESI)m/z:$C_{17}H_{25}BrN_4O_5S$的[M+H]计算值:477.08;实验值477.1。

[2967] 步骤3.在室温下向3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(60g,134.7mmol)于甲苯(500mL)中的溶液中添加双(频哪醇合)二硼(51.31g,202.1mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(9.86g,13.48mmol)和KOAc(26.44g,269.4mmol)。然后将反应混合物加热至90℃并搅拌2h。然后使反应溶液冷却至室温并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(0→50% EtOAc/石油醚)进行纯化得到所需产物(60.6g,94.0%产率)。LCMS(ESI)m/z:$C_{29}H_{41}BN_2O_4$的[M+H]计算值:493.32;实验值493.3。

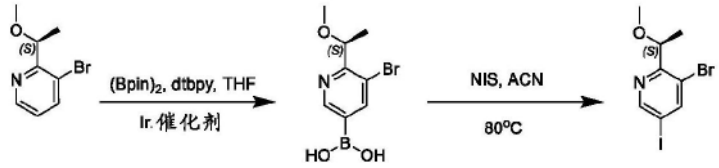
[2968] 步骤4.在室温下向(S)-3-(1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(30g,60.9mmol)于甲苯(600mL)、二噁烷(200mL)和H_2O(200mL)中的溶液中添加(S)-1-((S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(43.62g,91.4mmol)、K_3PO_4(32.23g,152.3mmol)和$Pd(dppf)Cl_2$(8.91g,12.18mmol)。将所得溶液加热至70℃并搅拌过夜。然后使反应混合物冷却至室温,并用H_2O(200mL)淬灭。用EtOAc(3×1000mL)萃取所得混合物,并且使合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(0→90% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(39.7g,85.4%产率)。LCMS(ESI)m/z:$C_{40}H_{54}N_6O_7S$的[M+H]计算值:763.39;实验值763.3。

[2969] 步骤5.在室温下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(39.7g,52.0mmol)于THF(400mL)和H_2O(100mL)中的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(3.74g,156.2mmol)。将所得混合物搅拌1.5h,并且然后在减压下浓缩。利用1M HCl使残余物酸化至pH 6,并用DCM(3×1000mL)萃取。使合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到所需产物(37.9g,粗制物)。LCMS(ESI)m/z:$C_{39}H_{52}N_6O_7S$的[M+H]计算值:749.37;实验值749.4。

[2970] 步骤6.在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(37.9g,50.6mmol)、HOBt(34.19g,253.0mmol)和DIPEA(264.4mL,1518mmol)于DCM(4L)中的溶液中添加EDCI(271.63g,1416.9mmol)。使所得混合物升温至室温并搅拌过夜。然后用H_2O淬灭反应混合物,并用1M HCl(4×1L)洗涤。分离有机层并在减压

下浓缩。通过硅胶色谱法(0→70％EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(30g,81.1％产率)。LCMS(ESI)m/z:$C_{39}H_{50}N_6O_6S$的[M+H]计算值:731.36;实验值731.3。

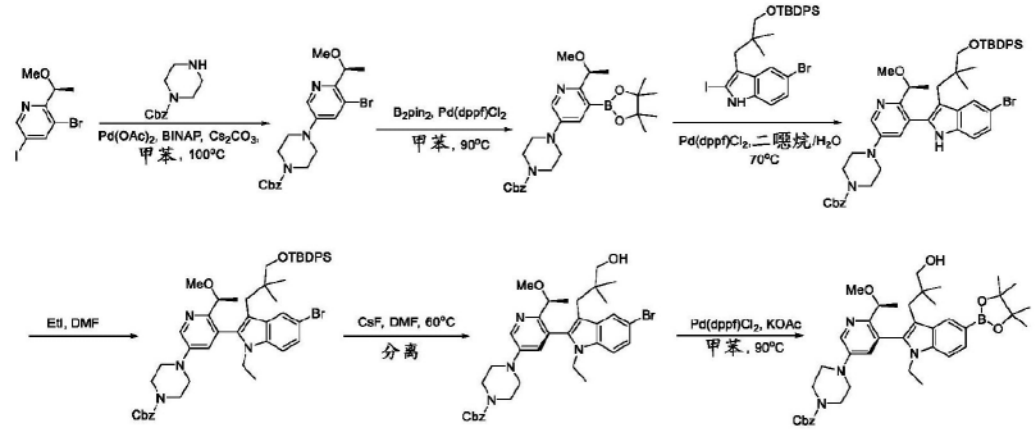
[2971] 中间体E3.(S)-3-溴-5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶的合成

[2972] 

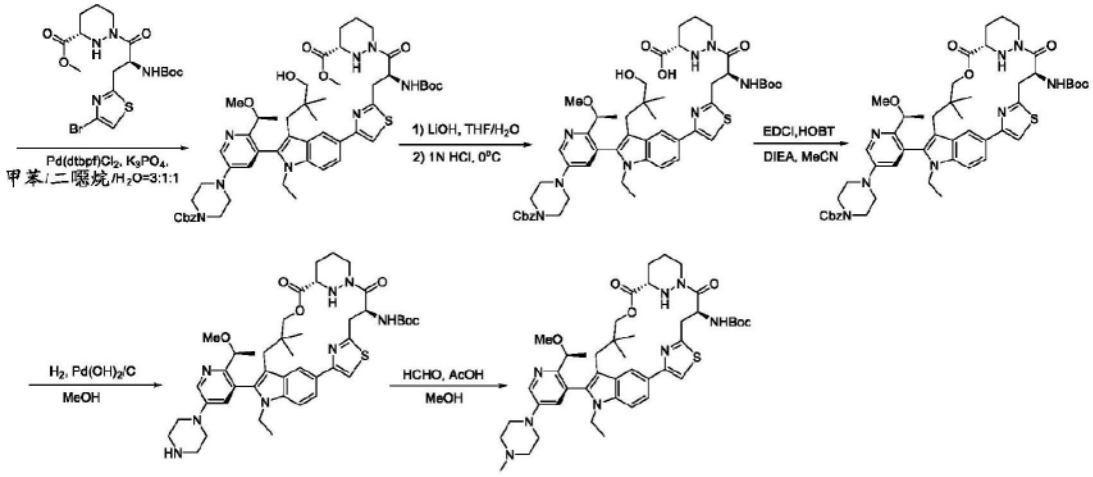
[2973] 步骤1.在氩气气氛下向3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(80.00g,370.24mmol,1.00当量)和双(频哪醇合)二硼(141.03g,555.3mmol,1.50当量)于THF(320mL)中的搅拌溶液中添加dtbpy(14.91g,55.5mmol)和氯(1,5-环辛二烯)铱(I)二聚体(7.46g,11.1mmol)。将所得混合物在氩气气氛下在75℃下搅拌16h。在减压下浓缩所述混合物。将所得混合物溶解于EtOAc(200mL)中,并且利用于水(600mL)中的Na_2CO_3(40g)和NaOH(10g)(质量4:1)将混合物调整至pH 10。用EtOAc(800mL)萃取水层。利用HCl(6N)使水相酸化至pH＝6以沉淀出所需固体,得到呈浅黄色固体的5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基硼酸(50g,52.0％产率)。LCMS(ESI):$C_8H_{11}BBrNO_3$的m/z[M+H]计算值259.0;实验值260.0。

[2974] 步骤2.在氩气气氛下在室温下向5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基硼酸(23.00g,88.5mmol)于ACN(230mL)中的搅拌溶液中添加NIS(49.78g,221.2mmol)。将所得混合物在氩气气氛下在80℃下搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物。将所得混合物溶解于DCM(2.1L)中,并用$Na_2S_2O_3$(3×500mL)洗涤。使有机层经无水Na2SO4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到(S)-3-溴-5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶(20g,66.0％产率)。LCMS(ESI):C_8H_9BrINO的m/z[M+H]计算值340.9;实验值341.7。

[2975] 中间体E4.((6^{3}S,4S,Z)-11-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成



[2976]



[2977] 步骤1.向用氩气惰性气氛吹扫并维持的3L 3颈圆底烧瓶中置入3-溴-5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(147g,429.8mmol)、哌嗪-1-甲酸苄基酯(94.69g,429.8mmol)、$Pd(OAc)_2$(4.83g,21.4mmol)、BINAP(5.35g,8.6mmol)、Cs_2CO_3(350.14g,1074.6mmol)、甲苯(1L)。将所得溶液在油浴中在100℃下搅拌过夜。在反应完成后,使反应混合物冷却至25℃。在减压下浓缩所得混合物。利用乙酸乙酯/己烷(1:1)将残余物施加至硅胶柱上。在减压下去除溶剂得到呈深黄色固体的(S)-4-(5-溴-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯(135g,65.1%产率)。LCMS(ESI):$C_{20}H_{24}BrN_3O_3$的m/z[M+H]计算值433.1;实验值434.1。

[2978] 步骤2.向用氩气惰性气氛吹扫并维持的3-L 3颈圆底烧瓶中置入4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]哌嗪-1-甲酸苄基酯(135g,310.8mmol)、双(频哪醇合)二硼(86.82g,341.9mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(22.74g,31.0mmol)、KOAc(76.26g,777.5mmol)、甲苯(1L)。将所得溶液在油浴中在90℃下搅拌2天。使反应混合物冷却至25℃。在真空下浓缩所得混合物。利用乙酸乙酯/己烷(1:3)将残余物施加至中性氧化铝柱上。在减压下去除溶剂得到呈深黄色固体的(S)-4-(6-(1-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯(167g,粗制物)。LCMS(ESI):$C_{26}H_{36}BN_3O_5$的m/z[M+H]计算值481.3;实验值482.1。

[2979] 步骤3.向用氩气惰性气氛吹扫并维持的3-L 3颈圆底烧瓶中置入(S)-4-(6-(1-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯(167g,346.9mmol)、5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1H-吲哚(224.27g,346.9mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(25.38g,34.6mmol)、二噁烷(600mL)、H_2O

(200mL)、K_3PO_4(184.09g,867.2mmol)、甲苯(200mL)。将所得溶液在油浴中在70℃下搅拌过夜。在反应完成后,使反应混合物冷却至25℃。在真空下浓缩所得混合物。利用乙酸乙酯/己烷(1:1)将残余物施加至硅胶柱上。在减压下去除溶剂得到呈黄色固体的(S)-4-(5-(5-溴-3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯(146g,48.1%产率)。LCMS(ESI):$C_{49}H_{57}BrN_4O_4Si$的m/z[M+H]计算值872.3;实验值873.3。

[2980] 步骤4.在N_2气氛下在0℃下向(S)-4-(5-(5-溴-3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯(146g,167.0mmol)和Cs_2CO_3(163.28g,501.1mmol)于DMF(1200mL)中的搅拌混合物中分多次添加C_2H_5I(52.11g,334.0mmol)。将最终反应混合物在25℃下搅拌12h。可通过LCMS检测所需产物。用EA(1L)稀释所得混合物,并用盐水(3×1.5L)洗涤。使有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈黄色固体的(S)-4-(5-(5-溴-3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯(143g,粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI):$C_{51}H_{61}BrN_4O_4Si$的m/z[M+H]计算值900.4;实验值901.4。

[2981] 步骤5.向(S)-4-(5-(5-溴-3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯(143g,158.5mmol)于DMF(1250mL)中的搅拌混合物中添加CsF(72.24g,475.5mmol)。然后将反应混合物在N_2气氛下在60℃下搅拌2天。可通过LCMS检测所需产物。用EA(1L)稀释所得混合物,并用盐水(3×1L)洗涤。然后在减压下浓缩有机相。通过硅胶柱色谱法,用PE/EA(1/3)洗脱纯化残余物,得到(S)-4-(5-(5-溴-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯的两种阻转异构体A(38g,36%产率,3min LCMS(0.1% FA)中RT=1.677min)和B(34g,34%产率,3min LCMS(0.1% FA)中RT=1.578min),二者均呈黄色固体。LCMS(ESI):$C_{35}H_{43}BrN_4O_4$的m/z[M+H]计算值663.2;实验值662.2。

[2982] 步骤6.向用氮气惰性气氛吹扫并维持的500-mL 3颈圆底烧瓶中置入(S)-4-(5-(5-溴-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯A(14g,21.1mmol)、双(频哪醇合)二硼(5.89g,23.21mmol)、Pd(dppf)Cl_2(1.54g,2.1mmol)、KOAc(5.18g,52.7mmol)、甲苯(150mL)。将所得溶液在油浴中在90℃下搅拌5h。使反应混合物冷却至25℃。在真空下浓缩所得混合物。通过硅胶柱色谱法,用PE/EA(1/3)洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体的(S)-4-(5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯(12g,76.0%产率)。LCMS(ESI):$C_{41}H_{55}BN_4O_6$的m/z[M+H]计算值710.4;实验值711.3。

[2983] 步骤7.向用氩气惰性气氛吹扫并维持的250-mL圆底烧瓶中置入(S)-4-(5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯(10.8g,15.2mmol)、(3S)-1-[(2S)-3-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(7.98g,16.7mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2(0.99g,1.52mmol)、K_3PO_4(8.06g,37.9mmol)、甲苯

(60mL)、二噁烷(20mL)、H_2O(20mL)。将所得溶液在油浴中在70℃下搅拌3h。使反应混合物冷却至25℃。用EtOAc(2×50mL)萃取所得溶液,并在减压下浓缩。利用乙酸乙酯/己烷(10:1)将残余物施加至硅胶柱上。去除溶剂,得到呈黄色固体的(S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(8g,50.9%产率)。LCMS(ESI):$C_{52}H_{68}N_8O_9S$的m/z[M+H]计算值980.5;实验值980.9。

[2984] 步骤8.在N_2气氛下向(S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(12g,12.23mmol)于THF(100mL)/H_2O(100mL)中的搅拌混合物中添加LiOH(2.45g,61.1mmol),并且将所得混合物在25℃下搅拌2h。可通过LCMS检测所需产物。将THF在减压下浓缩。在0℃下利用HCL(1N)将水相的pH酸化至5。用DCM(3×100ml)萃取水层。将有机相在减压下浓缩,得到呈浅黄色固体的(S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(10g,84.5%产率)。LCMS(ESI):$C_{51}H_{66}N_8O_9S$的m/z[M+H]计算值966.5;实验值967.0。

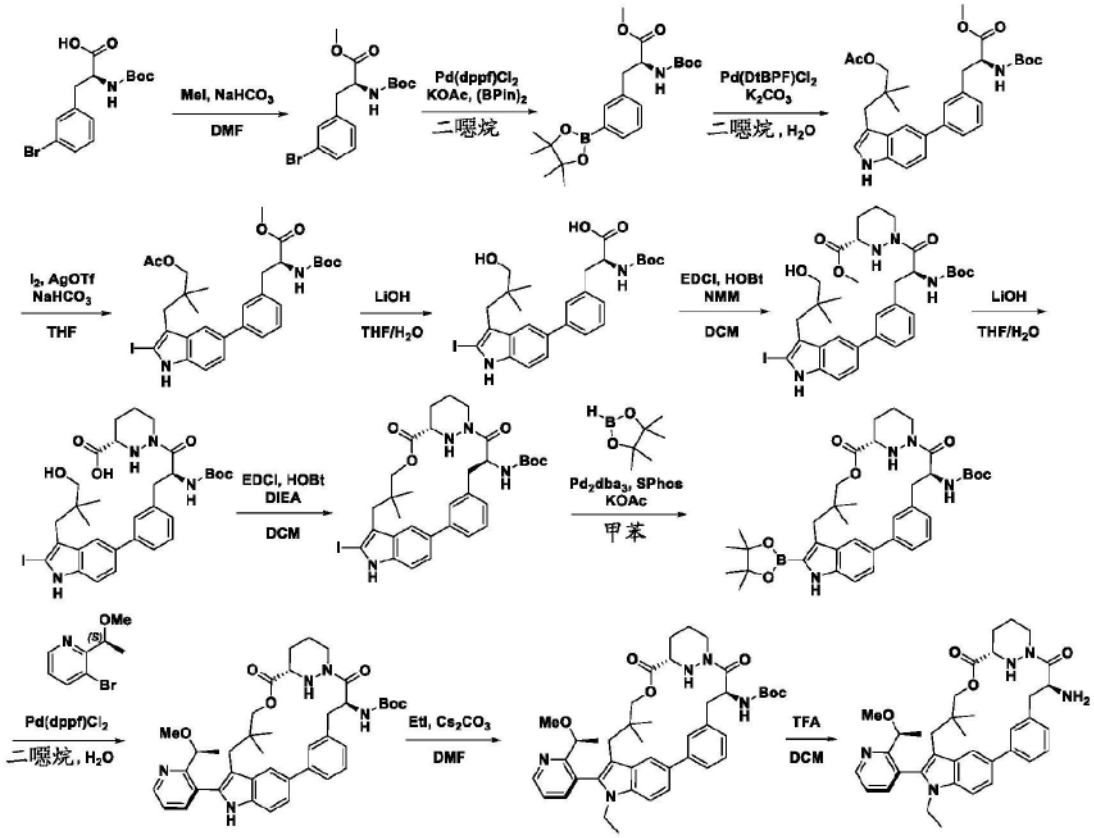
[2985] 步骤9.向用氮气惰性气氛吹扫并维持的3-L圆底烧瓶中置入(S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(18g,18.61mmol)、ACN(1.8L)、DIEA(96.21g,744.4mmol)、EDCI(107.03g,558.3mmol)、HOBT(25.15g,186.1mmol)。将所得溶液在25℃下搅拌过夜。在反应完成后,在真空下浓缩所得混合物。用DCM(1L)稀释所得溶液。将所得混合物用HCl(3×1L,1N水溶液)洗涤。用水(3×1L)洗涤所得混合物。然后浓缩有机层,利用乙酸乙酯/己烷(1:1)将残余物施加至硅胶柱上。在减压下去除溶剂得到呈浅黄色固体的4-(5-((6^{3}S,4S,Z)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1^1-乙基-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-1^2-基)-6-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯(10.4g,54.8%产率)。LCMS(ESI):$C_{51}H_{64}N_8O_8S$的m/z[M+H]计算值948.5;实验值949.3。

[2986] 步骤10.向用氮气惰性气氛吹扫并维持的250-mL圆底烧瓶中置入4-(5-((6^{3}S,4S,Z)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1^1-乙基-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-1^2-基)-6-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯(10.40g,10.9mmol)、$Pd(OH)_2/C$(5g,46.9mmol)、MeOH(100mL)。将所得溶液在2大气压H_2气氛下在25℃下搅拌3h。将固体过滤出,并用MeOH(3×100mL)洗涤滤饼。然后将合并的有机相在减压下浓缩,得到呈浅黄色固体的((6^{3}S,4S,Z)-11-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(8.5g,90.4%产率)。LCMS(ESI):$C_{43}H_{58}N_8O_6S$的m/z[M+H]计算值814.4;实验值815.3。

[2987] 步骤11.向用氮气惰性气氛吹扫并维持的1000-mL圆底烧瓶中置入((6^{3}S,4S,Z)-

11-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(8.5g,10.4mmol)、MeOH(100mL)、AcOH(1.88g,31.2mmol),并搅拌15min。然后在25℃下添加HCHO(1.88g,23.15mmol,37%水溶液)和$NaBH_3CN$(788mg,12.5mmol)。将所得溶液在25℃下搅拌3h。用100mL水淬灭所得混合物,并在减压下浓缩以去除MeOH。用300mL DCM稀释所得溶液。用水(3×100mL)洗涤所得混合物。去除溶剂得到呈黄色固体的((6S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(8.2g,90.1%产率)。LCMS(ESI):$C_{44}H_{60}N_8O_6S$的m/z[M+H]计算值828.4;实验值829.3。

[2988] 中间体E5.(6S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[2989] 

[2990] 步骤1.在室温下向(2S)-3-(3-溴苯基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸(100g,290mmol)于DMF(1L)中的溶液中添加$NaHCO_3$(48.8g,581.1mmol)和MeI(61.9g,435.8mmol)。将反应混合物搅拌16h,并且然后用H_2O(1L)淬灭并用EtOAc(3×1L)萃取。将合并的有机层用盐水(3×500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(13%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到最终产物(109g,粗制物)。$C_{15}H_{20}BrNO_4$的LCMS(ESI)m/z[M+Na]计算值380.05;实验值:380.0。

[2991] 步骤2.向(2S)-3-(3-溴苯基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸甲基酯(108g,301.5mmol)和双(频哪醇合)二硼(99.53g,391.93mmol)于二噁烷(3.2L)中的搅拌溶液中添

加KOAc(73.97g,753.70mmol)和Pd(dppf)Cl_2(22.06g,30.15mmol)。将反应混合物加热至90℃持续3h,并且然后冷却至室温并用EtOAc(2×3L)萃取。将合并的有机层用盐水(3×800mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(5% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到产物(96g,78.6%产率)。$C_{21}H_{32}BNO_6$的LCMS(ESI)m/z[M+Na]计算值428.22;实验值:428.1。

[2992] 步骤3.向(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]丙酸甲基酯(94g,231.9mmol)和乙酸3-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(75.19g,231.93mmol)于二噁烷(1.5L)和H_2O(300mL)中的混合物中添加K_2CO_3(64.11g,463.85mmol)和Pd(DtBPF)Cl_2(15.12g,23.19mmol)。将反应混合物加热至70℃并搅拌4h。用EtOAc(2×2L)萃取反应混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×600mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(20% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到产物(130g,粗制物)。$C_{30}H_{38}N_2O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值523.28;实验值:523.1。

[2993] 步骤4.在-10℃下向(2S)-3-(3-[3-[3-(乙酰基氧基)-2,2-二甲基丙基]-1H-吲哚-5-基]苯基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸甲基酯(95.0g,181.8mmol)和碘(36.91g,145.41mmol)于THF(1L)中的溶液中添加AgOTf(70.0g,272.7mmol)和$NaHCO_3$(22.9g,272.65mmol)。将反应混合物搅拌30min,并且然后通过在0℃下添加饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(100mL)淬灭。用EtOAc(3×1L)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到(S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸甲基酯(49.3g,41.8%产率)。$C_{30}H_{37}IN_2O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:649.18;实验值:649.1。

[2994] 步骤5.向(2S)-3-(3-[3-[3-(乙酰基氧基)-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1H-吲哚-5-基]苯基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸甲基酯(60g,92.5mmol)于THF(600mL)中的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(19.41g,462.5mmol)于H_2O(460mL)中的溶液。将所得溶液搅拌过夜,并且然后利用HCl(1M)将pH调整至6。用EtOAc(2×500mL)萃取所得溶液,并且将合并的有机层用盐水(2×500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到产物(45g,82.1%产率)。$C_{27}H_{33}IN_2O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+Na]计算值615.13;实验值:615.1。

[2995] 步骤6.向(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1H-吲哚-5-基]苯基]丙酸(30g,50.6mmol)和(3S)-1,2-二噻烷-3-甲酸甲基酯(10.9g,75.9mmol)于DCM(400mL)中的溶液中添加NMM(40.97g,405.08mmol)、HOBt(2.05g,15.19mmol)和EDCI(19.41g,101.27mmol)。将反应混合物搅拌过夜,并且然后用饱和NH_4Cl水溶液(2×200mL)和盐水(2×200mL)洗涤混合物,并且使混合物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到产物(14g,38.5%产率)。$C_{33}H_{43}IN_4O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值718.23;实验值:719.4。

[2996] 步骤7.在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(92g,128.0mmol)于THF(920mL)中的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(26.86g,640.10mmol)于H_2O(640mL)中的溶液。将反应混合物搅拌2h,并且然后在减压下浓缩,得到产物(90g,粗制物)。$C_{32}H_{41}IN_4O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值705.22;实验值:705.1。

[2997] 步骤8.在0℃下向(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1H-吲哚-5-基]苯基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸(90g,127.73mmol)于DCM(10L)中的溶液中添加HOBt(34.52g,255.46mmol)、DIPEA(330.17g,2554.62mmol)和EDCI(367.29g,1915.96mmol)。将反应混合物搅拌16h,并且然后在减压下浓缩。用DCM(2×2L)萃取混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×1L)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到产物(70g,79.8%产率)。$C_{32}H_{39}IN_4O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值687.21;实验值:687.1。

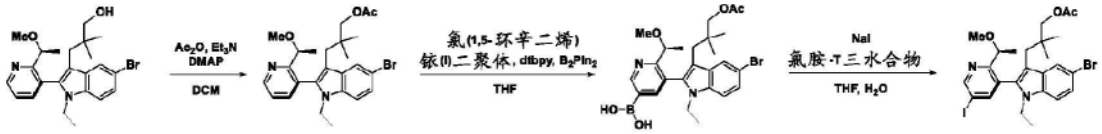
[2998] 步骤9.在室温下向1L圆底烧瓶中装填((6³S,4S)-1²-碘-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(22.0g,32.042mmol)、甲苯(300.0mL)、$Pd_2(dba)_3$(3.52g,3.845mmol)、S-Phos(3.95g,9.613mmol)和KOAc(9.43g,96.127mmol)。在室温下向混合物中滴加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(26.66g,208.275mmol)并搅拌。将所得溶液在60℃下搅拌3h。过滤所得混合物,并用EtOAc洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化剩余残余物,得到呈固体的产物(22g,90%产率)。$C_{38}H_{51}BN_4O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值687.3;实验值:687.4。

[2999] 步骤10.将((6³S,4S)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1²-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(2.0g,2.8mmol)、3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(0.60g,2.8mmol)、Pd(dppf)Cl_2(0.39g,0.5mmol)和K_3PO_4(1.2g,6.0mmol)于二噁烷(50mL)和H_2O(10mL)中的混合物在N_2气氛下加热至70℃并搅拌2h。用H_2O(50mL)稀释所述混合物并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(1.5g,74%产率)。$C_{40}H_{49}N_5O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值695.4;实验值:696.5。

[3000] 步骤11.在0℃下向((6³S,4S)-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(20g,28.7mmol)和Cs_2CO_3(18.7g,57.5mmol)于DMF(150mL)中的溶液中添加EtI(13.45g,86.22mmol)于DMF(50mL)中的溶液。将所得混合物在35℃下搅拌过夜,并且然后用H_2O(500mL)稀释。用EtOAc(2×300mL)萃取混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(4.23g,18.8%产率)和阻转异构体(5.78g,25.7%产率)。$C_{42}H_{53}N_5O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值724.4;实验值:724.6。

[3001] 步骤12.将((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.3g,1.7mmol)于TFA(10mL)和DCM(20mL)中的混合物在0℃下搅拌2h。在减压下浓缩所述混合物,得到呈固体的产物(1.30g,粗制物)。$C_{37}H_{45}N_5O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值623.3;实验值:624.4。

[3002] 中间体E6:(S)-乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3003] 

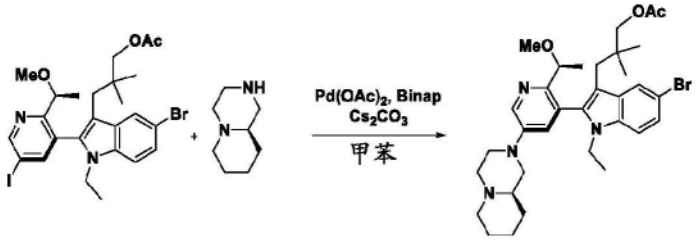
[3004] 步骤1.在氩气气氛下在0℃下向(S)-3-(5-溴-1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(100g,224.517mmol)和Et_3N(45.44g,449.034mmol)于DCM(1L)中的搅拌溶液中分多次添加DMAP(2.74g,22.452mmol)和Ac_2O(27.50g,269.420mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。在减压下浓缩所得混合物,然后用EtOAc(1000mL)稀释。将所得混合物用1M HCl(500mL)洗涤,然后用饱和$NaHCO_3$(500mL)和盐水(500mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过与石油醚(500mL)一起湿磨纯化残余物,得到呈白色固体的产物(93.3g,85%产率)。$C_{25}H_{31}BrN_2O_3$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:487.16;实验值:489.2

[3005] 步骤2.在氩气气氛下在室温下向(S)-乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(93.3g,191.409mmol)和B_2PIN_2(72.91g,287.113mmol)于THF(370mL)中的搅拌溶液中分多次添加dtbpy(7.71g,28.711mmol)和氯(1,5-环辛二烯)铱(I)二聚体(6.43g,9.570mmol)。将所得混合物在75℃下搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物,得到呈油状物的产物(190g,粗制物)。LCMS(ESI)m/z[M+H];$C_{25}H_{32}BBrN_2O_5$计算值:531.17;实验值:533.3

[3006] 步骤3.在空气气氛下在0℃下向(S)-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-乙基-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸(110g,207.059mmol)和氯胺-T三水合物(349.96g,1242.354mmol)于THF(550mL)中的搅拌溶液中分多次添加NaI(186.22g,1242.354mmol)于H_2O(225mL)中的溶液。将所得混合物在氩气气氛下在50℃下搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物,然后用$CHCl_3$(500mL)洗涤。过滤所得混合物,用$CHCl_3$(3×250mL)洗涤滤饼。用$CHCl_3$(3×500mL)萃取滤液。将合并的有机层用$Na_2S_2O_3$(500mL)洗涤,用盐水(2×200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。

[3007] 通过硅胶柱纯化残余物

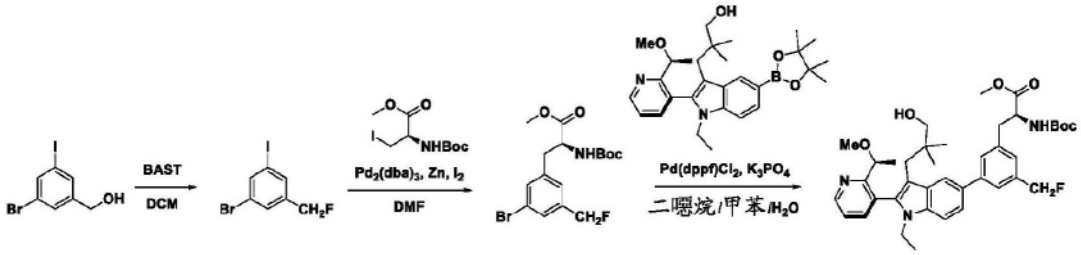
[3008] 中间体E7:乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3009] 

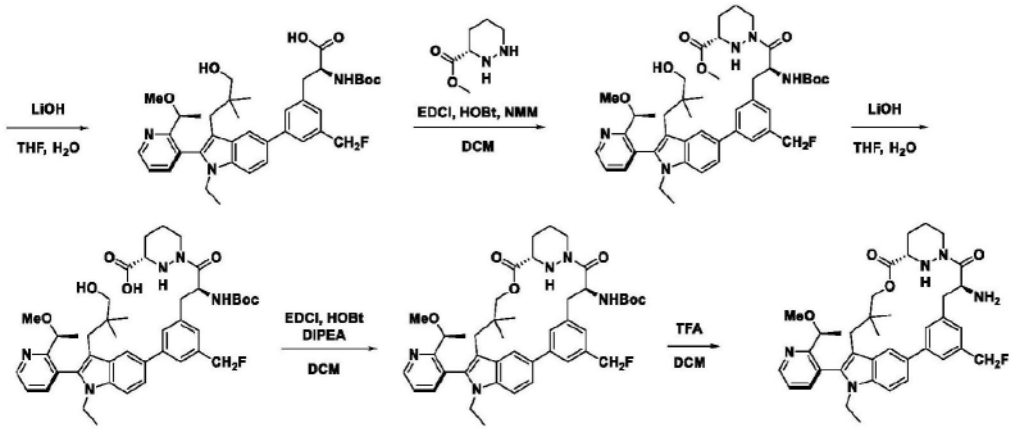
[3010] 在氩气气氛下在室温下向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-{5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(9g,14.674mmol)、(R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪(2.469g,17.609mmol)、Cs_2CO_3(11.9523g,36.685mmol)和BINAP(456.85mg,0.734mmol)于甲苯(63mL)中的搅拌溶液中分多次添加Pd(OAc)2(329.44mg,1.467mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌6h,然后过滤所述混合物,用EtOAc(100mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(8%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(6g,65%产

率)。$C_{33}H_{45}BrN_4O_3$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:625.28;实验值:627.4

[3011] 中间体E8.(6^3S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成



[3012]



[3013] 步骤1.在0℃下向(3-溴-5-碘苯基)甲醇(175.0g,559.227mmol)于DCM(2L)中的溶液中滴加BAST(247.45g,1118.454mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。在0℃下用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭反应物。将有机层用H_20(3×700mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(3% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(120g,68%产率)。

[3014] 步骤2.向1000mL 3颈圆底烧瓶中添加于DMF(350.0mL)中的Zn粉(32.40g,495.358mmol)以及I_2(967.12mg,3.810mmol)。向混合物中添加(2R)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-碘丙酸甲基酯(27.0g,82.03mmol)于DMF(10mL)中的溶液。将混合物加热至30℃持续10min。然后向所述混合物中添加(2R)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-碘丙酸甲基酯(54.0g,164.07mmol)于DMF(20mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌30min并过滤。在氩气气氛下在室温下将所得溶液添加至1-溴-3-(氟甲基)-5-碘苯(60g,190.522mmol)、三(呋喃-2-基)磷烷(2.65g,11.431mmol)和$Pd_2(dba)_3$(3.49g,3.810mmol)于DMF(400mL)中的混合物中,并且将反应混合物加热至60℃持续10min,然后去除油浴。将所得混合物搅拌约1h,直至温度冷却至50℃。用NH_4Cl水溶液(3000mL)淬灭反应物,并用EtOAc(3×1000mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(2×1000mL)洗涤,并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(9% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(45g,60%产率)。

[3015] 步骤3.将(2S)-3-[3-溴-5-(氟甲基)苯基]-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸甲基酯(75.28g,192.905mmol)、(S)-3-(1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(95g,

192.905mmol)、Pd(dppf)Cl_2(14.11g,19.291mmol)和K_2CO_3(53.32g,385.810mmol)于二噁烷(900mL)和H_2O(180mL)中的混合物在80℃下搅拌2h。在减压下浓缩所得混合物,并且然后用H_2O稀释。用EtOAc(3×1200mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用H_2O(3×500mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(105g,80%产率)。LCMS(ESI)m/z:$C_{39}H_{50}FN_3O_6$的[M+H]计算值:676.38;实验值676.1。

[3016] 步骤4.在0℃下向(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酸甲基酯(108g,159.801mmol)于THF(500mL)中的搅拌溶液中添加LiOH·H_2O(11.48g,479.403mmol)于H_2O(500mL)中的溶液。将所得混合物在0℃下搅拌2h,并且然后利用1M HCl(水溶液)酸化至pH 6。用EtOAc(3×800mL)萃取混合物,并且将合并的有机层用盐水(2×200mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到所需产物(101g,粗制物)。LCMS(ESI)m/z:$C_{38}H_{48}FN_3O_6$的[M+H]计算值:662.36;实验值662.1。

[3017] 步骤5.在0℃下向(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酸(103g,155.633mmol)和NMM(157.42g,1556.330mmol)于DCM(1200mL)中的搅拌溶液中分多次添加(3S)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(33.66g,233.449mmol)、HOBt(10.51g,77.816mmol)和EDCI(59.67g,311.265mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。然后将有机层用0.5M HCl(2×1000mL)和盐水(2×800mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(103g,83%产率)。LCMS(ESI)m/z:$C_{44}H_{58}FN_5O_7$的[M+H]计算值:788.44;实验值788.1。

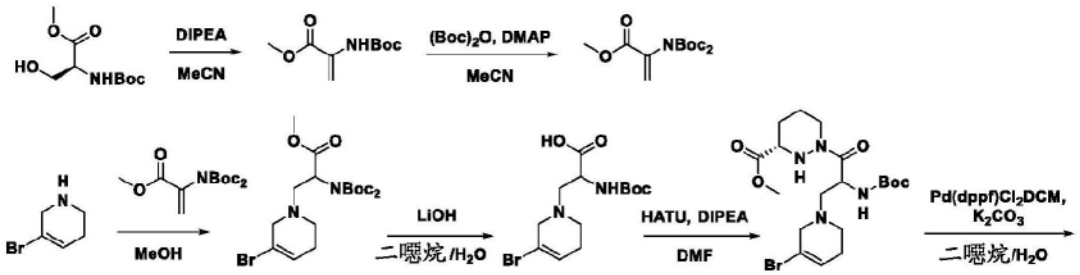
[3018] 步骤6.在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(103g,130.715mmol)于THF(700mL)中的搅拌溶液中添加LiOH·H_2O(27.43g,653.575mmol)于H_2O(700mL)中的溶液。将所得混合物在0℃下搅拌2h,并且然后利用1M HCl中和至pH 6。用EtOAc(3×800mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(2×600mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到所需产物(101g,粗制物)。LCMS(ESI)m/z:$C_{43}H_{56}FN_5O_7$的[M+H]计算值:774.43;实验值774.1。

[3019] 步骤7.在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(101g,130.50mmol)于DCM(5500mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(227.31mL,1305.0mmol)和HOBt(88.17g,652.499mmol)和EDCI(375.26g,1957.498mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后用0.5M HCl(2×2000mL)、盐水(2×2000mL)洗涤混合物,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(68g,65%产率)。LCMS(ESI)m/z:$C_{43}H_{54}FN_5O_6$的[M+H]计算值:756.42;实验值756.4。

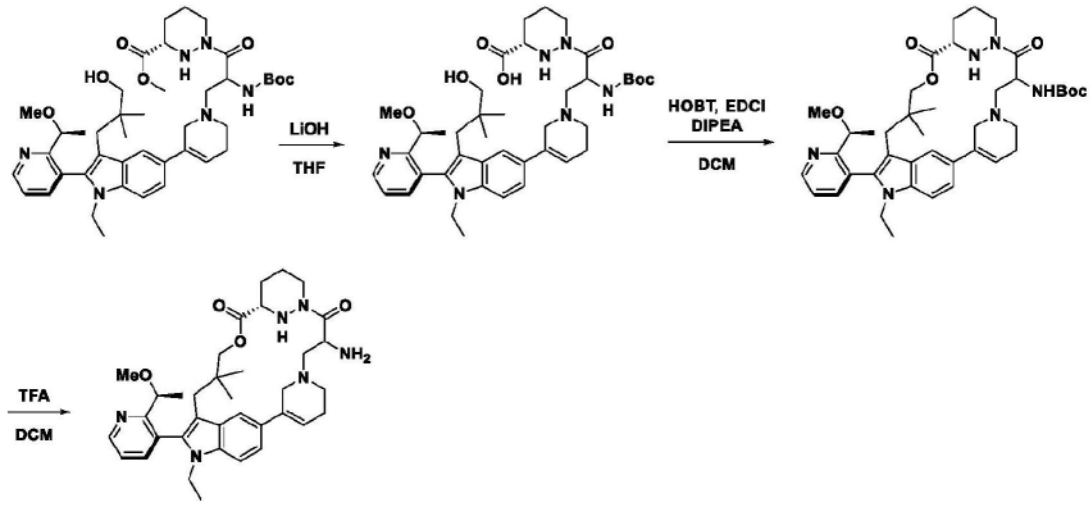
[3020] 步骤8.在0℃下向((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(350mg,0.403mmol)于DCM

(4mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1.50mL)。将所得混合物在室温下搅拌1.5h,并且然后在减压下浓缩,得到所需产物(600mg,粗制物)。LCMS(ESI)m/z:$C_{38}H_{46}FN_5O_4$的[M+H]计算值:656.36;实验值656.4。

[3021] 中间体E9.(6^{3}S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-5,7-二酮的合成



[3022]



[3023] 步骤1.向(叔丁氧基羰基)-L-丝氨酸甲基酯(10g,45mmol)于无水MeCN(150mL)中的溶液中添加DIPEA(17g,137mmol)。将反应混合物在45℃下搅拌2h,得到于溶液中的产物。$C_9H_{15}NO_4$的LCMS(ESI)m/z[M+Na]计算值201.1;实验值:224.1。

[3024] 步骤2.在0℃下向2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙烯酸甲基酯(12g,60mmol)于无水MeCN(150mL)中的溶液中添加DMAP(13g,90mmol)和$(Boc)_20$(26g,120mmol)。将反应物搅拌6h,然后用H_20(100mL)淬灭并用DCM(3×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(12.5g,65%产率)。$C_{14}H_{23}NO_6$的LCMS(ESI)m/z[M+Na]计算值301.2;实验值:324.1。

[3025] 步骤3.在Ar气氛下向5-溴-1,2,3,6-四氢吡啶(8.0g,49mmol)于MeOH(120mL)中的混合物中添加2-{双[(叔丁氧基)羰基]氨基}丙-2-烯酸甲基酯(22g,74mmol)。将混合物搅拌16h,然后在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的产物(12g,47%产率)。$C_{19}H_{31}BrN_2O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值462.1;实验值:463.1。

[3026] 步骤4.向2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-溴-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酸甲基酯(14g,30mmol)于二噁烷(30mL)和H_20(12mL)中的混合物中添加LiOH(3.6g,151mmol)。将混合物加热至35℃并搅拌12h,然后添加1M HCl并且将pH调整至约3-4。用DCM(2×300mL)萃取混合物,并且使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,得到呈

固体的产物(10g,85%产率)。$C_{13}H_{21}BrN_2O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值348.1;实验值:349.0。

[3027] 步骤5.在Ar气氛下在0℃下向3-(5-溴-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(10g,30mmol)、DIPEA(12g,93mmol)和(3S)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(5.4g,37mmol)于DMF(100mL)中的混合物中添加HATU(13g,34mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后添加H_2O并用EtOAc(2×300mL)萃取混合物。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩并通过反相色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(9.0g,55%产率)。$C_{19}H_{31}BrN_4O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值474.1;实验值:475.1。

[3028] 步骤6.在Ar气氛下将(3S)-1-(3-(5-溴-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(9.0g,18mmol)、K_2CO_3(4.5g,32mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(1.4g,2mmol)、3-(1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(9.8g,20mmol)于二噁烷(90mL)和H_2O(10mL)中的混合物加热至75℃并搅拌2h。添加H_2O,并用EtOAc(3×200mL)萃取混合物。使合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(4.0g,25%产率)。$C_{42}H_{60}N_6O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值760.5;实验值:761.4。

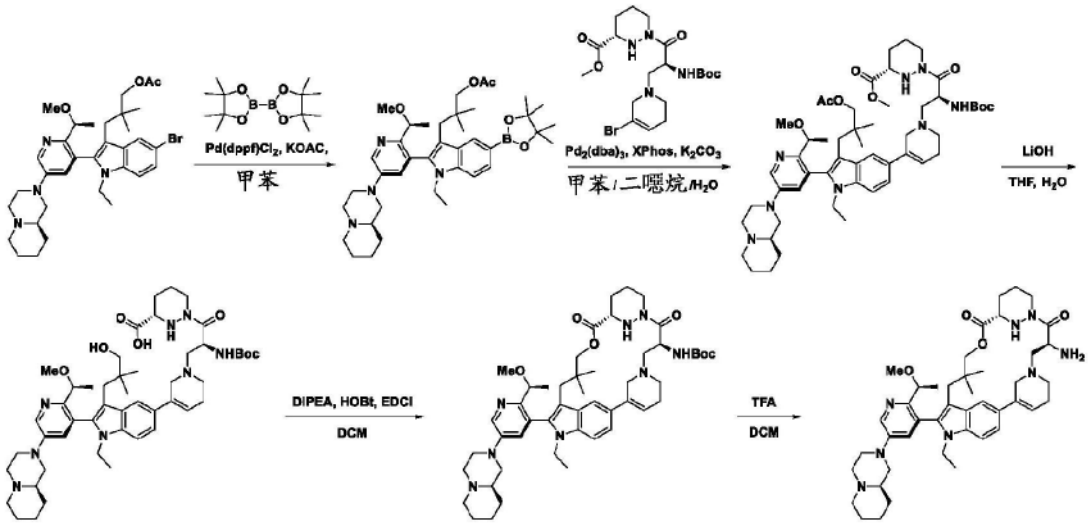
[3029] 步骤7.在0℃下向(3S)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(4.1g,5.0mmol)于THF(35mL)中的混合物中添加LiOH(0.60g,27mmol)。将混合物在0℃下搅拌1.5h,然后添加1M HCl以将pH调整至约6-7,并用EtOAc(3×200mL)萃取混合物。使合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(3.6g,80%产率)。$C_{41}H_{58}N_6O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值746.4;实验值:747.4。

[3030] 步骤8.在Ar气氛下向(3S)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(3.6g,5.0mmol)和DIPEA(24g,190mmol)于DCM(700mL)中的混合物中添加EDCI·HCl(28g,140mmol)和HOBt(6.5g,50mmol)。将混合物加热至30℃并在30℃下搅拌16h,然后在减压下浓缩。用EtOAc(200mL)稀释残余物并用H_2O(2×200mL)、盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(1.45g,40%产率)。$C_{41}H_{56}N_6O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值728.4;实验值:729.4。

[3031] 步骤9.在0℃下向((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(130mg,0.20mmol)于DCM(1.0mL)中的混合物中添加TFA(0.3mL)。使混合物升温至室温并搅拌2h,然后在减压下浓缩得到产物,其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{36}H_{48}N_6O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值628.4;实验值:629.4。

[3032] 中间体E10.(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,

6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3033] 

[3034] 步骤1.向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(1g,1.598mmol)和B_2Pin_2(0.81g,3.196mmol)于甲苯(20mL)中的搅拌溶液中添加KOAc(0.39g,3.995mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.12g,0.16mmol)。将混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌2h。然后利用饱和$NaHCO_3$水溶液使混合物碱化至pH 8。用DCM(3×40mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×40mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(2%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(0.9g,83%产率)。$C_{39}H_{57}BN_4O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:673.45;实验值:673.6

[3035] 步骤2.向乙酸3-(1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(0.9g,1.338mmol)、(3S)-1-[(2S)-3-(3-溴-5,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(1.02g,2.141mmol)、K_2CO_3(0.46g,3.345mmol)和X-Phos(0.26g,0.535mmol)于甲苯(13.5mL)、二噁烷(90mL)和H_2O(4.5mL)中的搅拌溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(0.37g,0.401mmol)。将混合物在氮气气氛下在70℃下搅拌2h。然后利用饱和$NaHCO_3$水溶液使混合物碱化至pH 8。用DCM(3×100mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(2%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(1.1g,87%产率)。$C_{52}H_{76}N_8O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:941.59;实验值:941.8

[3036] 步骤3.在氮气气氛下在0℃下向(S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(1.1g,1.169mmol)于THF(8mL)中的搅拌溶液中滴加LiOH(0.14g,5.845mmol)于H_2O(8mL)中的溶液。将反应混合物搅拌16h。然后利用浓HCl使混合物酸化至pH 6。用DCM(3×50mL)萃取所得混合物,并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(1.0g,96%产率),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{49}H_{72}N_8O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:885.56;实验值:885.5

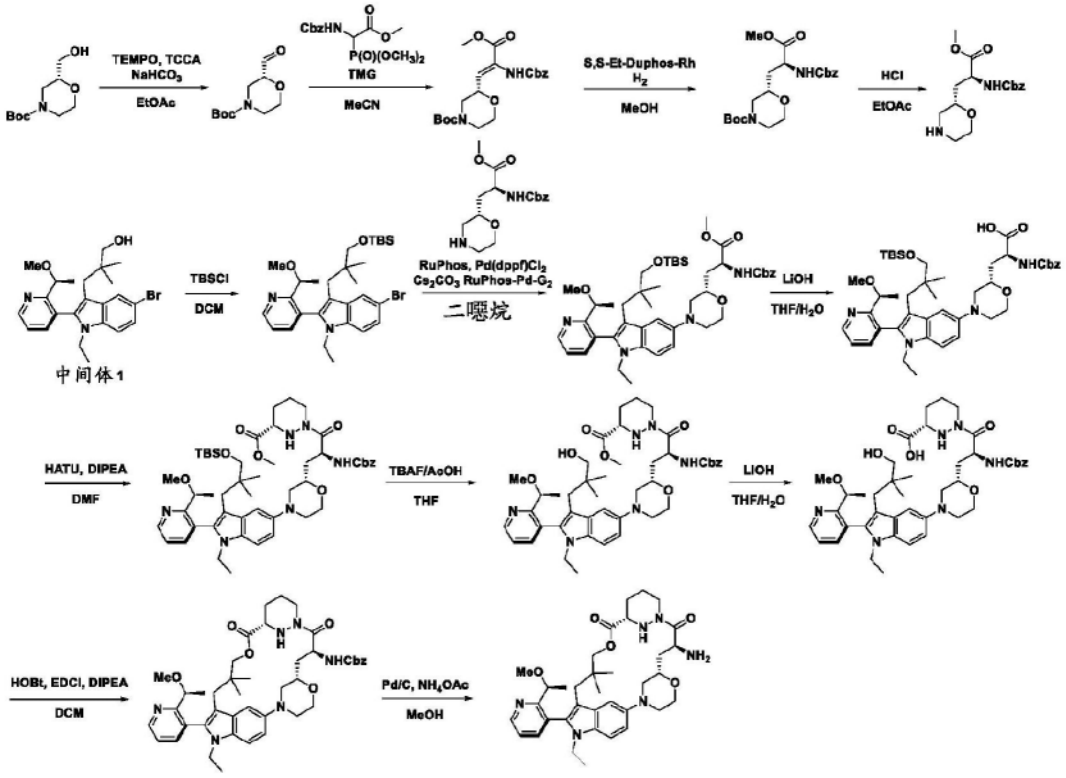
[3037] 步骤4.在氮气气氛下在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(1-

乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(1.0g,1.13mmol)和HOBt(0.76g,5.65mmol)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中滴加EDC·HCl(6.06g,31.64mmol)和DIPEA(5.11g,39.55mmol)。将反应混合物搅拌16h。然后利用饱和$NaHCO_3$水溶液使混合物碱化至pH 8。用DCM(3×100mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(3% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(650mg,66%产率)。$C_{49}H_{70}N_8O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:867.55;实验值:867.5

[3038] 步骤5.在氮气气氛下在0℃下向((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(300mg,0.346mmol)于DCM(3mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(3mL)。将所得混合物在0℃下搅拌1h。然后利用饱和$NaHCO_3$水溶液使混合物碱化至pH 8。用DCM(3×50mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(260mg,98%产率),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{44}H_{62}N_8O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:767.50;实验值:767.2

[3039] 中间体E11.(2^{2}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3040]



[3041] 步骤1.在室温下向(2R)-2-(羟基甲基)吗啉-4-基甲酸叔丁基酯(50g,230mmol)于EtOAc(1L)中的溶液中添加TEMPO(715mg,4.6mmol)和$NaHCO_3$(58g,690mmol)。使混合物冷却

至-50℃,然后经30min滴加于EtOAc(100mL)中的TCCA(56g,241mmol)。使反应混合物升温至5℃持续2h,然后用10% $Na_2S_2O_3$(200mL)淬灭并搅拌20min。过滤所得混合物,并且分离有机相。用EtOAc(2×100mL)萃取水相。将合并的有机层用H_2O(100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后经无水Na_2SO_4干燥。将有机层在减压下浓缩,得到呈油状物的产物(50g,粗制物)。

[3042] 步骤2.在0℃-10℃下向(2R)-2-甲酰基吗啉-4-基甲酸叔丁基酯(49g,153mmol)和2-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲基酯(60g,183mmol)于MeCN(300mL)中的溶液中添加四甲基胍(35g,306mmol)。将反应混合物在10℃下搅拌30min,然后升温至室温持续2h。用DCM(200mL)稀释反应混合物,并用10%柠檬酸(200mL)和10% $NaHCO_3$水溶液(200mL)洗涤。将有机相在减压下浓缩,并通过硅胶柱色谱法进行纯化,得到呈固体的产物(36g,90%产率)。$C_{21}H_{28}N_2O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+Na]计算值420.2;实验值:443.1

[3043] 步骤3.向(S,Z)-2-(2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吗啉-4-甲酸叔丁基酯(49g,0.12mol)于MeOH(500mL)中的溶液中添加(S,S)-Et-DUPHOS-Rh(500mg,0.7mmol)。将混合物在室温下在H_2(60psi)气氛下搅拌48h。浓缩反应物并通过硅胶柱色谱法进行纯化,得到呈固体的产物(44g,90%产率)。$C_{21}H_{30}N_2O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+Na]计算值422.2;实验值:445.2。

[3044] 步骤4.在15℃下向(S)-2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基-3-氧代丙基)吗啉-4-甲酸叔丁基酯(2.2g,5.2mmol)于EtOAc(2mL)中的搅拌溶液中添加HCl/EtOAc(25mL)。将反应物在15℃下搅拌2h,然后在减压下浓缩,得到呈油状物的产物(1.51g,90%产率)。$C_{16}H_{22}N_2O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值322.1;实验值:323.2。

[3045] 步骤5.在0℃下向3-(5-溴-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(100g,0.22mol)和咪唑(30.6g,0.45mol)于DCM(800mL)中的溶液中添加于DCM(200mL)中的TBSCl(50.7g,0.34mol)。将反应物在室温下搅拌2h。用H_2O(3×300mL)和盐水(2×200mL)洗涤所得溶液,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。利用硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(138g,90%产率)。$C_{29}H_{43}BrN_2O_2Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值558.2;实验值:559.2。

[3046] 步骤6.向(S)-5-溴-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚(50g,89.3mmol)于二噁烷(500mL)中的搅拌溶液中添加(2S)-2-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-3-[(2S)-吗啉-2-基]丙酸甲基酯(31.7g,98.2mmol)、RuPhos(16.7g,35.7mmol)、二-μ-氯双(2-氨基-1,1-联苯-2-基-C,N)二钯(II)(2.8g,4.4mmol)和碳酸铯(96g,295mmol),接着在N_2气氛下在105℃下添加RuPhos-Pd-G2(3.5g,4.4mmol)。将反应混合物在N_2气氛下在105℃下搅拌6h。过滤所得混合物,并且将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(55g,73%产率)。$C_{45}H_{64}N_4O_7Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值800.5;实验值:801.5。

[3047] 步骤7.在室温下向(2S)-2-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-3-[(2S)-4-(3-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)吗啉-2-基]丙酸甲基酯(10g,12mmol)于THF(270mL)中的溶液中添加于H_2O(45mL)中的LiOH(1.3g,31mmol)。将反应物在室温下搅拌2h,然后在0℃-5℃下用1N HCl处理以将pH调整至4-5。用EtOAc(2×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤并经

无水Na_2SO_4干燥。然后将有机相在减压下浓缩,得到呈固体的产物(9.5g,97%产率)。$C_{44}H_{62}N_4O_7Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值786.4;实验值:787.4。

[3048] 步骤8.向(2S)-2-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-3-[(2S)-4-(3-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)吗啉-2-基]丙酸(10g,12.7mmol)于DMF(150mL)中的搅拌溶液中添加(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(2g,14mmol),然后冷却至0℃,添加DIPEA(32.8g,254mmol),接着在0℃-5℃下添加HATU(9.7g,25.4mmol)。将反应混合物在0℃-5℃下搅拌1h。用EtOAc(500mL)和H_2O(200mL)稀释所得混合物。分离有机层并用H_2O(2×100mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤溶液并在减压下浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到产物。$C_{50}H_{72}N_6O_8Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值912.5;实验值:913.4。

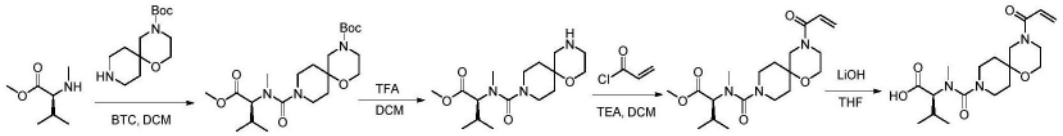
[3049] 步骤9.在室温下向(S)-1-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(8.5g,9mmol)于THF(8mL)中的溶液中添加四丁基氟化铵(1M于THF中,180mL,180mmol)与AcOH(11g,200mmol)的混合物。将反应混合物在75℃下搅拌3h。用EtOAc(150mL)稀释所得混合物并用H_2O(6×20mL)洗涤。将有机相在减压下浓缩,得到呈固体的产物(7.4g,100%产率)。$C_{44}H_{58}N_6O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值799.4;实验值:798.4。

[3050] 步骤10.向(S)-1-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(8g,10mmol)于THF(200mL)中的溶液中添加于H_2O(30mL)中的LiOH(600mg,25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h,然后在0℃-5℃下用1N HCl处理以将pH调整至4-5,并用EtOAc(2×500mL)萃取。将有机相用盐水洗涤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(8g,粗制物)。$C_{43}H_{56}N_6O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值784.4;实验值:785.4。

[3051] 步骤11.在氩气气氛下在室温下向(S)-1-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(8g,10.2mmol)和DIPEA(59g,459mmol)于DCM(800mL)中的搅拌溶液中添加EDCI(88g,458mmol)和HOBt(27.6g,204mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。在减压下浓缩所得混合物,并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(5g,66%产率);$C_{43}H_{54}N_6O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值766.4;实验值:767.4。

[3052] 步骤12.在H_2气氛下在室温下向((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸苄基酯(400mg,0.5mmol)于MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(200mg)和乙酸铵(834mg,16mmol),并且将混合物搅拌2h。过滤所得混合物并在减压下浓缩。将残余物再溶解于DCM(20mL)中并用H_2O(5mL×2)洗涤,然后在减压下浓缩,得到呈固体的产物(320mg,97%产率)。$C_{35}H_{48}N_6O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值632.4;实验值:633.3。

[3053] 中间体E12.(2S)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)氨基]丁酸的合成

[3054] 

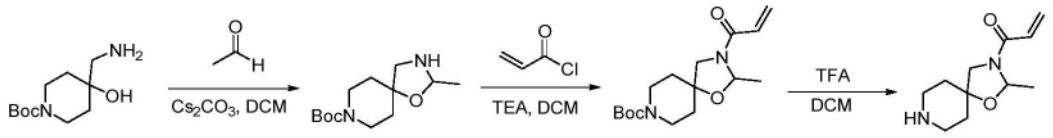
[3055] 步骤1.在0℃下向碳酸二-三氯甲基酯(135mg,0.45mmol)与DCM(1mL)的混合物中滴加(2S)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酸甲基酯(200mg,1.4mmol)和吡啶(327mg,4.1mmol)于DCM(1mL)中的混合物。将混合物在0℃下搅拌1h,然后在0℃下滴加于DCM(2mL)中的1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁基酯(353mg,1.4mmol)、TEA(418mg,4.1mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后在减压下浓缩。将盐水(20mL)添加至残余物中,并用DCM(3×20mL)萃取混合物。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈固体的9-{[(2S)-1-甲氧基-3-甲基-1-氧代丁-2-基](甲基)氨甲酰基}-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁基酯(335mg,57%产率)。LCMS(ESI):$C_{21}H_{37}N_3O_6$的m/z[M+H]$^+$计算值427.3;实验值428.2。

[3056] 步骤2.在0℃下向9-{[(2S)-1-甲氧基-3-甲基-1-氧代丁-2-基](甲基)氨甲酰基}-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁基酯(330mg,0.77mmol)于DCM(2.4mL)中的混合物中添加TFA(0.8mL)。将混合物在0℃下搅拌h,然后用饱和$NaHCO_3$碱化至pH约7,并用DCM(3×10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈浅黄色固体的(2S)-3-甲基-2-[甲基(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)氨基]丁酸甲基酯(280mg,粗制物)。LCMS(ESI):$C_{16}H_{29}N_3O_4$的m/z[M+H]$^+$计算值327.2;实验值328.1。

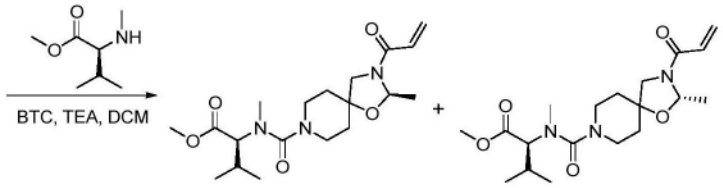
[3057] 步骤3.在0℃下向(2S)-3-甲基-2-[甲基(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)氨基]丁酸甲基酯(270mg,0.83mmol)和TEA(1.67g,16.5mmol)于DCM(3mL)中的混合物中滴加丙烯酰氯(75mg,0.83mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈固体的(2S)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)氨基]丁酸甲基酯(230mg,73%产率)。LCMS(ESI):$C_{19}H_{31}N_3O_5$的m/z[M+H]$^+$计算值381.2;实验值382.2。

[3058] 步骤4.在0℃下向(2S)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)氨基]丁酸甲基酯(220mg,0.58mmol)于THF(1.8mL)和H_2O(0.6mL)中的混合物中添加LiOH(21mg,0.87mmol)。将混合物在0℃下搅拌1天,然后利用HCl水溶液酸化至pH约4,并用DCM(3×20mL)萃取混合物。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的(2S)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)氨基]丁酸(137mg,65%产率)。LCMS(ESI):$C_{18}H_{29}N_3O_5$的m/z[M+H]$^+$计算值367.2;实验值368.2。

[3059] 中间体E13.N-((S)-3-丙烯酰基-2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲基酯和N-((R)-3-丙烯酰基-2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲基酯的合成



[3060]



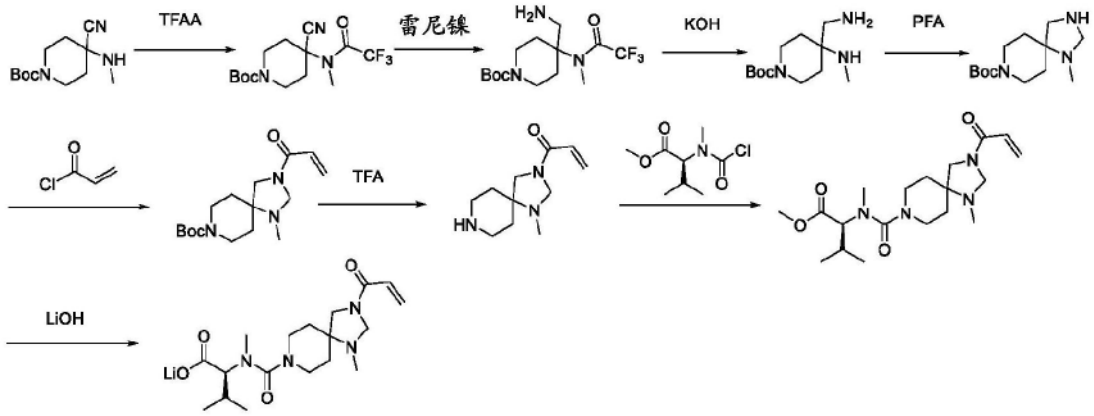
[3061] 步骤1.向4-(氨基甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁基酯(5.0g,21.7mmol)于DCM(50mL)中的混合物中添加$MgSO_4$(10g)、Cs_2CO_3(7.07g,21.7mmol)和乙醛(0.96g,21.7mmol)。将混合物在室温下搅拌2h,然后过滤并用EtOAc(5×100mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩,得到呈油状物的2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁基酯(6g),其直接用于下一步骤中。LCMS(ESI):$C_{13}H_{24}N_2O_3$的m/z[M+H]$^+$计算值256.2;实验值257.4。

[3062] 步骤2.在0℃下向2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁基酯(5.9g,23.0mmol)于DCM(50mL)中的混合物中添加TEA(6.99g,69.1mmol)和丙烯酰氯(2.08g,23.0mmol)。将混合物在0℃下搅拌30min,然后添加冰/H_2O,并用EtOAc(4×30mL)萃取混合物。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的3-丙烯酰基-2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁基酯(2.7g,38%)。

[3063] 步骤3.在0℃下向3-丙烯酰基-2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁基酯(2.65g,8.5mmol)于DCM(26mL)中的混合物中添加TFA(13mL)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后在减压下浓缩,得到呈油状物的1-(2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-基)丙-2-烯-1-酮(4.8g)。LCMS(ESI):$C_{11}H_{18}N_2O_2$的m/z[M+H]$^+$计算值210.1;实验值211.2。

[3064] 步骤4.在0℃下向BTC(0.40g,1.4mmol)于DCM(10mL)中的混合物中添加于DCM(7mL)中的甲基-L-缬氨酸甲基酯盐酸盐(0.73g,4.1mmol)和吡啶(1.28g,16.2mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后添加于DCM中的TEA(4.10g,40.5mmol)和1-(2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-基)丙-2-烯-1-酮(1.70g,8.1mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后添加冰/H_2O,并用EtOAc(3×20mL)萃取混合物。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC和制备型HPLC纯化残余物,得到呈油状物的N-((S)-3-丙烯酰基-2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲基酯(750mg)和N-((R)-3-丙烯酰基-2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲基酯(730mg)。LCMS(ESI):$C_{19}H_{31}N_3O_5$的m/z[M+H]$^+$计算值381.2;实验值382.2。

[3065] 中间体E14.(2S)-3-甲基-2-{甲基[1-甲基-3-(丙-2-烯酰基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基]羰基氨基}丁酸锂盐的合成

[3066] 

[3067] 步骤1.在0℃下向[4-氰基-4-(甲基氨基)哌啶-1-基]甲酸叔丁基酯(14.4g,63mmol)和吡啶(8g,125.6mmol)于THF(200mL)中的混合物中添加TFAA(15.8g,75.2mmol)。使混合物升温至室温并搅拌1h,然后在减压下浓缩。将残余物溶解于EtOAc(100mL)中,用1N HCl(100mL)洗涤,然后经Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化粗制残余物,得到呈固体的4-氰基-4-(2,2,2-三氟-N-甲基乙酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(15.9g,71%产率)。LCMS(ESI):$C_{14}H_{20}F_3N_3NaO_3$的m/z[M+Na]$^+$计算值358.1;实验值358.2。

[3068] 步骤2.将4-氰基-4-(2,2,2-三氟-N-甲基乙酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(9.6g,28mmol)于EtOH(100mL)中的混合物和雷尼镍(Raney Ni)(2g)在H_2(15psi)气氛下搅拌16h。过滤混合物,将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化粗制残余物,得到呈固体的4-(氨基甲基)-4-(2,2,2-三氟--甲基乙酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(3.9g,40%产率)。LCMS(ESI):$C_{14}H_{24}F_3N_3O_3$的m/z[M+H]$^+$计算值339.2;实验值340.2。

[3069] 步骤3.向4-(氨基甲基)-4-(2,2,2-三氟--甲基乙酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(3.9g,12mmol)于MeOH(40mL)和H_2O(8mL)中的混合物中添加KOH(3.45g,60mmol)。将混合物加热至80℃并搅拌1h,然后在减压下浓缩以去除MeOH。用DCM(30mL×3)萃取水层,并且使合并的有机层经Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的4-(氨基甲基)-4-(甲基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(2.9g,92%产率)。LCMS(ESI):$C_{12}H_{25}N_3O_2$的m/z[M+H]$^+$计算值243.2;实验值244.2。

[3070] 步骤4.向甲酸[4-(氨基甲基)-4-(甲基氨基)哌啶-1-基]叔丁基酯(1.4g,5.7mmol)于Et_2O(15mL)中的混合物中添加甲醛(0.77g,25.6mmol)。将混合物在室温下搅拌1h,然后过滤并用DCM洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩,得到呈油状物的{1-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基}甲酸叔丁基酯(1.2g,77%产率)。LCMS(ESI):$C_{13}H_{25}N_3O_2$的m/z[M+H]$^+$计算值255.2;实验值256.3。

[3071] 步骤5.在0℃下向{1-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基}甲酸叔丁基酯(1.4g,5.5mmol)、$NaHCO_3$(1.16g,13.7mmol)于H_2O(15mL)和DCM(15mL)中的混合物中添加丙-2-烯酰氯(0.55g,6mmol)。将混合物在0℃下搅拌1H,然后添加H_2O(30mL)并用DCM(50mL×3)萃取混合物。用盐水洗涤所获得的有机层,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化粗制残余物,得到呈油状物的[1-甲基-3-(丙-2-烯酰基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基]甲酸叔丁基酯(0.8g,43%产率)。LCMS(ESI):$C_{16}H_{27}N_3O_3$的m/z[M+H]$^+$计算值309.2;实验值310.3。

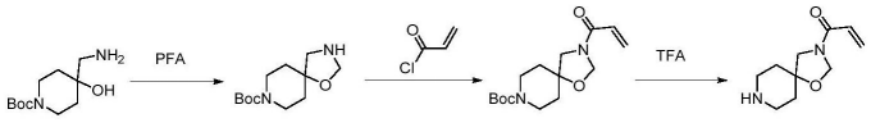
[3072] 步骤6.向[1-甲基-3-(丙-2-烯酰基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基]甲酸叔丁基

酯(800mg,2.6mmol)于DCM(6mL)中的混合物中添加TFA(2mL)。将混合物在室温下搅拌1h,然后在减压下浓缩,得到1-{1-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-3-基}丙-2-烯-1-酮(540mg),其直接用于下一步骤中。LCMS(ESI):$C_{11}H_{19}N_3O$的m/z[M+H]$^+$计算值209.2;实验值210.3。

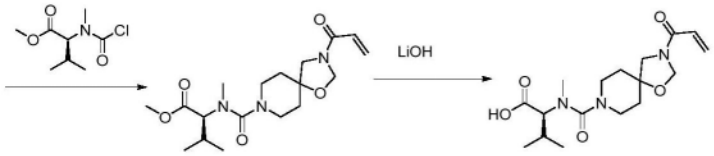
[3073] 步骤7.在0℃下向1-{1-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-3-基}丙-2-烯-1-酮(540mg,2.6mmol)和(2S)-2-[(氯羰基)(甲基)氨基]-3-甲基丁酸甲基酯(589mg,2.83mmol)于DCM(10mL)中的混合物中添加TEA(781mg,7.74mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后添加H_2O(30mL)并用DCM(50mL×3)萃取混合物。用盐水洗涤所获得的有机层,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化粗制残余物,得到甲基(2S)-3-甲基-2-{甲基[1-油状物。LCMS(ESI):$C_{19}H_{32}N_4O_4$的m/z[M+H]$^+$计算值380.2;实验值381.3。

[3074] 步骤8.向(2S)-3-甲基-2-{甲基[1-甲基-3-(丙-2-烯酰基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基]羰基氨基}丁酸甲基酯(600mg,1.6mmol)于THF(3mL)中的混合物中添加于H_2O(2mL)中的LiOH(75.5mg,3.15mmol)。将混合物在室温下搅拌1h,然后冻干,得到呈固体的(2S)-3-甲基-2-{甲基[1-甲基-3-(丙-2-烯酰基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基]羰基氨基}丁酸锂盐(500mg,78%产率)。LCMS(ESI):$C_{18}H_{30}N_4O_4$的m/z[M+H]$^+$计算值366.2;实验值367.2。

[3075] 中间体E15.(2S)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基]羰基氨基}丁酸的合成



[3076]



[3077] 步骤1.向4-(氨基甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁基酯(26g,112.9mmol)于MeOH(52mL)和3M NaOH(260mL)中的混合物中添加HCHO(37wt.%于H_2O中;52mL)。将混合物在室温下搅拌16h,然后用DCM(100mL×3)萃取。使合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈油状物的1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁基酯(28.8g)。粗产物直接用于下一步骤中。LCMS(ESI):$C_{12}H_{22}N_2O_3$的m/z[M+H]$^+$计算值242.2;实验值243.2。

[3078] 步骤2.在0℃下向1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁基酯(14.4g,59.4mmol)和$NaHCO_3$(14.97g,178.2mmol)于DCM(75mL)和H_2O(75mL)中的混合物中添加丙-2-烯酰氯(8.06g,89.1mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化粗制残余物,得到呈油状物的3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁基酯(10g,54%产率)。LCMS(ESI):$C_{15}H_{24}N_2O_4$的m/z[M+H]$^+$计算值296.2;实验值297.2。

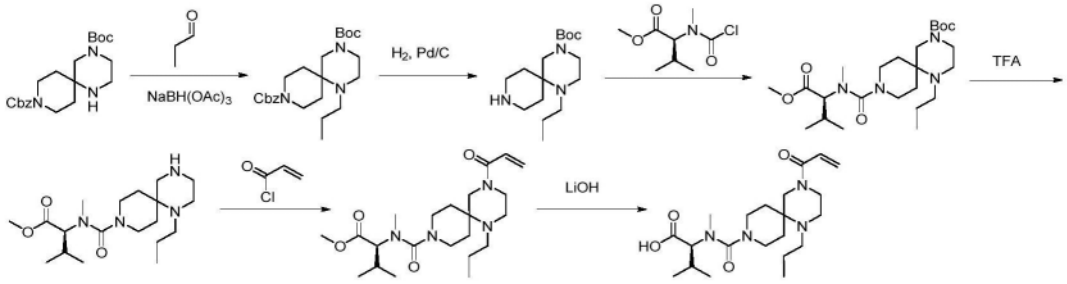
[3079] 步骤3.向3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁基酯(1.0g,3.4mmol)于DCM(6mL)中的混合物中添加TFA(2mL)。将混合物在室温下搅拌1h,然后在减压下浓缩,得到呈油状物的1-{1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-基}丙-2-烯-1-酮(0.67g)。产物直接用于下一步骤。LCMS(ESI):$C_{10}H_{16}N_2O_2$的m/z[M+H]$^+$计算值196.1;实验值

197.1。

[3080] 步骤4.在0℃下向(2S)-2-[(氯羰基)氨基]-3-甲基丁酸甲基酯(0.66g,3.4mmol)和TEA(1.72g,17mmol)于DCM(10mL)中的混合物中添加1-{1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-基}丙-2-烯-1-酮(0.67g,3.4mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后添加H_2O(30mL)并用DCM(30mL)萃取混合物。将合并的有机层在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化粗制残余物,得到呈油状物的(2S)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基]羰基氨基}丁酸甲基酯(600mg,47%产率)。LCMS(ESI):$C_{18}H_{29}N_3O_5$的m/z[M+H]$^+$计算值367.2;实验值368.3。

[3081] 步骤5.向(2S)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基]羰基氨基}丁酸甲基酯(600mg,1.63mmol)于THF(5mL)中的混合物中添加氢氧化锂(78mg,3.3mmol)于H_2O(5mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌4h,然后利用1N HCl调整至pH约4,并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到呈油状物的(2S)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基]羰基氨基}丁酸(500mg)。LCMS(ESI):$C_{17}H_{27}N_3O_5$的m/z[M+H]$^+$计算值353.2;实验值354.2。

[3082] 中间体E16.(2S)-3-甲基-2-{甲基[4-(丙-2-烯酰基)-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]羰基氨基}丁酸锂盐的合成

[3083] 

[3084] 步骤1.将9-{3-[(甲酰基氧基)甲基]苯基}-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁基酯(1.0g,2.6mmol)和丙醛(0.3g,5.2mmol)于DCM(10mL)中的混合物在室温下搅拌20min。添加$NaBH(OAc)_3$(1.1g,5.2mmol),并且将混合物在室温下搅拌1h,然后添加H_2O(20mL)并用DCM(20mL×3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化粗制残余物,得到呈油状物的9-{3-[(甲酰基氧基)甲基]苯基}-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁基酯(0.7g,62%产率)。LCMS(ESI):$C_{24}H_{37}N_3O_4$的m/z[M+H]$^+$计算值431.3;实验值432.3。

[3085] 步骤2.将9-{3-[(甲酰基氧基)甲基]苯基}-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁基酯(600mg,1.39mmol)和10% Pd/C(148mg,1.39mmol)于THF(10mL)中的混合物在H2(15psi)气氛下在室温下搅拌1h。过滤所述混合物并且将滤液在减压下浓缩,得到呈油状物的1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁基酯(500mg)。LCMS(ESI):$C_{16}H_{31}N_3O_2$的m/z[M+H]$^+$计算值297.2;实验值298.2。

[3086] 步骤3.在0℃下向(2S)-2-[(氯羰基)(甲基)氨基]-3-甲基丁酸甲基酯(314mg,1.5mmol)于DCM(5mL)中的混合物中添加TEA(458mg,4.5mmol)和1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁基酯(450mg,1.5mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后添加H_2O(20mL)并用DCM(20mL×3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化粗制残余物,得到呈油状物的9-

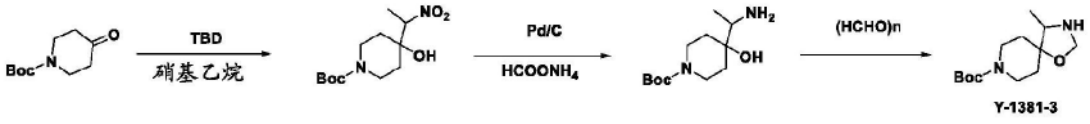
{[(2S)-1-甲氧基-3-甲基-1-氧代丁-2-基](甲基)氨甲酰基}-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁基酯(650mg,83%产率)。LCMS(ESI):$C_{24}H_{44}N_4O_5$的m/z[M+H]$^+$计算值468.3;实验值469.3。

[3087] 步骤4.在0℃下向9-{[(2S)-1-甲氧基-3-甲基-1-氧代丁-2-基](甲基)氨甲酰基}-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁基酯(550mg,1.17mmol)于DCM(6mL)中的混合物中添加TFA(2mL)。将混合物在0℃下搅拌15min,然后在减压下浓缩,得到(2S)-3-甲基-2-[甲基({1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-基}羰基)氨基]丁酸甲基酯(435mg),其直接用于下一步骤中。LCMS(ESI):$C_{19}H_{36}N_4O_3$的m/z[M+H]$^+$计算值368.3;实验值369.3。

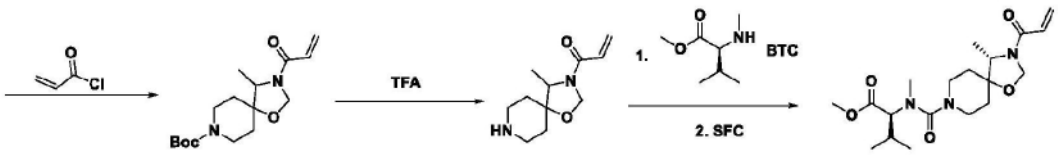
[3088] 步骤5.在0℃下向(2S)-3-甲基-2-[甲基({1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-基}羰基)氨基]丁酸甲基酯(435mg,1.18mmol)于DCM(5mL)和H_2O(5mL)中的混合物中添加$NaHCO_3$(991mg,11.8mmol)和丙-2-烯酰氯(214mg,2.36mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后添加H20(20mL)并用DCM(20mL×3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化粗制残余物,得到呈油状物的(2S)-3-甲基-2-{甲基[4-(丙-2-烯酰基)-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]羰基氨基}丁酸甲基酯(460mg,83%产率)。LCMS(ESI):$C_{22}H_{38}N_4O_4$的m/z[M+H]$^+$计算值422.3;实验值423.3。

[3089] 步骤6.向(2S)-3-甲基-2-{甲基[4-(丙-2-烯酰基)-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]羰基氨基}丁酸甲基酯(100mg,0.24mmol)于THF(1mL)中的混合物中添加LiOH(11.3mg,0.47mmol)于H_2O(1.5mL)中的混合物。将混合物在室温下搅拌4h,然后冻干,得到呈固体的(2S)-3-甲基-2-{甲基[4-(丙-2-烯酰基)-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]羰基氨基}丁酸锂盐(96mg),其直接用于下一步骤中。LCMS(ESI):$C_{21}H_{36}N_4O_4$的m/z[M+H]$^+$计算值408.3;实验值409.3。

[3090] 中间体E17.N-((S)-3-丙烯酰基-4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲基酯的合成



[3091]



[3092] 步骤1.在0℃下向硝基乙烷溶液(1L)中添加(4-氧代哌啶-1-基)甲酸叔丁基酯(200g,1mol,1当量)和TBD(13.9g,0.1mol,0.1当量)。将反应混合物在20℃下搅拌16h。在减压下浓缩所得混合物并通过硅胶柱色谱法纯化剩余残余物,得到呈白色固体的4-羟基-4-(1-硝基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(135g,产率49%)。ESI-MS m/z=299.2[M+H]$^+$,计算MW:274.15。

[3093] 步骤2.在室温下向4-羟基-4-(1-硝基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(135g,0.49mol,1当量)和$HCOONH_4$(269g,4.3mol,8.7当量)于MeOH(1350mL)中的溶液中添加Pd/C

(13.6g,0.13mol,0.26当量)和AcOH(0.29g,4.9mmol,0.01当量)。将反应混合物搅拌16h,然后用TEA(4.96g,0.1当量)将混合物调整至pH值为8并过滤。用DCM/MeOH(200mL,5/1)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩并通过碱性硅胶柱色谱法进行纯化,得到呈白色固体的4-(1-氨基乙基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁基酯(135g,产率89%)。ESI-MS m/z=189.3[M+H-tBu]$^+$,计算MW:244.34。

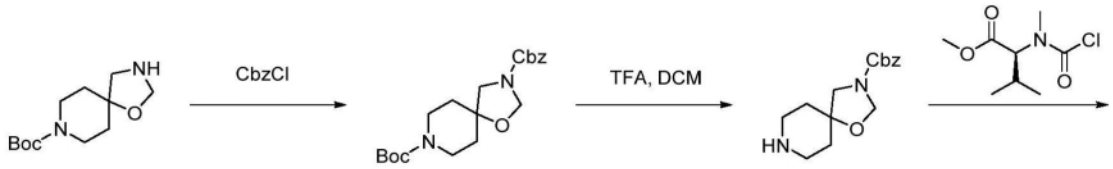
[3094] 步骤3.向甲酸[4-(1-氨基乙基)-4-羟基哌啶-1-基]叔丁基酯(40g,0.16mol,1当量)于ACN(800mL)中的溶液中添加$MgSO_4$(39.1g,0.33mol,2当量)、Cs_2CO_3(79.7g,0.25mol,1.5当量)和(HCHO)n(19.6g,0.65mol,4当量)。将混合物在N_2下在50℃下搅拌2h。过滤反应混合物并且将滤液在真空中浓缩,得到呈无色油状物的{4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基}甲酸叔丁基酯(40g,产率97%)。ESI-MS m/z=257.3[M+H]$^+$,计算MW:256.35。

[3095] 步骤4.在0℃下向{4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基}甲酸叔丁基酯(40g,155.4mmol,1当量)和$NaHCO_3$(52.2g,621.6mmol,3当量)于DCM(500mL)和H_2O(500mL)中的混合物中滴加丙-2-烯酰氯(15.5g,170.9mmol,1当量),并且在0℃下搅拌1h。过滤所得物,并用DCM(200mL×2)萃取滤液。将有机相用盐水(100mL)洗涤并在减压下浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物,得到呈无色油状物的[4-甲基-3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基]甲酸叔丁基酯(33g,产率68%)。ESI-MS m/z=311.1[M+H]$^+$,计算MW:310.39。

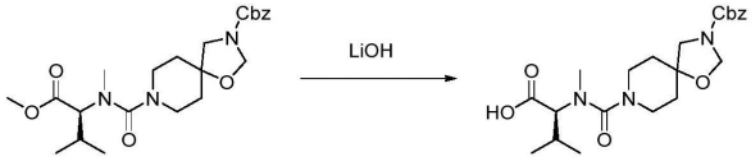
[3096] 步骤5.将[4-甲基-3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基]甲酸叔丁基酯(200g,0.64mol,1当量)于TFA/DCM(700ml,1/3,2L)中的混合物在0℃下搅拌1h。将混合物在0℃-10℃下减压浓缩,得到粗制1-(4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-基)丙-2-烯-1-酮(350g TFA盐,纯度36%)。ESI-MS m/z=211.2[M+H]$^+$,计算MW:210.28。

[3097] 步骤6.在0℃下向(2S)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酸甲基酯(63g,0.345mol,1当量)和DIEA(360g,2.8mol,8当量)于DCM(600mL)中的溶液中分多次添加BTC(36.5g,0.14mol,0.4当量),并且将混合物在0℃下搅拌1h。然后使反应混合物冷却至-40℃,并且滴加1-{4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-基}丙-2-烯-1-酮(TFA盐,36%,175g,0.32mol,0.92当量)于300ml DCM中的溶液。然后使反应混合物升温至室温,并且在室温下搅拌12h。然后将反应混合物在减压下浓缩,并用EA(0.5L)稀释剩余残余物。将混合物用盐水(200ml×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩,得到粗制残余物。通过色谱法纯化残余物,得到呈外消旋混合物形式的N-(3-丙烯酰基-4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲基酯(168g,64%产率)。使用手性SFC分离一部分外消旋产物(85g),得到N-((S)-3-丙烯酰基-4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲基酯。ESI-MS m/z=382.2[M+H]$^+$,计算MW:381.2。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ 6.72-6.24(m,2H),5.85-5.70(m,1H),5.22-4.99(m,2H),4.01(d,J=6.5Hz,1H),3.88(d,J=10.4Hz,1H),3.69(s,3H),3.51-3.40(m,2H),3.25-3.06(m,2H),2.96(s,3H),2.26-2.15(m,1H),1.82-1.63(m,4H),1.19(dd,J=6.5,2.3Hz,3H),0.95(dd,J=12.3,6.6Hz,6H)。

[3098] 中间体E18.(2S)-2-[(3-{3-[(甲酰基氧基)甲基]苯基}-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)羰基(甲基)氨基]-3-甲基丁酸甲基酯的合成



[3099]



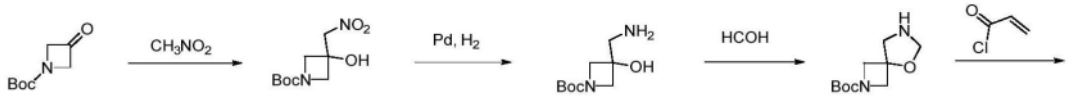
[3100] 步骤1.向{1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基}甲酸叔丁基酯(2g,8.2mmol,1当量)和$NaHCO_3$(2.1g,25mmol,3当量)于DCM/H_2O=1/1(20mL)中的溶液中添加CbzCl(1.7g,9.8mmol,1.2当量)。将混合物在0℃下搅拌20min。用H_2O(20mL)处理反应混合物,用DCM(30mL×3)萃取。将合并的有机层用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤并且然后经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物。通过色谱法纯化粗产物,得到呈无色油状物的(3-{3-[(甲酰基氧基)甲基]苯基}-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲酸叔丁基酯(2g,61%产率)。ESI-MS m/z:399.3[M+Na]$^+$;计算MW:376.2

[3101] 步骤2.在20℃下向(3-{3-[(甲酰基氧基)甲基]苯基}-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲酸叔丁基酯(2g,5.3mmol,1当量)于DCM(12mL)中的溶液中添加TFA(6g,53mmol,10当量)。将反应混合物在20℃下搅拌40min。然后浓缩反应混合物,得到黄色油状物。将所述黄色油状物溶解于DCM(30ml)中,并用饱和$NaHCO_3$水溶液调整至pH=8-9。用DCM(30mL×3)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤。使有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的甲酸(3-{1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-基}苯基)甲基酯(1.5g,98%产率)。ESI-MS m/z:277.3[M+H]$^+$;计算MW:276.2

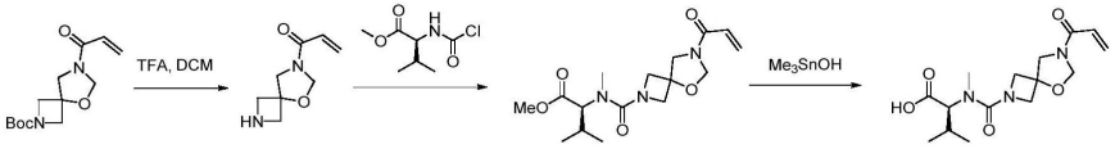
[3102] 步骤3.向(2S)-2-[(氯羰基)(甲基)氨基]-3-甲基丁酸甲基酯(1.1g,5.1mmol,1当量)和TEA(1.6g,15mmol,3当量)于DCM(20mL)中的溶液中添加甲酸(3-{1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-基}苯基)甲基酯(1.4g,5.1mmol,1当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5h。用H_2O(20mL)处理所述混合物,用DCM(30mL×3)萃取,并且将合并的有机层用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤。使有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物。通过色谱法纯化所述粗产物,得到呈黄色油状物的(2S)-2-[(3-{3-[(甲酰基氧基)甲基]苯基}-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)羰基(甲基)氨基]-3-甲基丁酸甲基酯(1.7g,70%产率)。ESI-MS m/z:448.3[M+H]$^+$,计算MW:447.2

[3103] 步骤4.向(2S)-2-[(3-{3-[(甲酰基氧基)甲基]苯基}-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)羰基(甲基)氨基]-3-甲基丁酸甲基酯(400mg,0.89mmol,1当量)于THF(1mL)中的溶液中添加LiOH(64mg,2.7mmol,3当量)于H_2O(1.5mL)中的溶液。将混合物在20℃下搅拌12h。利用1N HCl将所得溶液调整至pH=6,并用DCM(30mL×3)萃取。将合并的有机层用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤并经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的(2S)-2-[(3-{3-[(甲酰基氧基)甲基]苯基}-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)羰基(甲基)氨基]-3-甲基丁酸(380mg,88%产率)。ESI-MS m/z:434.3[M+H]$^+$,计算MW:433.2中间体E19.(2S)-3-甲基-2-{甲基[7-(丙-2-烯酰基)-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛-2-基]羰基

氨基}丁酸的合成



[3104]



[3105] 步骤1.向3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯(10g,0.058mol,1当量)于EtOH(30mL)中的溶液中添加CH_2NO_2(12mL)和三乙胺(0.59g,0.0058mol,0.1当量)。将所得混合物在20℃下搅拌16h。将混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的3-羟基-3-(硝基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯(13.5g,95%产率)。ESI-MS m/z=255.1[M+Na]$^+$;计算MW:232.11

[3106] 步骤2.向3-羟基-3-(硝基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯(13.5g,0.058mol,1.0当量)于MeOH(100mL)中的溶液中添加Pd/C(1g)。然后将反应混合物在氢气(15psi)下在20℃下搅拌16小时。过滤所得混合物并且将滤液浓缩,得到呈白色固体的3-(氨基甲基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯(12g,97%产率)。ESI-MS m/z=103.2[M-Boc+H]$^+$;计算MW:202.13

[3107] 步骤3.向3-(氨基甲基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯(1.5g,7.4mmol,1.0当量)于MeOH(3mL)和NaOH(15mL,2mol/L水溶液)中的溶液中添加HCHO(3mL)(37wt%于H_2O中),并且将反应混合物在20℃下搅拌16h。用DCM(3*10mL)萃取所得溶液。使合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁基酯(1g,粗制物)。粗产物直接用于下一步骤中。ESI-MS m/z=215.1[M+H]$^+$;计算MW:214.13

[3108] 步骤3.在0℃下将丙-2-烯酰氯(633mg,7.0mmol,1.5当量)添加至5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁基酯(1.0g,4.7mmol,1.0当量)和$NaHCO_3$(1.2g,14mmol,3.0当量)于DCM(5mL)和H_2O(5mL)中的溶液中。将所得混合物在0℃下搅拌1h。然后用DCM(20mL)稀释混合物,并用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤。收集有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物,得到呈白色固体的7-(丙-2-烯酰基)-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁基酯(660mg,50%产率)。ESI-MS m/z=269.1[M+H]$^+$;计算MW:268.14

[3109] 步骤4.在20℃下向7-(丙-2-烯酰基)-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁基酯(660mg,2.46mmol,1.0当量)于DCM(6mL)中的溶液中添加TFA(2mL)。将所得溶液在20℃下搅拌1h。在减压下去除溶剂,得到呈黄色固体的1-{5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基}丙-2-烯-1-酮(510mg,粗制物)。此粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z=169.2[M+H]$^+$;计算MW:168.09。

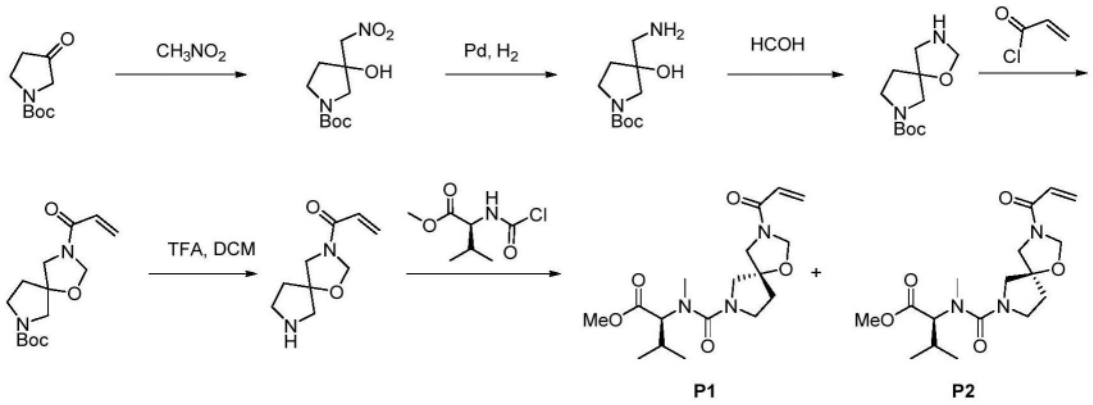
[3110] 步骤5.在0℃下向(2S)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酸甲基酯(357mg,2.5mmol,1.0当量)于DCM(5mL)中的溶液中添加三乙胺(1492mg,14.7mmol,6当量)和三光气(365mg,1.23mmol,0.5当量)。将所得溶液在0℃下搅拌1h。混合物直接用于下一步骤中。

[3111] 步骤6.在0℃下向(2S)-2-[(氯羰基)(甲基)氨基]-3-甲基丁酸甲基酯(509mg,2.46mmol,1当量)和三乙胺(1492mg,14.7mmol,6当量)于DCM(15mL)中的溶液中添加1-{5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基}丙-2-烯-1-酮(413mg,2.46mmol,1当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5h。然后用DCM(20mL)稀释所述混合物并用H_2O(30*2mL)洗涤。使有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过色谱法纯化所得残余物,得到呈白色固体的(2S)-3-甲基-2-{甲基[7-(丙-2-烯酰基)-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛-2-基]羰基氨基}丁酸甲基酯(605mg,69%产率)。ESI-MS m/z=340.2[M+H]$^+$;计算MW:339.18

[3112] 步骤7.向(2S)-3-甲基-2-{甲基[7-(丙-2-烯酰基)-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛-2-基]羰基氨基}丁酸甲基酯(300mg,0.88mmol,1.0当量)于DCE(10mL)中的溶液中添加三甲基氢氧化锡(1.9g,10.6mmol,12当量)。将反应混合物在85℃下搅拌16h。然后用DCM(10mL)稀释反应混合物。用1N HCl(10mL)洗涤所得混合物,并且使有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过色谱法纯化所得残余物,得到呈白色固体的(2S)-3-甲基-2-{甲基[7-(丙-2-烯酰基)-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛-2-基]羰基氨基}丁酸(200mg,66%产率)。ESI-MS m/z=326.1[M+H]$^+$;计算MW:325.16

[3113] 中间体P1和P2.(2S)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基]羰基氨基}丁酸酯(P1+P2)的合成

[3114]



[3115] 步骤1.向3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(10g,0.058mol,1当量)于EtOH(30mL)中的溶液中添加CH_2NO_2(12mL)和三乙胺(0.59g,5.8mol,0.1当量)。将反应混合物在20℃下搅拌16h。此后将混合物在减压下浓缩,得到呈黄色固体的3-羟基-3-(硝基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(13.3g,80%产率)。ESI-MS m/z=269.1[M+Na]$^+$;计算MW:246.12

[3116] 步骤2.向3-羟基-3-(硝基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(9.7g,0.039mol,1.0当量)于EtOH(100mL)和THF(20mL)中的溶液中添加雷尼镍(2g)和NH_3H_2O(3mL,纯度:28%-30%)。将所得反应混合物在氢气(15psi)下在20℃下搅拌4h。过滤反应混合物并且将滤液浓缩,得到呈黄色油状物的3-(氨基甲基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(9.3g,87%产率)。ESI-MS m/z=117.3[M-Boc+H]$^+$;计算MW:216.15

[3117] 步骤3.向3-(氨基甲基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(9g,41.6mmol,1当量)于MeOH(20mL)和3N NaOH(100mL)中的溶液中添加HCHO(20mL,37wt%于H_2O中)。将反应混合物在20℃下搅拌16h。此后用DCM(3*100mL)萃取所得溶液,并且使合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油状物的1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸叔丁基酯(6.1g,粗制物)。粗产物直接用于下一步骤中。ESI-MS m/z=129.3[M-Boc+H]$^+$;计算

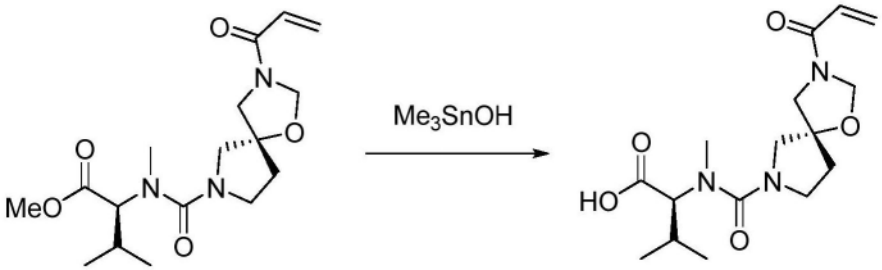
MW:228.15

[3118] 步骤4.在0℃下将丙-2-烯酰氯(3.6g,40mmol,1.5当量)添加至1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸叔丁基酯(6.1g,26.7mmol,1.0当量)和$NaHCO_3$(6.7g,80mmol,3当量)于DCM(60mL)和H_2O(60mL)中的溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌1h。然后用DCM(100mL)稀释所述混合物,并用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。收集有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过色谱法纯化所得残余物,得到呈白色固体的3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸叔丁基酯(2.4g,30%产率)。ESI-MS m/z=305.1[M+Na]$^+$;计算MW:282.16

[3119] 步骤5.在20℃下向3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸叔丁基酯(2.4g,8.5mmol,1.0当量)于DCM(30mL)中的溶液中添加TFA(10mL)。将反应混合物在20℃下搅拌1h。在减压下去除溶剂,得到呈黄色固体的1-{1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬-3-基}丙-2-烯-1-酮(1.6g,粗制物)。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z=183.1[M+H]$^+$;计算MW:182.22

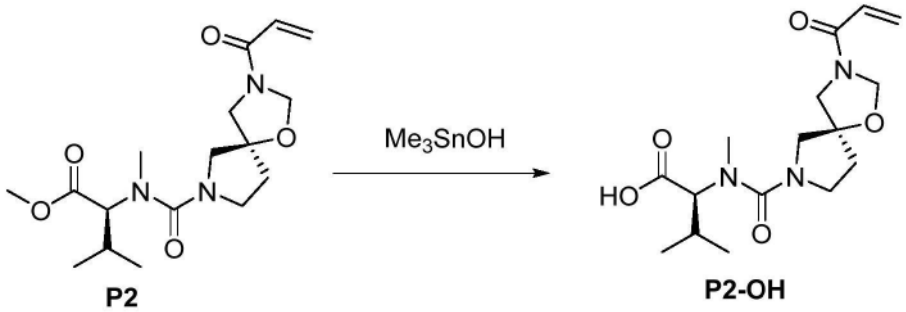
[3120] 步骤6.在0℃下向(2S)-2-[(氯羰基)(甲基)氨基]-3-甲基丁酸甲基酯(1.75g,8.5mmol,1.0当量)和三乙胺(5131mg,51mmol,6.0当量)于DCM(20mL)中的溶液中添加1-{1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬-3-基}丙-2-烯-1-酮(1540mg,8.5mmol,1.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5h。用DCM(100mL)稀释所述混合物并用H_2O(100*2mL)洗涤。使有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过色谱法纯化所得残余物,得到呈白色固体的(2S)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基]羰基氨基}丁酸甲基酯(1.78g,56%产率)。经由手性拆分(色谱柱:chiralpak-AD流动相:CO_2-MeOH(0.1% DEA))分离所需产物,得到(2S)-3-甲基-2-{甲基[(5S)-3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基]羰基氨基}丁酸甲基酯(P1,800mg;P2,780mg)。ESI-MS m/z=354.2[M+H]$^+$;计算MW:353.20

[3121] 中间体P1-OH.(2S)-3-甲基-2-{甲基[(5R)-3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基]羰基氨基}丁酸的合成

[3122] 

[3123] 步骤1.向(P1)(2S)-3-甲基-2-{甲基[(5S)-3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基]羰基氨基}丁酸甲基酯(330mg,0.93mmol,1.0当量)于DCE(10mL)中的溶液中添加三甲基氢氧化锡(2.5g,14mmol,15当量)。将反应混合物在85℃下搅拌16h。然后用DCM(10mL)稀释反应混合物,并且将所得混合物用1N HCl(10mL)洗涤。使有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过色谱法纯化所得残余物,得到呈白色固体的(2S)-3-甲基-2-{甲基[(5R)-3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基]羰基氨基}丁酸(150mg,45%产率)。ESI-MS m/z=340.2[M+H]$^+$;计算MW:339.18

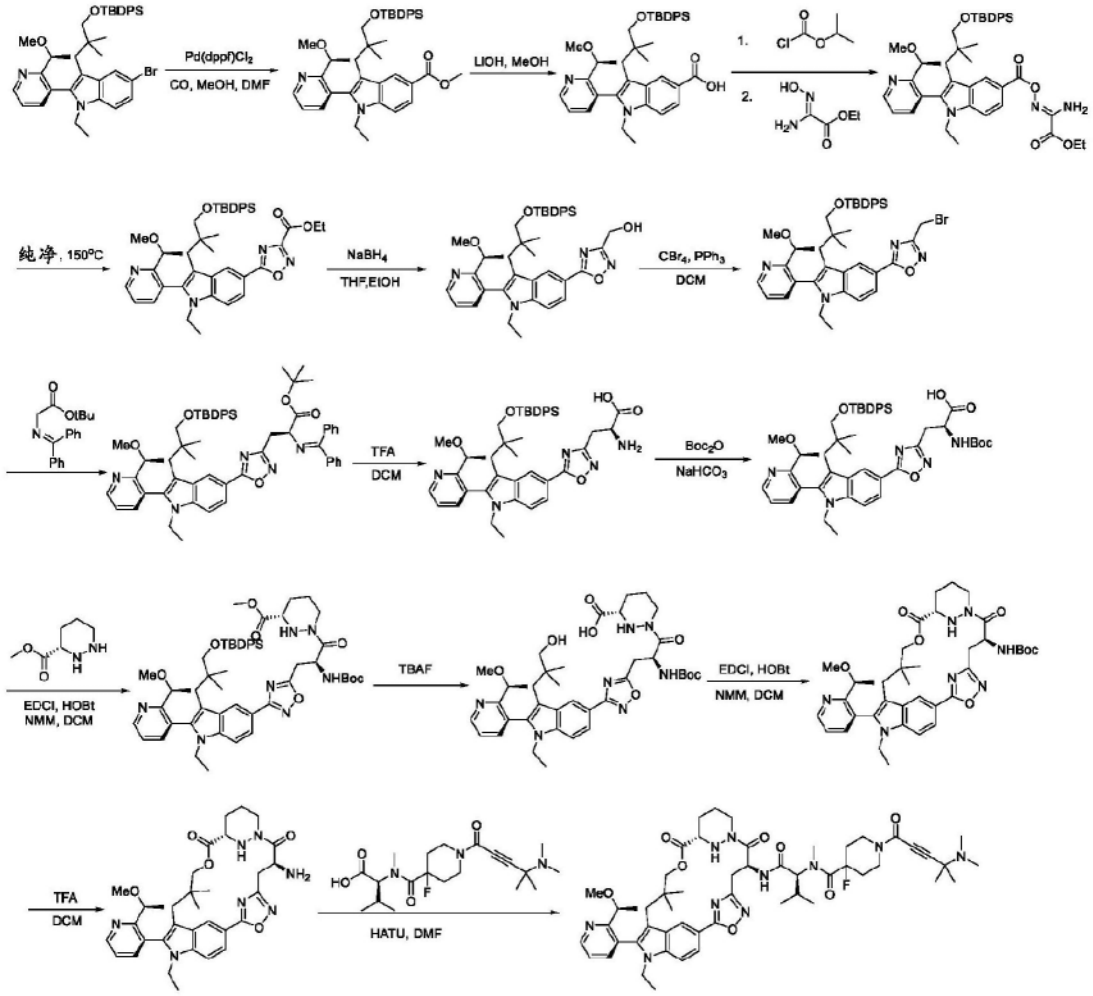
[3124] 中间体P2-OH.(2S)-3-甲基-2-{甲基[(5S)-3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基]羰基氨基}丁酸的合成

[3125] 

[3126] 将(P2)(2S)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基]羰基氨基}丁酸甲基酯(165mg,0.47mmol,1.0当量)和$(Me)_3SnOH$(1.7g,9.3mmol,20当量)于DCE(2mL)中的混合物在85℃下搅拌24h。用DCM(20mL)稀释所述混合物,并且然后用1N HCl(20mL)、水(15mL)和盐水(15mL)洗涤。收集有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过色谱法纯化所得残余物,得到呈灰白色固体的(2S)-3-甲基-2-{甲基[(5S)-3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基]羰基氨基}丁酸(100mg,60%产率)。ESI-MS m/z:340.2$[M+H]^+$。

[3127] 计算MW:339.18

[3128] 1-(4-(二甲基氨基)-4-甲基戊-2-炔酰基)-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(5,3)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-4-氟-N-甲基哌啶-4-甲酰胺的合成

[3129] 

[3130] 步骤1.将(2M)-5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚(10.0g,14.6mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(1.19g,1.46mmol)和TEA(2.66g,26.3mmol)于DMF(50mL)和MeOH(1mL)中的混合物在CO气氛下加热至100℃并搅拌过夜。添加H_2O(100mL),并用EtOAc(3×100mL)萃取混合物。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈泡沫状物的(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲酸酯(8.0g,74%产率)。LCMS(ESI):$C_{41}H_{50}N_2O_4Si$的m/z[M+H]$^+$计算值662.4;实验值663.4。

[3131] 步骤2.在0℃下向(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲酸酯(3.90g,5.9mmol)于THF(10mL)和MeOH(30mL)中的混合物中滴加于H_2O(30mL)中的LiOH(0.70g,29.2mmol)。使混合物升温至室温并搅拌3h,然后利用HCl水溶液酸化至pH约7,并用EtOAc(3×20mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(2×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲酸(2.89g)。LCMS(ESI):$C_{40}H_{48}N_2O_4Si$的m/z[M+H]$^+$计算值648.3;实验值649.3。

[3132] 步骤3.在0℃下向(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲酸(2.00g,3.1mmol)和K_2CO_3

(0.85g,6.2mmol)于DCM(20mL)中的混合物中滴加氯甲酸异丙酯(0.76g,6.2mmol)。将混合物在室温下搅拌45min,然后添加H_2O并用EtOAc(3×50mL)萃取混合物。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩。将残余物溶解于DCM(20mL)中,并且添加[(Z)-N-羟基甲脒基]甲酸乙基酯(0.81g,6.2mmol)和K_2CO_3(0.85g,6.2mmol)。将混合物在室温下搅拌2h,然后添加H2O并用EtOAc(3×30mL)萃取混合物。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈固体的[(Z)-N-[(Z)-(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-羰基氧基]甲脒基]甲酸乙基酯(1.23g,45%产率)。LCMS(ESI):$C_{44}H_{54}N_4O_6Si$的m/z$[M+H]^+$计算值762.4;实验值763.3。

[3133] 步骤4.将[(Z)-N-[(Z)-(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-羰基氧基]甲脒基]甲酸乙基酯(1.30g,1.7mmol)加热至150℃并搅拌4h,然后通过硅胶柱色谱法进行纯化,得到呈固体的5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-甲酸乙基酯(600mg,28%产率)。LCMS(ESI):$C_{44}H_{52}N_4O_5Si$的m/z$[M+H]^+$计算值744.4;实验值745.3。

[3134] 步骤5.在0℃下向5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-甲酸乙基酯(1.1g,1.5mmol)于EtOH(6mL)和THF(6mL)中的混合物中分多次添加$NaBH_4$(112mg,3.0mmol)。将混合物在室温下搅拌1h,然后使混合物冷却至0℃并且添加饱和NH_4Cl,并用EtOAc(30mL)萃取混合物。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的[5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]甲醇(900mg,78%产率)。LCMS(ESI):$C_{42}H_{50}N_4O_4Si$的m/z$[M+H]^+$计算值702.4;实验值703.4。

[3135] 步骤6.向[5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]甲醇(900mg,1.3mmol)和Ph_3P(504mg,1.92mmol)于DCM(9mL)中的混合物中添加CBr_4(637mg,1.92mmol)。将混合物在室温下搅拌3h,然后添加H_2O并用EtOAc(10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的(2M)-5-[3-(溴甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚(700mg,36%产率)。LCMS(ESI):$C_{42}H_{49}BrN_4O_3Si$的m/z$[M+H]^+$计算值764.3;实验值765.2。

[3136] 步骤7.在0℃下向(2M)-5-[3-(溴甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚(1.0g,1.3mmol)和2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸叔丁基酯(579mg,2.0mmol)于甲苯(4.2mL)和DCM(1.8mL)中的混合物中添加于H_2O(2mL)中的KOH(7.0g,124.8mmol)以及金鸡纳树碱(cinchonanium)(158mg,0.26mmol)。使混合物升温至室温并搅拌3h,然后添加H_2O,并用EtOAc(10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过

滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的3-[5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-2-[(二苯基亚甲基)氨基]丙酸叔丁基酯(350mg,25%产率)。LCMS(ESI):$C_{61}H_{69}N_5O_5Si$的m/z[M+H]$^+$计算值979.5;实验值980.4。

[3137] 步骤8.在0℃下向3-[5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-2-[(二苯基亚甲基)氨基]丙酸叔丁基酯(1.80g,1.8mmol)于DCM(18mL)中的混合物中滴加TFA(18mL)。使混合物升温至室温并搅拌2h,然后在减压下浓缩,得到呈油状物的2-氨基-3-[5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酸(4g)。LCMS(ESI):$C_{44}H_{53}N_5O_5Si$的m/z[M+H]$^+$计算值759.4;实验值760.2。

[3138] 步骤9.向2-氨基-3-[5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酸(4.0g,5.3mmol)和$NaHCO_3$(2.65g,30mmol)于THF(20mL)和H_2O(20mL)中的混合物中滴加Boc_2O(1.72g,7.9mmol)。将混合物在室温下搅拌2h,然后添加H_2O并用EtOAc(3×50mL)萃取混合物。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酸(1.2g,21%产率)。LCMS(ESI):$C_{49}H_{61}N_5O_7Si$的m/z[M+H]$^+$计算值859.4;实验值860.2。

[3139] 步骤10.在N_2气氛下在0℃下向2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酸(1.00g,1.2mmol)、(3S)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(0.34g,2.3mmol)、HOBT(0.08g,0.6mmol)和DIPEA(1.50g,11.6mmol)于DCM(10mL)中的混合物中分多次添加EDCI(0.33g,1.7mmol)。使混合物升温至室温并搅拌2h,然后添加H_2O(50mL),并用EtOAc(3×50mL)萃取混合物。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[5-(3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(800mg,63%产率)。LCMS(ESI):$C_{55}H_{71}N_7O_8Si$的m/z[M+H]$^+$计算值985.5;实验值986.6。

[3140] 步骤11.在N_2气氛下在0℃下向(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[5-(3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(800mg,0.8mmol)于THF(5mL)中的混合物中滴加于THF(5mL)中的1M TBAF。将混合物加热至60℃并搅拌过夜,然后添加H_2O(100mL)并用EtOAc(3×50mL)萃取混合物。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[5-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸

(680mg)。LCMS(ESI):$C_{38}H_{51}N_7O_8$的m/z[M+H]$^+$计算值733.3;实验值734.3。

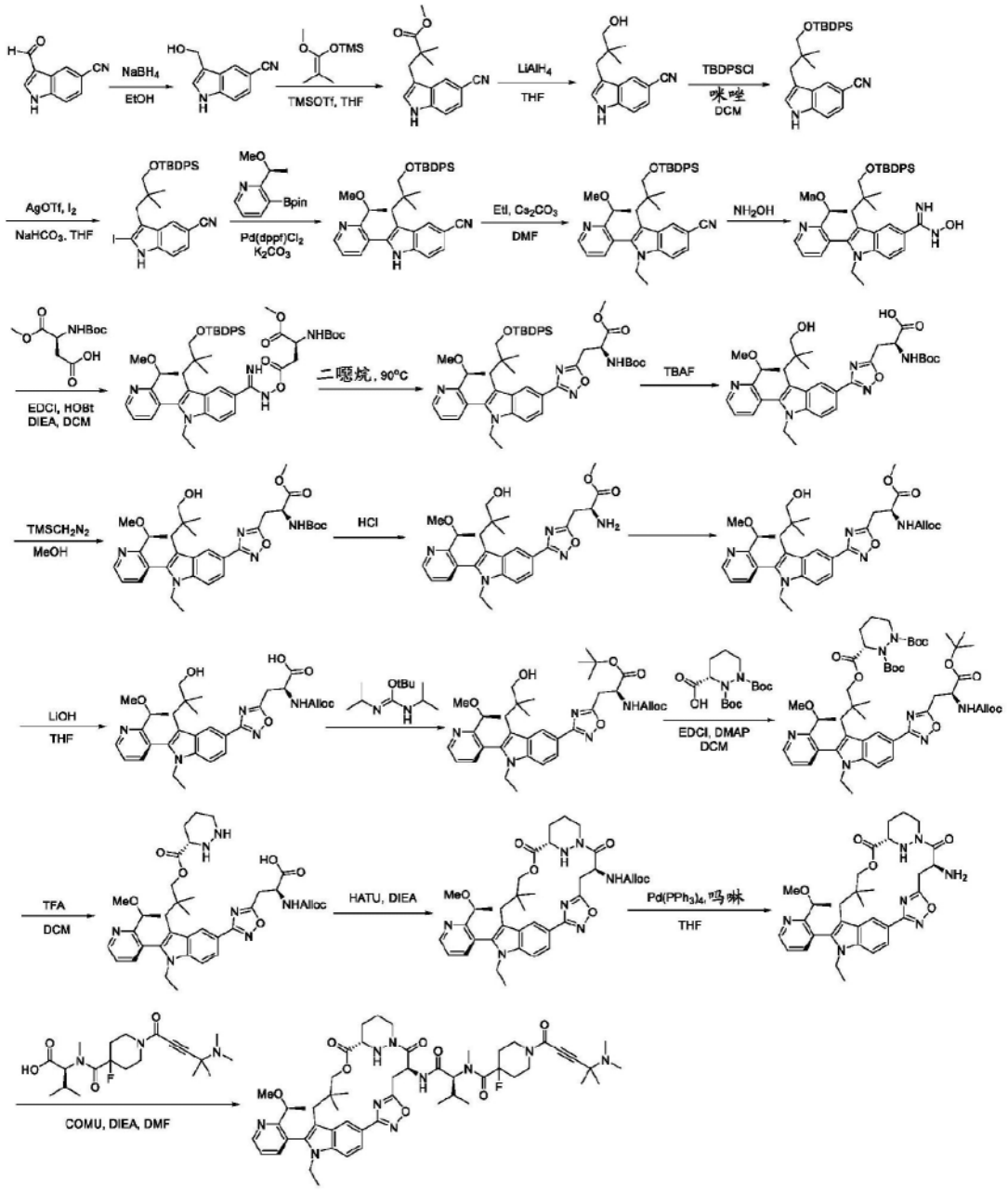
[3141] 步骤12.在N_2气氛下在0℃下向(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[5-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸(500mg,0.68mmol)、HOBT(460mg,3.4mmol)和DIPEA(2.64g,20.4mmol)于DCM(100mL)中的混合物中分多次添加EDCI(2.61g,13.6mmol)。使混合物升温至室温并搅拌过夜,然后在减压下浓缩并通过制备型TLC纯化残余物,得到呈固体的((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(5,3)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(22mg,18%产率)。LCMS(ESI):$C_{38}H_{49}N_7O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值715.4;实验值716.2。

[3142] 步骤13.在N_2气氛下在0℃下向((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(5,3)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(20mg,0.03mmol)于DCM(0.30mL)中的混合物中滴加TFA(0.1mL)。使混合物升温至室温并搅拌1h,然后在减压下浓缩,得到呈油状物的(6^{3}S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(5,3)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮(30mg)。LCMS(ESI):$C_{33}H_{41}N_7O_5$的m/z[M+H]$^+$计算值615.3;实验值616.4。

[3143] 步骤14.在N_2气氛下在0℃下向(6^{3}S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(5,3)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮(20mg,0.03mmol)、DIPEA(42mg,0.33mmol)和(2S)-2-(1-[1-[4-(二甲基氨基)-4-甲基戊-2-炔酰基]-4-氟哌啶-4-基]-N-甲基甲酰胺基)-3-甲基丁酸(19mg,0.05mmol)于DMF(1mL)中的混合物中分多次添加HATU(16mg,0.04mmol)。使混合物升温至室温并搅拌1h,然后通过制备型HPLC进行纯化,得到呈固体的1-(4-(二甲基氨基)-4-甲基戊-2-炔酰基)-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(5,3)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-4-氟-N-甲基哌啶-4-甲酰胺(2.4mg,7%产率)。LCMS(ESI):$C_{53}H_{71}FN_{10}O_8$的m/z[M+H]$^+$计算值994.5;实验值995.4;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78(dd,J=4.7,1.7Hz,1H),8.63(s,1H),8.33(s,1H),7.95-7.68(m,3H),7.55(dd,J=7.7,4.7Hz,1H),5.79(s,1H),5.07(d,J=11.7Hz,1H),4.62(d,J=10.3Hz,1H),4.34-4.20(m,7H),3.70-3.49(m,3H),3.23(s,3H),3.17-3.03(m,5H),2.98-2.89(m,3H),2.77(t,J=12.2Hz,1H),2.46-2.41(m,1H),2.20(dd,J=10.7,6.6Hz,7H),2.15-2.03(m,5H),1.81(d,J=12.5Hz,1H),1.65(d,J=13.0Hz,1H),1.53(d,J=11.9Hz,1H),1.37(t,J=6.3Hz,9H),1.03-0.86(m,10H),0.88-0.80(m,2H),0.80-0.74(m,3H)。

[3144] 1-(4-(二甲基氨基)-4-甲基戊-2-炔酰基)-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(3,5)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-4-氟-N-甲基哌啶-4-甲酰胺的合成

[3145]



[3146] 步骤1.在0℃下向3-甲酰基-1H-吲哚-5-甲腈(24.8g,145.7mmol)于EtOH(248mL)中的混合物中分多次添加$NaBH_4$(8.05g,218.6mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后添加饱和NH_4Cl(500mL),并且在减压下去除挥发性物质。用DCM(3×200mL)萃取混合物,并且将合并的有机层用水(3×200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的3-(羟基甲基)-1H-吲哚-5-甲腈(21g,84%产率)。LCMS(ESI):$C_{10}H_8N_2O$的m/z[M-H]$^+$计算值172.1;实验值171.1。

[3147] 步骤2.在Ar气氛下在-40℃下向3-(羟基甲基)-1H-吲哚-5-甲腈(20.0g,116.2mmol)于THF(200mL)中的混合物中滴加[(1-甲氧基-2-甲基丙-1-烯-1-基)氧基]三甲基硅烷(50.62g,290.4mmol)和TMSOTf(19.36g,87.1mmol)。将混合物在-40℃下搅拌2h,然后在0℃下添加盐水(200mL)。分配水层和有机层,并用EtOAc(3×200mL)萃取有机层。将合并的有机层在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸甲基酯(22g,74%产率)。LCMS(ESI):$C_{15}H_{16}N_2O_2$的m/z[M-H]$^+$计

算值256.1;实验值255.1。

[3148] 步骤3.在0℃下向3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸甲基酯(22g,85.8mmol)于THF(220mL)中的混合物中滴加于THF中的1M $LiAlH_4$(171.7mL,171.7mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后添加$Na_2SO_4.10H_2O$,过滤混合物并用DCM(3×300mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-甲腈(12.8g,65%产率)。LCMS(ESI):$C_{14}H_{16}N_2O$的m/z[M-H]$^+$计算值228.1;实验值255.1。

[3149] 步骤4.在0℃下向3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-甲腈(15.0g,65.7mmol)于DCM(150mL)中的混合物中添加咪唑(11.18g,164.3mmol)和TBDPSCl(23.48g,85.4mmol)。使混合物升温至室温并搅拌过夜,然后在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1H-吲哚-5-甲腈(30g,97%产率)。LCMS(ESI):$C_{30}H_{34}N_2OSi$的m/z[M-H]$^+$计算值466.2;实验值465.2。

[3150] 步骤5.在N_2气氛下在0℃下向3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1H-吲哚-5-甲腈(18.0g,38.6mmol)于THF(180mL)中的混合物中添加$NaHCO_3$(3.89g,46.3mmol)、AgOTf(10.9g,42.4mmol)和I_2(8.81g,34.7mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后添加5% $Na_2S_2O_3$水溶液并用EtOAc(3×200mL)萃取混合物。将合并的有机层用水(3×200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1H-吲哚-5-甲腈(18.2g,80%产率)。LCMS(ESI):$C_{30}H_{33}IN_2NaOSi$的m/z[M+Na]$^+$计算值615.1;实验值615.0。

[3151] 步骤6.在Ar气氛下向3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1H-吲哚-5-甲腈(18.2g,30.7mmol)和2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(32.33g,122.9mmol)于1,4-二噁烷(150mL)和H_2O(30mL)中的混合物中添加K_2CO_3(10.60g,76.8mmol)、Pd(dppf)Cl_2(4.49g,6.1mmol)。将混合物加热至50℃并搅拌3h,然后在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1H-吲哚-5-甲腈(20g)。LCMS(ESI):$C_{38}H_{43}N_3O_2Si$的m/z[M+H]$^+$计算值601.3;实验值602.3。

[3152] 步骤7.在0℃下向3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1H-吲哚-5-甲腈(22.0g,36.6mmol)于DMF(220mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(35.73g,109.7mmol)和EtI(34.21g,219.3mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后添加H_2O并用EtOAc(300mL)萃取混合物。将有机层用H_2O(3×300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲腈(15.6g,63%产率)。LCMS(ESI):$C_{40}H_{47}N_3O_2Si$的m/z[M+H]$^+$计算值629.3;实验值630.0。

[3153] 步骤8.向3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲腈(15.60g,24.8mmol)于MeOH(156mL)中的混合物中添加于H_2O中的50%NH_2OH(9.81g,296.9mmol)。将混合物加热至50℃并搅拌3h,然

后在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-N-羟基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲脒(14.6g,89%产率)。LCMS(ESI):$C_{40}H_{50}N_4O_3Si$的m/z[M+H]$^+$计算值662.4;实验值663.2。

[3154] 步骤9.在-5℃下向3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-N-羟基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲脒(14.60g,22.0mmol)于DCM(146mL)中的混合物中添加DIPEA(14.23g,110.1mmol)、HOBt(0.60g,4.4mmol),接着经2min分多次添加EDC.HCl(5.07g,26.4mmol)。使混合物升温至室温并搅拌2h,然后在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丁二酸4-(3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基)甲脒基酯1-甲基酯(18.1g,92%产率)。LCMS(ESI):$C_{50}H_{65}N_5O_8Si$的m/z[M+H]$^+$计算值891.5;实验值892.3。

[3155] 步骤10.将(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丁二酸4-(3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基)甲脒基酯1-甲基酯(18g,20.2mmol)于1,4-二噁烷(900mL)中的混合物加热至90℃并搅拌3h。将混合物在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-(3-{3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙酸甲基酯(16.5g,94%产率)。LCMS(ESI):$C_{50}H_{63}N_5O_7Si$的m/z[M+H]$^+$计算值873.4;实验值874.4。

[3156] 步骤11.向2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-(3-{3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙酸甲基酯(18g,20.6mmol)于THF(180mL)中的混合物中滴加于THF(180mL)中的1M TBAF。将混合物加热至60℃并搅拌过夜,然后添加H_2O并用DCM(3×300mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(6×300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈油状物的2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}丙酸(14g)。LCMS(ESI):$C_{33}H_{43}N_5O_7$的m/z[M-H]$^+$计算值621.3;实验值620.3。

[3157] 步骤12.在0℃下向2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}丙酸(14g,22.5mmol)于MeOH(140mL)中的混合物中添加$TMSCHN_2$(12.86g,112.6mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的(2R)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}丙酸甲基酯(3.5g,25%产率)。LCMS(ESI):$C_{34}H_{45}N_5O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值635.3;实验值636.4。

[3158] 步骤13.向(2R)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}丙酸甲基酯(2.0g,3.2mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的混合物中添加于1,4-二噁烷中的HCl(20mL)。将混合物在室温下搅拌1h,然后在减压下浓缩,得到呈固体的(2R)-2-氨基-3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲

唑-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}丙酸甲基酯(1.5g,89%产率)。LCMS(ESI):$C_{29}H_{37}N_5O_5$的m/z[M+H]$^+$计算值535.3;实验值536.4。

[3159] 步骤14.在0℃下向(2R)-2-氨基-3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}丙酸甲基酯(3.0g,5.6mmol)于THF(30mL)和H_2O(6mL)中的混合物中添加$NaHCO_3$(1.18g,14.0mmol)和氯碳酸烯丙酯(1.01g,8.4mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-{[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基}丙酸甲基酯(1.5g,43%产率)。LCMS(ESI):$C_{33}H_{41}N_5O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值619.3;实验值620.4。

[3160] 步骤15.在0℃下向3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-{[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基}丙酸甲基酯(1.5g,2.1mmol)于THF(15mL)中的混合物中添加于H_2O(15mL)中的LiOH(16mg,6.8mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后利用HCl水溶液酸化至pH约4,并用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的(2R)-3-[3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-[[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基]丙酸(1.46g)。LCMS(ESI):$C_{32}H_{39}N_5O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值605.3;实验值606.3。

[3161] 步骤16.在0℃下向(2R)-3-[3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-[[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基]丙酸(1.46g,2.4mmol)于DCM(15mL)中的混合物中添加(Z)-N,N'-二异丙基叔丁氧基甲脒(2.41g,12.1mmol)。将混合物加热至40℃并搅拌过夜,然后添加H_2O并用DCM(3×20mL)萃取混合物。将合并的有机层用NH_4Cl水溶液(3×40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-{[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基}丙酸叔丁基酯(2.3g)。LCMS(ESI):$C_{36}H_{47}N_5O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值661.4;实验值662.4。

[3162] 步骤17.在-5℃下向3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-{[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基}丙酸叔丁基酯(2.30g,3.5mmol)于DCM(23mL)中的混合物中分多次添加DMAP(85mg,0.7mmol)、(3S)-1,2-双(叔丁氧基羰基)-1,2-二嗪烷-3-甲酸(3.44g,10.4mmol)和EDCI(0.87g,4.5mmol)。使混合物升温至室温并搅拌2h,然后在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的(3S)-1,2-二嗪烷-1,2,3-三甲酸3-(2-[[(2M)-5-[5-[(2R)-3-(叔丁氧基)-3-氧代-2-[[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基]丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基]甲基]-2-甲基丙基)酯1,2-二-叔丁基酯(2.29g,68%产率)。LCMS(ESI):$C_{51}H_{71}N_7O_{12}$的m/z[M+H]$^+$计算值973.5;实验值974.4。

[3163] 步骤18.在0℃下向(3S)-1,2-二嗪烷-1,2,3-三甲酸3-(2-[[(2M)-5-[5-[(2R)-3-

(叔丁氧基)-3-氧代-2-[[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基]丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基]甲基]-2-甲基丙基)酯1,2-二-叔丁基酯(2.29g,2.4mmol)于DCM(30mL)中的混合物中滴加TFA(10mL)。将混合物在0℃下搅拌5h,然后在减压下浓缩。利用饱和$NaHCO_3$将混合物碱化至pH约7,并用DCM(3×300mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(3×60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的3-{3-[(2M)-3-{3-[(3S)-1,2-二嗪烷-3-羰基氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-{[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基}丙酸(1.4g,83%产率)。LCMS(ESI):$C_{37}H_{47}N_7O_8$的m/z[M-H]$^+$计算值717.4;实验值716.5。

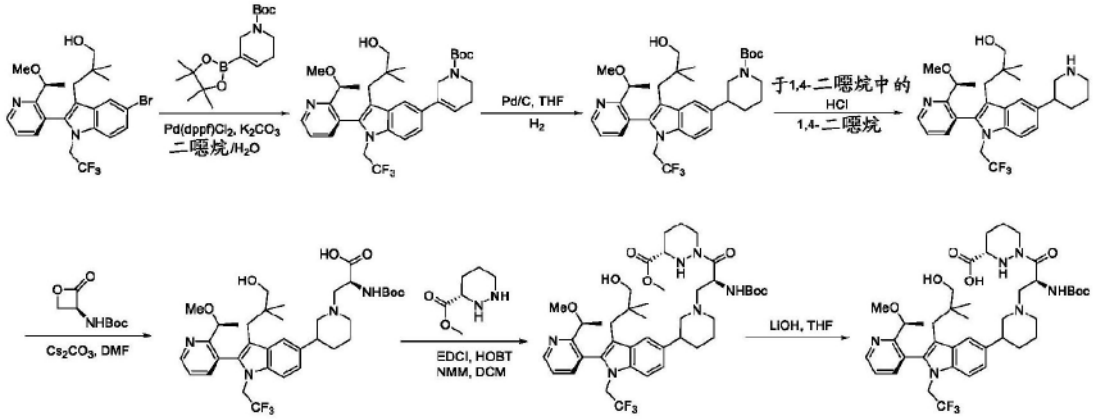
[3164] 步骤19.在0℃下向3-{3-[(2M)-3-{3-[(3S)-1,2-二嗪烷-3-羰基氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-{[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基}丙酸(720mg,1.0mmol)于DCM(7.2mL)中的混合物中添加DIPEA(3.89g,30.1mmol)和HATU(4.58g,12.0mmol)。使混合物升温至室温并搅拌过夜,然后在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的N-[(7S,13S,19M)-21-乙基-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-4,15-二氧杂-3,9,21,27,28-五氮杂五环[17.5.2.1^[2,5].1^[9,13].0^[22,26]]二十八烷-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酸丙-2-烯-1-基酯(230mg,33%产率)。LCMS(ESI):$C_{37}H_{45}N_7O_7$的m/z[M-H]$^+$计算值699.3;实验值699.9。

[3165] 步骤20.在Ar气氛下向((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(3,5)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸烯丙基酯(135mg,0.19mmol)于THF(1.35mL)中的混合物中添加吗啉(50mg,0.58mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(22.29mg,0.019mmol)。将混合物加热至35℃并搅拌4h,然后通过硅胶柱色谱法直接纯化,得到呈固体的(6^{3}S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(3,5)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮(120mg)。LCMS(ESI):$C_{33}H_{41}N_7O_5$的m/z[M+H]$^+$计算值615.3;实验值616.4。

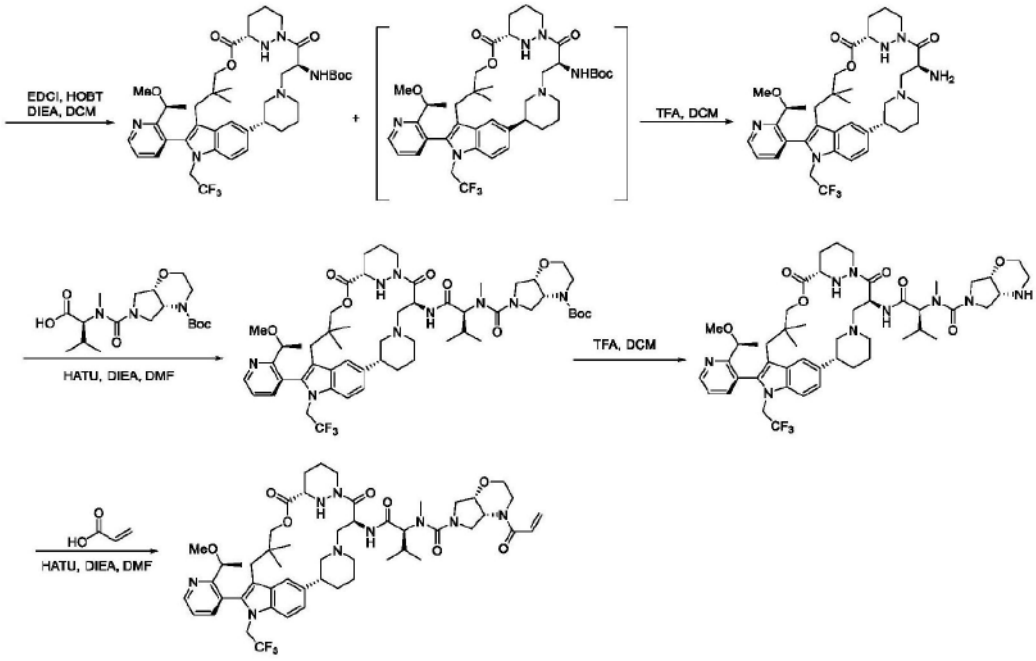
[3166] 步骤21.在0℃下向(6^{3}S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(3,5)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮(100mg,0.16mmol)于DMF(1mL)中的混合物中添加DIPEA(315mg,2.44mmol)、(2S)-2-(1-[1-[4-(二甲基氨基)-4-甲基戊-2-炔酰基]-4-氟哌啶-4-基]-N-甲基甲酰胺基)-3-甲基丁酸(129mg,0.32mmol)和COMU(104mg,0.24mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后通过制备型HPLC进行纯化,得到呈固体的1-(4-(二甲基氨基)-4-甲基戊-2-炔酰基)-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(3,5)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-4-氟-N-甲基哌啶-4-甲酰胺(25mg,15%产率)。LCMS(ESI):$C_{53}H_{71}FN_{10}O_8$的m/z[M-H]$^+$计算值994.5;实验值995.8;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78(dd,J=4.8,1.8Hz,1H),8.45(d,J=17.0Hz,2H),7.86-7.75(m,2H),7.71(d,J=8.7Hz,1H),7.54(dd,J=7.7,4.7Hz,1H),5.69(s,1H),5.16(d,J=11.8Hz,1H),4.71-4.49(m,1H),4.41-4.06(m,7H),3.68-3.47(m,3H),3.23(s,4H),

3.15-3.05(m,3H),2.94(d,J＝11.1Hz,2H),2.79-2.61(m,1H),2.45-2.37(m,1H),2.26-1.95(m,12H),1.85-1.63(m,2H),1.57-1.42(m,1H),1.39-1.24(m,9H),1.03-0.71(m,12H),0.34(s,3H)。

[3167] (4aR,7aS)-4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((2^{3}R,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-哌啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-甲酰胺的合成



[3168]



[3169] 步骤1.在N_2气氛下向3-[(2M)-5-溴-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基丙-1-醇(10.0g,20.0mmol)和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(9.29g,30.0mmol)于1,4-二噁烷(85mL)和H_2O(17mL)中的混合物中分多次添加Pd(dppf)Cl_2(0.73g,1.0mmol)和K_2CO_3(6.92g,50.1mmol)。将混合物加热至80℃并搅拌3h,然后用EtOAc(3×100mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]-5,6-二氢-2H-

吡啶-1-甲酸叔丁基酯(9.0g,67％产率)。LCMS(ESI):$C_{33}H_{42}F_3N_3O_4$的m/z[M+H]$^+$计算值601.3;实验值602.3。

[3170] 步骤2.将3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]-5,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(6.00g,10.0mmol)和Pd/C(605mg,5.7mmol)于THF(60mL)中的混合物在H_2气氛下搅拌过夜。过滤所述混合物并且将滤液在减压下浓缩,得到呈油状物的3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯(5.8g)。LCMS(ESI):$C_{33}H_{44}F_3N_3O_4$的m/z[M+H]$^+$计算值603.3;实验值604.3。

[3171] 步骤3.在N_2气氛下在0℃下向3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯(5.70g,9.4mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的混合物中添加于1,4-二噁烷中的HCl(30mL)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后添加$NaHCO_3$水溶液,并用EtOAc(3×20mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈油状物的3-[(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-5-(哌啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基丙-1-醇(4.8g)。LCMS(ESI):$C_{28}H_{36}F_3N_3O_2$的m/z[M+H]$^+$计算值503.3;实验值504.3。

[3172] 步骤4.在N_2气氛下向3-[(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-5-(哌啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基丙-1-醇(4.6g,9.1mmol)于DMF(46mL)中的混合物中添加N-[(3S)-2-氧代氧杂环丁烷-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(3.46g,18.3mmol)和Cs_2CO_3(7.44g,22.8mmol)。将混合物加热至40℃并搅拌2h,然后添加H_2O并用EtOAc(3×50mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈固体的(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]哌啶-1-基]丙酸(2.7g,39％产率)。LCMS(ESI):$C_{36}H_{49}F_3N_4O_6$的m/z[M+H]$^+$计算值690.4;实验值691.1。

[3173] 步骤5.在N_2气氛下在0℃下向(3S)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(835mg,5.79mmol)于DCM(20mL)中的混合物中分多次添加NMM(2.93g,29.0mmol)、(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]哌啶-1-基]丙酸(2.00g,2.9mmol)、EDCI(833mg,4.3mmol)和HOBT(196mg,1.5mmol)。将混合物在室温下搅拌h,然后添加H_2O并用DCM(3×10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]哌啶-1-基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(2.0g,72％产率)。LCMS(ESI):$C_{42}H_{59}F_3N_6O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值816.4;实验值817.5。

[3174] 步骤6.在N_2气氛下向(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]哌啶-1-基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(2.0g,2.5mmol)于THF(20mL)中的混合物中添加1M LiOH(12.24mL,12.24mmol)。在室温下搅拌所述混合物,然后利用1M

HCl酸化至pH约6,并用EtOAc(3×10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]哌啶-1-基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸(1.8g)。LCMS(ESI):$C_{41}H_{57}F_3N_6O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值802.4;实验值803.5。

[3175] 步骤7.在N_2气氛下在0℃下向(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]哌啶-1-基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸(1.80g,2.2mmol)于DCM(360mL)中的混合物中分多次添加DIPEA(8.69g,67.3mmol)、HOBT(1.51g,11.2mmol)和EDCI(8.60g,44.8mmol)。将混合物在室温下搅拌h,添加H_2O,并用DCM(3×10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过制备型TLC纯化残余物,得到((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-哌啶环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的两种非对映异构体(160mg,9%产率)和(140mg,8%产率),二者均呈固体。LCMS(ESI):$C_{41}H_{55}F_3N_6O_6$的m/z[M+H]$^+$计算值784.4;实验值785.7。

[3176] 步骤8.在N_2气氛下在0℃下向((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-哌啶环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(170mg,0.21mmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加TFA(0.6mL)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后利用饱和$NaHCO_3$水溶液酸化至pH约8,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈油状物的(2^{3}R,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-哌啶环十一蕃-5,7-二酮(160mg)。LCMS(ESI):$C_{36}H_{47}F_3N_6O_4$的m/z[M+H]$^+$计算值684.4;实验值685.4。

[3177] 步骤9.在N_2气氛下在0℃下向(2^{3}R,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-哌啶环十一蕃-5,7-二酮(150mg,0.22mmol)于DMF(2mL)中的混合物中分多次添加DIPEA(283mg,2.2mmol)、(2S)-2-[(4aR,7aS)-4-(叔丁氧基羰基)-六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-羰基(甲基)氨基]-3-甲基丁酸(127mg,0.33mmol)和HATU(100mg,0.26mmol)。使混合物升温至室温并搅拌2h,然后添加H_2O并用EtOAc(3×10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过制备型TLC纯化残余物,得到呈固体的(4aR,7aS)-6-(((2S)-1-(((2^{3}R,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-哌啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)(甲基)氨甲酰基)六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-4(4aH)-甲酸叔丁基酯(150mg,52%产率)。LCMS(ESI):$C_{54}H_{76}F_3N_9O_9$的m/z[M+H]$^+$计算值1051.6;实验值1052.5。

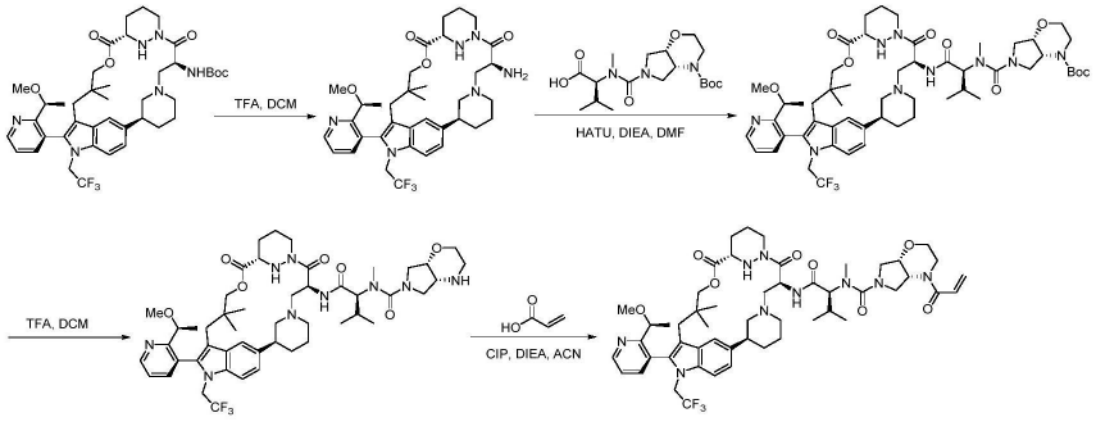
[3178] 步骤10.在N_2气氛下在0℃下向(4aR,7aS)-6-(((2S)-1-(((2^{3}R,6^{3}S,4S)-1^2-(2-

((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-哌啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)(甲基)氨甲酰基)六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-4(4aH)-甲酸叔丁基酯(150mg,0.14mmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加TFA(0.70mL)。使混合物升温至室温并搅拌2h,然后利用饱和$NaHCO_3$酸化至pH约8,并用DCM(3×10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈油状物的(4aR,7aS)-N-((2S)-1-((((2^3R,6^3S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)--6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-哌啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-甲酰胺(130mg)。LCMS(ESI):$C_{49}H_{68}F_3N_9O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值951.5;实验值952.6。

[3179] 步骤11.在N_2气氛下在0℃下向(4aR,7aS)-N-((2S)-1-((((2^3R,6^3S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)--6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-哌啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-甲酰胺(120mg,0.13mmol)于DMF(2mL)中的混合物中分多次添加DIPEA(163mg,1.26mmol)、丙烯酸(13.6mg,0.19mmol)和HATU(57.5mg,0.15mmol)。使混合物升温至室温并搅拌2h,然后添加H_2O并用EtOAc(3×10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈固体的(4aR,7aS)-4-丙烯酰基-N-((2S)-1-((((2^3R,6^3S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-哌啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-甲酰胺(16mg,12%产率)。LCMS(ESI):$C_{52}H_{70}F_3N_9O_8$的m/z[M+H]$^+$计算值1005.5;实验值1006.9;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.83(dd,J=4.7,1.7Hz,1H),7.84(t,J=7.4Hz,2H),7.71(d,J=8.5Hz,1H),7.60(dd,J=7.8,4.7Hz,1H),7.40(s,1H),7.24(d,J=8.5Hz,1H),6.94-6.79(m,1H),6.25(d,J=16.7Hz,1H),5.87-5.77(m,2H),5.77(s,1H),5.59-5.42(m,1H),5.34(d,J=12.0Hz,1H),4.83(s,2H),4.31(d,J=12.9Hz,1H),4.22(d,J=6.8Hz,1H),4.10-4.01(m,2H),3.93(d,J=11.3Hz,5H),3.82-3.62(m,4H),3.67-3.56(m,4H),3.59-3.44(m,5H),3.44-3.31(m,1H),3.23(d,J=5.7Hz,4H),3.09(s,1H),2.88-2.69(m,7H),2.73-2.59(m,3H),2.35(m,2H),2.29(s,1H),2.12(s,4H),2.06(s,1H),1.84(s,1H),1.74-1.56(m,4H),1.45(d,J=6.1Hz,3H),1.35-1.04(m,1H),1.05-0.91(m,2H),0.92-0.63(m,8H),0.43(s,3H)。

[3180] (4aR,7aS)-4-丙烯酰基-N-((2S)-1-((((2^3S,6^3S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-哌啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-甲酰胺的合成

[3181]



[3182] 步骤1.在0℃下向((2^{3}S,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-哌啶环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(200mg,0.26mmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加TFA(0.7mL)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后利用饱和$NaHCO_3$酸化至pH约8,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈油状物的(2^{3}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-哌啶环十一蕃-5,7-二酮(200mg)。LCMS(ESI):$C_{36}H_{47}F_3N_6O_4$的m/z[M+H]$^+$计算值684.4;实验值985.4。

[3183] 步骤2.在N_2气氛下在0℃下向(2^{3}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-哌啶环十一蕃-5,7-二酮(200mg,0.29mmol)于DMF(2mL)中的混合物中添加DIPEA(378mg,2.9mmol)、(2S)-2-[(4aR,7aS)-4-(叔丁氧基羰基)-六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-羰基(甲基)氨基]-3-甲基丁酸(169mg,0.44mmol)和HATU(133mg,0.35mmol)。使混合物升温至室温并搅拌2h,然后添加H_2O并用EtOAc(3×10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过制备型TLC纯化粗制残余物,得到呈固体的(4aR,7aS)-6-(((2S)-1-(((2^{3}S,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-哌啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)(甲基)氨甲酰基)六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-4(4aH)-甲酸叔丁基酯(230mg,67%产率)。LCMS(ESI):$C_{54}H_{76}F_3N_9O_9$的m/z[M+H]$^+$计算值1051.6;实验值1052.6。

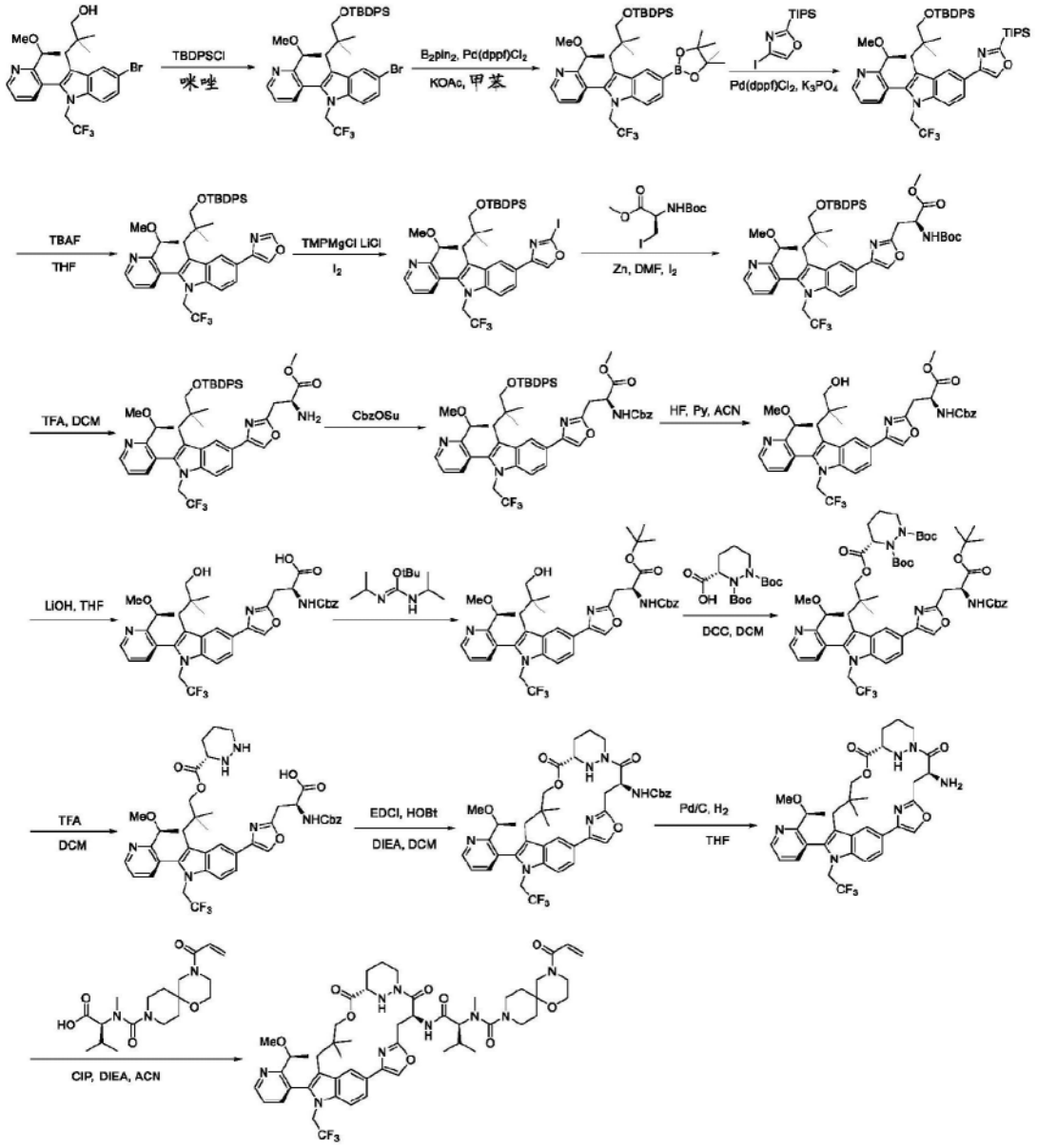
[3184] 步骤3.在N_2气氛下在0℃下向(4aR,7aS)-6-(((2S)-1-(((2^{3}S,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-哌啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)(甲基)氨甲酰基)六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-4(4aH)-甲酸叔丁基酯(230mg,0.22mmol)于DCM(3mL)中的混合物中添加TFA。使混合物升温至室温并搅拌2h,然后添加H_2O并用DCM(3×10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的(4aR,7aS)-N-((2S)-1-(((2^{3}S,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二

氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-哌啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-甲酰胺(220mg)。LCMS(ESI):$C_{49}H_{68}F_3N_9O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值951.5;实验值952.5。

[3185] 步骤4.在N_2气氛下在0℃下向(4aR,7aS)-N-((2S)-1-((((2^3S,6^3S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-哌啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-甲酰胺(220mg,0.23mmol)于ACN(3mL)中的混合物中添加DIPEA(299mg,2.3mmol)、丙烯酸(25mg,0.35mmol)和CIP(77mg,0.28mmol)。使混合物升温至室温并搅拌2h,然后添加H_2O并用EtOAc(3×10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化粗制残余物,得到呈固体的(4aR,7aS)-4-丙烯酰基-N-((2S)-1-((((2^3S,6^3S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-哌啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-甲酰胺(20mg,8%产率)。LCMS(ESI):$C_{52}H_{70}F_3N_9O_8$的m/z[M+H]$^+$计算值1005.5;实验值1006.9;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.75(dd,J=4.7,1.8Hz,1H),7.77(d,J=7.9Hz,1H),7.67(t,J=9.2Hz,2H),7.58-7.48(m,2H),7.17(d,J=8.6Hz,1H),6.86(dd,J=17.2,10.6Hz,1H),6.20(d,J=16.5Hz,1H),5.80-5.59(m,2H),5.48(s,1H),5.11(d,J=11.7Hz,1H),4.73(d,J=15.3Hz,2H),4.35(d,J=12.8Hz,1H),4.21-4.04(m,2H),3.99-3.71(m,6H),3.67-3.49(m,3H),3.30-3.05(m,7H),3.04-2.91(m,3H),2.77-2.60(m,9H),2.09(d,J=42.2Hz,5H),1.81(d,J=28.6Hz,2H),1.64-1.56(m,5H),1.40(d,J=6.1Hz,3H),0.95(s,3H),0.82(t,J=6.4Hz,6H),0.21(s,3H)。

[3186] 4-丙烯酰基-N-((2S)-1-((((6^3S,4S,Z)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噁唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺的合成

[3187]



[3188] 步骤1.在Ar气氛下向(S)-3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚(6.3g,8.0mmol)和4-碘-2-(三异丙基甲硅烷基)-1,3-噁唑(8.46g,24.1mmol)于1,4-二噁烷(60mL)和H_2O(12mL)中的混合物中添加K_3PO_4(4.26g,20.1mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.59g,0.80mmol)。将混合物加热至70℃并搅拌2h,然后在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的(S)-4-(3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)-2-(三异丙基甲硅烷基)噁唑(8.84g)。LCMS(ESI):$C_{51}H_{66}F_3N_3O_3Si_2$的m/z[M+H]$^+$计算值881.5;实验值882.5。

[3189] 步骤2.在0℃下向(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-[2-(三异丙基甲硅烷基)-1,3-噁唑-4-基]吲哚(8.84g,10.0mmol)于THF(90mL)中的混合物中添加于THF中的1M TBAF(10.0mL,10.0mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后用饱和NH_4Cl(3×100mL)洗涤。

用EtOAc(3×100mL)萃取合并的水层,并且使合并的有机层经无水Na_2SO4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,得到呈油状物的(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-5-(1,3-噁唑-4-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚(8.4g)。LCMS(ESI):$C_{42}H_{46}F_3N_3O_3Si$的m/z[M+H]$^+$计算值725.3;实验值726.4。

[3190] 步骤3.在N_2气氛下在0℃下向(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-5-(1,3-噁唑-4-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚(4.5g,6.2mmol)于THF(45mL)中的混合物中滴加1M TMPMgCl.LiCl(12.2mL,12.2mmol)。使混合物升温至室温并搅拌1h,然后滴加I_2(1.89g,7.4mmol)于THF(10mL)中的混合物。将混合物在室温下搅拌1h,然后再冷却至0℃并且添加饱和NH_4Cl,并用EtOAc(3×10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过制备型TLC纯化残余物,得到呈固体的(S)-4-(3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)-2-碘噁唑(3.0g,57%产率)。LCMS(ESI):$C_{42}H_{45}F_3IN_3O_3Si$的m/z[M+H]$^+$计算值851.2;实验值852.3。

[3191] 步骤4.在Ar气氛下向Zn(645mg,9.9mmol)于DMF(10mL)中的混合物中添加I_2(125mg,0.49mmol)。将混合物加热至45℃并搅拌30min,然后在45℃下滴加于DMF(5mL)中的(2R)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-碘丙酸甲基酯(1.22g,3.7mmol)。将混合物在45℃下搅拌2h,然后冷却至0℃并且添加(S)-4-(3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)-2-碘噁唑(2.1g,2.5mmol),然后滴加于DMF(20mL)中的$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(173mg,0.25mmol)。将混合物加热至75℃并搅拌2h,然后添加盐水(20mL),并用EtOAc(3×50mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲基酯(1.6g,70%产率)。LCMS(ESI):$C_{51}H_{61}F_3N_4O_7Si$的m/z[M+H]$^+$计算值926.4;实验值927.5。

[3192] 步骤5.在0℃下向(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲基酯(2.4g,2.6mmol)于DCM(1.8mL)中的混合物中添加TFA(0.6mL)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后添加饱和$NaHCO_3$,并用DCM/MeOH(10:1;3×50mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的(S)-2-氨基-3-(4-(3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲基酯(2.1g,98%产率)。LCMS(ESI):$C_{46}H_{53}F_3N_4O_5Si$的m/z[M+H]$^+$计算值826.4;实验值827.5。

[3193] 步骤6.在0℃下向(S)-2-氨基-3-(4-(3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲基酯(2.1g,2.5mmol)于THF(15mL)和H_2O(5mL)中的混合物中添加$NaHCO_3$(0.64g,7.6mmol)和碳酸苄基酯2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(0.95g,3.8mmol)。将混

合物在0℃下搅拌1h,然后添加EtOAc(20mL),并用盐水(3×10mL)洗涤混合物。将有机层在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲基酯(2.2g,90%产率)。LCMS(ESI):$C_{54}H_{59}F_3N_4O_7Si$的m/z[M+H]$^+$计算值960.4;实验值961.4。

[3194] 步骤7.在0℃下向(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲基酯(2.2g,2.3mmol)于ACN(11mL)中的混合物中添加HF-吡啶(11mL,122mmol)。使混合物升温至室温并搅拌1h,然后利用饱和$NaHCO_3$碱化至pH约7。分配水层和有机层,并且将有机层在减压下浓缩,得到呈固体的(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲基酯(1.7g)。LCMS(ESI):$C_{38}H_{41}F_3N_4O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值722.3;实验值723.3。

[3195] 步骤8.在0℃下向(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲基酯(1.7g,2.4mmol)于THF(1.2mL)和H_2O(0.4mL)中的混合物中添加LiOH(0.08g,3.5mmol)。将混合物在0℃下搅拌过夜,然后利用HCl水溶液酸化至pH约4。用DCM/MeOH(10:1;3×20mL)萃取混合物。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈油状物的(2S)-2-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-3-{4-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]-1,3-噁唑-2-基}丙酸(1.5g,90%产率)。LCMS(ESI):$C_{37}H_{39}F_3N_4O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值708.3;实验值709.3。

[3196] 步骤9.向(2S)-2-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-3-{4-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]-1,3-噁唑-2-基}丙酸(1.5g,2.1mmol)于DCM(15mL)中的混合物中和(Z)-N,N'-二异丙基叔丁氧基甲脒(2.12mL,10.6mmol)。将混合物加热至40℃并搅拌3h,然后在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸叔丁基酯(1.6g,99%产率)。LCMS(ESI):$C_{41}H_{47}F_3N_4O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值764.3;实验值765.3。

[3197] 步骤10.在0℃下向(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸叔丁基酯(1.8g,2.4mmol)于DCM(16mL)中的混合物中添加(3S)-1,2-双(叔丁氧基羰基)-1,2-二嗪烷-3-甲酸(1.04g,3.1mmol)和DCC(0.65g,3.1mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的(S)-四氢哒嗪-1,2,3-三甲酸3-(3-(5-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙基)噁唑-4-基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基)酯1,2-二-叔丁基酯(1.8g,80%产率)。LCMS(ESI):$C_{56}H_{71}F_3N_6O_{12}$的m/z[M+H]$^+$计算值1076.5;实验值1077.4。

[3198] 步骤11.在0℃下向(S)-四氢哒嗪-1,2,3-三甲酸3-(3-(5-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙基)噁唑-4-基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基)酯1,2-二-叔丁基酯(1.8g,1.7mmol)于DCM(15mL)中的混合物中添加TFA(5mL)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后添加饱和$NaHCO_3$,并用EtOAc(3×100mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-(((S)-六氢哒嗪-3-羰基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸(1.27g,93%产率)。LCMS(ESI):$C_{42}H_{47}F_3N_6O_8$的m/z[M+H]$^+$计算值820.3;实验值821.4。

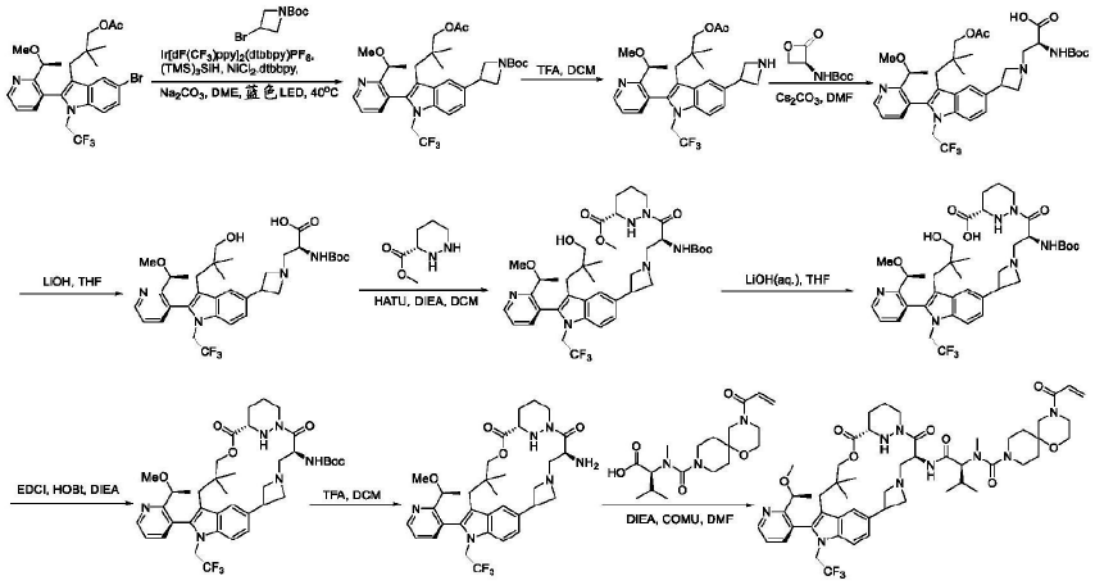
[3199] 步骤12.在0℃下经15min向(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-(((S)-六氢哒嗪-3-羰基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸(870mg,1.1mmol)和DIPEA(4.1g,31.8mmol)于DCM(175mL)中的混合物中分多次添加HOBt(1.15g,8.5mmol)和EDCI(8.13g,42.4mmol)。使混合物升温至室温并搅拌过夜,然后在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的((6^{3}S,4S,Z)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噁唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸苄基酯(180mg,21%产率)。LCMS(ESI):$C_{42}H_{45}F_3N_6O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值802.3;实验值803.4。

[3200] 步骤13.将((6^{3}S,4S,Z)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噁唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸苄基酯(150mg,0.19mmol)和10% Pd/C(0.1g)于THF(2mL)中的混合物在H_2(气囊)气氛下在35℃下搅拌1h。经由硅藻土垫过滤所述混合物并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的(6^{3}S,4S,Z)-4-氨基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噁唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮(112mg,90%产率)。LCMS(ESI):$C_{34}H_{39}F_3N_6O_5$的m/z[M+H]$^+$计算值668.3;实验值669.3。

[3201] 步骤14.在0℃下向(6^{3}S,4S,Z)-4-氨基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噁唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮(91mg,0.14mmol)于ACN(1mL)中的混合物中添加DIPEA(352mg,2.7mmol)和(2S)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)氨基]丁酸(75mg,0.20mmol)和六氟磷(V)酸2-氯-1,3-二甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-3-鎓(46mg,0.16mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈固体的4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噁唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(29.6mg,21%产率)。LCMS(ESI):$C_{52}H_{66}F_3N_9O_9$的m/z[M+H]$^+$计算值1017.5;实验值1018.7;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77(dd,J=4.7,1.8Hz,1H),8.45-8.21(m,3H),7.94-7.70(m,2H),7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.54(m,1H),6.84(t,J=13.8Hz,1H),6.16(d,J=16.5Hz,1H),5.70

(d,J＝10.5Hz,1H),5.62-5.50(m,2H),5.08(d,J＝11.9Hz,1H),4.94-4.75(m,1H),4.35(td,J＝12.1,3.2Hz,1H),4.34-4.15(m,2H),3.94-3.80(m,1H),3.65(d,J＝5.0Hz,2H),3.57-3.48(m,6H),3.28(s,4H),3.19-2.93(m,4H),2.93-2.62(m,5H),2.40(d,J＝14.4Hz,1H),2.20-2.04(m,2H),1.86-1.57(m,5H),1.58-1.40(m,2H),1.37(d,J＝6.1Hz,3H),0.98-0.77(m,9H),0.28(s,3H)。

[3202] 4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-氮杂环丁烷环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺的合成

[3203] 

[3204] 步骤1.向配备有搅拌棒的40mL小瓶中添加光催化剂Ir[dF(CF$_3$)ppy]$_2$(dtbbpy)PF$_6$(62mg,0.055mmol)、4-溴苯甲酸甲基酯(1.5g,2.8mmol)、4-溴四氢吡喃(981mg,4.2mmol)、三(三甲基甲硅烷基)硅烷(689mg,2.8mmol)和无水碳酸钠(587mg,5.54mmol)。将小瓶密封并置于N_2气氛下,然后添加DME(15mL)。向单独小瓶中添加$NiCl_2$·甘醇二甲醚(6.1mg,0.028mmol)和4,4'-二-叔丁基-2,2'-联吡啶(7.4mg,0.028mmol)。将催化剂小瓶密封,用N_2吹扫并且添加DME(2mL),然后将此混合物声波处理5min,接着将混合物添加至光催化剂中。将混合物用N_2脱气10min,然后将混合物密封并在34W蓝色LED灯(相距7cm,带有冷却扇以将反应温度保持在室温)辐照下搅拌。将混合物在室温下搅拌6h,然后添加H_2O并用EtOAc(3×30mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化粗制残余物,得到呈固体的3-[(2M)-3-[3-(乙酰基氧基)-2,2-二甲基丙基]-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯(700mg,41%产率)。LCMS(ESI):$C_{33}H_{42}F_3N_3O_5$的m/z[M+H]$^+$计算值617.3;实验值618.4。

[3205] 步骤2.在0℃下向3-[(2M)-3-[3-(乙酰基氧基)-2,2-二甲基丙基]-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯(800mg,1.3mmol)于DCM(8mL)中的混合物中添加TFA(2.95g,25.9mmol)。使混合物升温至室温并搅拌2h,然后在减压下浓缩,并且利用饱和$NaHCO_3$将残余物碱化至pH约8并用EtOAc(3

×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的乙酸3-[(2M)-5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基丙基酯(650mg,97%)。LCMS(ESI):$C_{28}H_{34}F_3N_3O_3$的m/z[M+H]$^+$计算值517.3;实验值518.3。

[3206] 步骤3.向乙酸3-[(2M)-5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基丙基酯(900mg,1.7mmol)于DMF(9mL)中的混合物中添加N-[(3S)-2-氧代氧杂环丁烷-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(488mg,2.6mmol)和Cs_2CO_3(567mg,1.7mmol)。将混合物加热至40℃并搅拌2h,然后添加H_2O并用EtOAc(3×30mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥并过滤。过滤后,将滤液在减压下浓缩。在减压下浓缩滤液并通过制备型HPLC纯化粗制残余物,得到呈固体的(2S)-3-{3-[(2M)-3-[3-(乙酰基氧基)-2,2-二甲基丙基]-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-基}-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸(400mg,33%产率)。LCMS(ESI):$C_{36}H_{47}F_3N_4O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值704.3;实验值705.4。

[3207] 步骤4.在0℃下向(2S)-3-{3-[(2M)-3-[3-(乙酰基氧基)-2,2-二甲基丙基]-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-基}-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸(400mg,0.57mmol)于THF(2.8mL)中的混合物中添加1M LiOH(2.84mL,2.84mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后用DCM(30mL)稀释。用H_2O(3×30mL)洗涤有机层,并且利用1M HCl将合并的水层酸化至pH约5,然后用EtOAc(3×40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-基}丙酸(300mg,80%)。LCMS(ESI):$C_{34}H_{45}F_3N_4O_6$的m/z[M+H]$^+$计算值662.3;实验值663.4。

[3208] 步骤5.在0℃下向(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-基}丙酸(300mg,0.45mmol)于DCM(3mL)中的混合物中添加DIPEA(351mg,2.7mmol)、(3S)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(131mg,0.91mmol)和HATU(258mg,0.68mmol)。将混合物在0℃下搅拌3h,然后添加H_2O并用DCM(3×30mL)萃取混合物。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩并通过制备型TLC纯化粗制残余物,得到呈固体的(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-基}丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(290mg,81%)。LCMS(ESI):$C_{40}H_{55}F_3N_6O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值788.4;实验值789.5。

[3209] 步骤6.在0℃下向(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-基}丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(290mg,0.37mmol)于THF(1.8mL)中的混合物中添加1M LiOH(1.84mL,1.84mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后添加DCM(20mL),并用H_2O(3×30mL)洗涤混合物。利用1M HCl将合并的水层酸化至pH约5,并用EtOAc(3×60mL)萃取混合物。使合并的有机层经无水Na2SO4干燥,过滤并且将滤液在减压

下浓缩,得到呈固体的(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-基}丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸(230mg,81%产率)。LCMS(ESI):$C_{39}H_{53}F_3N_6O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值774.4;实验值775.5。

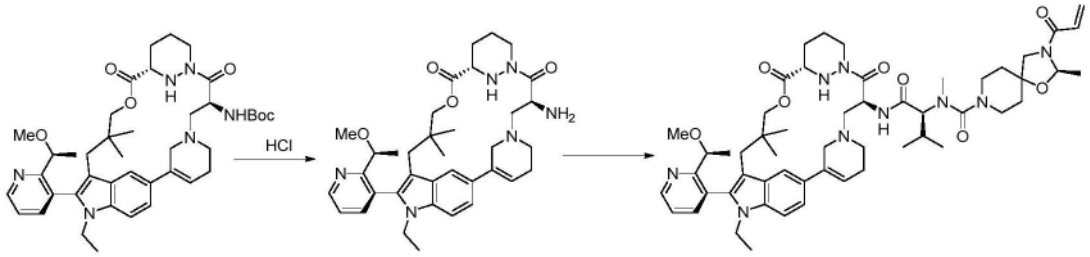
[3210] 步骤7.向(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-基}丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸(280mg,0.36mmol)于DCM(56mL)中的混合物中添加DIPEA(1.4g,10.8mmol)、HOBT(293mg,2.2mmol)和EDCI(2.1g,10.8mmol)。使混合物升温至30℃并搅拌过夜,添加H_2O并用DCM(3×50mL)萃取混合物。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩并通过制备型TLC纯化残余物,得到呈固体的((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-氮杂环丁烷环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(100mg,37%产率)。LCMS(ESI):$C_{39}H_{51}F_3N_6O_6$的m/z[M+H]$^+$计算值756.4;实验值757.4。

[3211] 步骤8.在0℃下向((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-氮杂环丁烷环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(100mg,0.13mmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加TFA(301mg,2.64mmol)。将混合物在0℃下搅拌4h,然后在减压下浓缩,得到呈固体的(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-氮杂环丁烷环十一蕃-5,7-二酮(80mg,92%产率)。LCMS(ESI):$C_{34}H_{43}F_3N_6O_4$的m/z[M+H]$^+$计算值656.3;实验值657.5。

[3212] 步骤9.在0℃下向(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-氮杂环丁烷环十一蕃-5,7-二酮(90mg,0.14mmol)于DMF(2mL)中的混合物中添加DIPEA(106mg,0.82mmol)、(2S)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)氨基]丁酸(76mg,0.21mmol)和COMU(88mg,0.21mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后添加H_2O并用EtOAc(3×20mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈固体的4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-氮杂环丁烷环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(37mg,27%产率)。LCMS(ESI):$C_{52}H_{70}F_3N_9O_8$的m/z[M+H]$^+$计算值1005.5;实验值1006.8;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.73(dd,J=4.7,1.8Hz,1H),7.80(s,1H),7.71-7.69(m,2H),7.58-7.46(m,2H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.86-6.71(m,1H),6.11(dd,J=16.3,9.7Hz,1H),5.65(t,J=8.3Hz,1H),5.46(dq,J=17.2,8.8Hz,1H),5.29-5.15(m,2H),4.87-4.74(m,1H),4.23(d,J=12.3Hz,1H),4.11(q,J=6.0Hz,1H),4.07-3.97(m,1H),3.86-3.71(m,2H),3.61-3.47(m,12H),3.23(m,5H),3.07-2.87(m,5H),2.78(s,3H),2.76-2.66(m,1H),2.32(d,J=14.4Hz,1H),2.18-

2.05(m,1H),2.04-1.94(m,1H),1.78(d,J=10.0Hz,1H),1.71(d,J=13.3Hz,1H),1.58(dd,J=16.6,6.9Hz,4H),1.48-1.38(m,1H),1.32(d,J=6.0Hz,3H),0.88-0.75(m,9H),0.24(s,3H)。

[3213] (2R)-3-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N,2-二甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺的合成

[3214] 

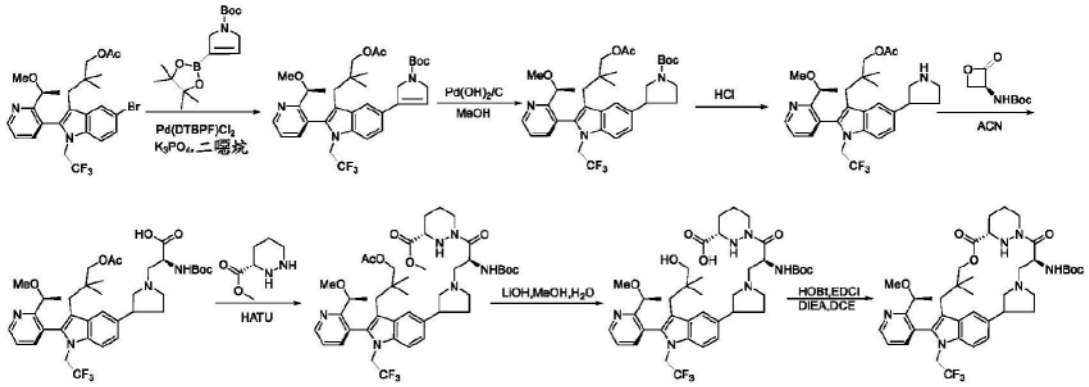
[3215] 步骤1.向N-((R)-3-丙烯酰基-2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲基酯(430mg,1.127mmol,1.00当量)于THF(4mL)和H_2O(4mL)中的混合物中添加NaOH(225mg,5.6mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时,然后利用1M HCl酸化至pH约5,并用EtOAc(4×10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的N-((R)-3-丙烯酰基-2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸(300mg)。LCMS(ESI):$C_{18}H_{29}N_3O_5$的m/z[M+H]$^+$计算值367.2;实验值368.3。

[3216] 步骤2.在0℃下向((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.0g,1.4mmol)于DCM(10mL)中的混合物中添加于1,4-二噁烷中的HCl(5mL)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后在减压下浓缩,得到呈固体的(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-5,7-二酮盐酸盐(1.0g)。LCMS(ESI):$C_{36}H_{48}N_6O_4$的m/z[M+H]$^+$计算值628.4;实验值629.6。

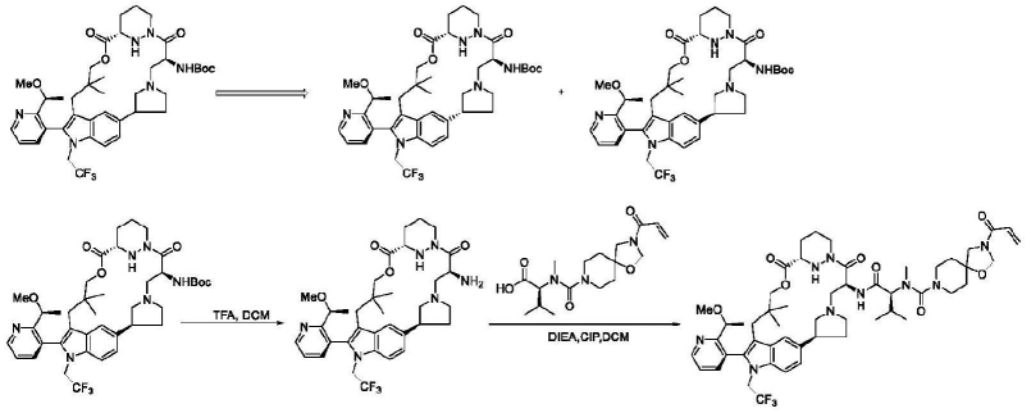
[3217] 步骤3.在0℃下向(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-5,7-二酮盐酸盐(460mg,0.73mmol)和N-((R)-3-丙烯酰基-2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸(269mg,0.73mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加DIPEA(2.84g,22.0mmol)和COMU(282mg,0.66mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后添加H_2O并用EtOAc(5×10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×6mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈固体的(2R)-3-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N,2-二甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺

(50mg,7%产率)。LCMS(ESI):$C_{54}H_{75}N_9O_8$的m/z[M+H]$^+$计算值977.6;实验值978.6;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.83-8.67(m,1H),7.89(dd,J=18.7,8.2Hz,2H),7.62-7.33(m,4H),6.57(dd,J=16.7,10.3Hz,1H),6.38-6.11(m,2H),5.75(d,J=9.8Hz,2H),5.61(d,J=11.8Hz,1H),5.35(d,J=5.5Hz,1H),4.30(d,J=12.7Hz,1H),4.16(q,J=6.2Hz,1H),4.04(s,2H),3.92-3.68(m,4H),3.63(s,2H),3.18(d,J=61.5Hz,6H),2.95(d,J=33.8Hz,5H),2.78(t,J=11.8Hz,1H),2.64(d,J=24.7Hz,7H),2.42-1.83(m,7H),1.89-1.45(m,7H),1.40(dd,J=11.9,5.7Hz,6H),1.10(t,J=7.0Hz,3H),0.94-0.64(m,9H),0.52(s,3H)。

[3218] 3-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((2^{3}S,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-吡咯烷环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺的合成



[3219]



[3220] 步骤1.在Ar气氛下向(S)-乙酸3-(5-溴-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(10g,18.5mmol)和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁基酯(8.18g,27.7mmol)于二噁烷(100mL)和H_2O(20mL)中的混合物中添加Pd(DTBPF)Cl_2(1.20g,1.85mmol)和K_3PO_4(9.80g,46.2mmol)。将混合物加热至85℃并搅拌1h,然后用EtOAc(10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(8×5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的(S)-3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁基酯(13g,89%产率)。LCMS(ESI):$C_{34}H_{42}F_3N_3O_5$的m/z[M+H]$^+$计算值629.3;实验值630.4。

[3221] 步骤2.将(S)-3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-

3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁基酯(10.75g,17.1mmol)和$Pd(OH)_2/C$(3.2g,22.8mmol)于MeOH(100mL)中的混合物加热至40℃并且在H_2气氛下2h。过滤所述混合物,并用DCM(10×10mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈油状物的3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(6.4g,56%产率)。LCMS(ESI):$C_{34}H_{44}F_3N_3O_5$的m/z[M+H]$^+$计算值631.3;实验值632.4。

[3222] 步骤3.向3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(7.0g,11.1mmol)于二噁烷(70mL)中的混合物中添加于1,4-二噁烷中的HCl(17.5mL)。将混合物在室温下搅拌1h,然后在减压下浓缩,得到呈油状物的乙酸3-(2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(吡咯烷-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(7.6g)。LCMS(ESI):$C_{29}H_{36}F_3N_3O_3$的m/z[M+H]$^+$计算值531.3;实验值532.5。

[3223] 步骤4.向乙酸3-(2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(吡咯烷-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(7.7g,14.5mmol)于ACN(80mL)中的混合物中添加(S)-(2-氧代氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁基酯(4.07g,21.7mmol)和Cs_2CO_3(11.80g,36.2mmol)。将混合物加热至40℃并搅拌2h,然后利用浓HCl酸化至pH约7,并用EtOAc(500mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈油状物的(2S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吡咯烷-1-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(2.3g,19%产率)。LCMS(ESI):$C_{37}H_{49}F_3N_4O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值718.4;实验值719.5。

[3224] 步骤5.在N_2气氛下在0℃下向(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(0.69g,4.8mmol)、DIPEA(16.54g,128mmol)和(2S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吡咯烷-1-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(2.3g,3.2mmol)于DCM(60mL)中的混合物中分多次添加HATU(1.46g,3.84mmol)。使所得混合物升温至室温并搅拌1h,添加H_2O并用EtOAc(200mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×400mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈油状物的(3S)-1-((2S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吡咯烷-1-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(2g,70%产率)。LCMS(ESI):$C_{43}H_{59}F_3N_6O_8$的m/z[M+H]$^+$计算值844.4;实验值845.6。

[3225] 步骤6.将(3S)-1-((2S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吡咯烷-1-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(2.0g,2.4mmol)和LiOH(0.28g,11.8mmol)于H_2O(10mL)和MeOH(20mL)中的混合物在室温下搅拌。利用HCl水溶液将混合物酸化至pH约6,并用DCM(4×mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(6×4mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈油状物的(3S)-1-((2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三

氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吡咯烷-1-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(1.9g)。LCMS(ESI):$C_{40}H_{55}F_3N_6O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值788.4;实验值789.4。

[3226] 步骤7.在N_2气氛下向(3S)-1-((2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吡咯烷-1-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(1.87g,2.4mmol)于DCM(340mL)中的混合物中添加DIPEA(9.19g,71.1mmol)、HOBt(1.60g,11.9mmol)和EDCI(9.09g,47.4mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后添加H_2O并用DCM(2×mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×3mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的((6^{3}S,4S)-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-吡咯烷环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(410mg,21%产率)。

[3227] 步骤8.通过使用硅胶柱色谱法分离非对映异构体,得到每个个别异构体。

[3228] 异构体1的数据(1:1石油醚/EtOAc中R_f=0.4):LCMS(ESI):$C_{40}H_{53}F_3N_6O_6$的m/z[M+H]$^+$计算值770.4;实验值771.4。

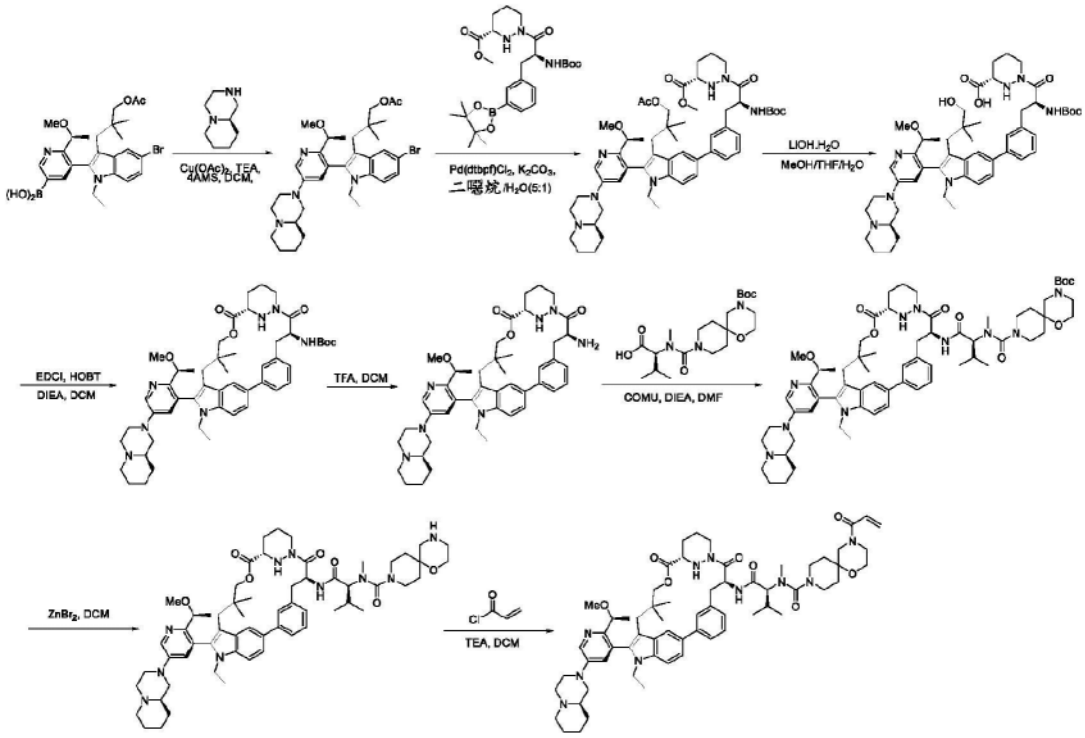
[3229] 异构体2的数据(1:1石油醚/EtOAc中R_f=0.7):LCMS(ESI):$C_{40}H_{53}F_3N_6O_6$的m/z[M+H]$^+$计算值770.4;实验值771.4。

[3230] 步骤9.在0℃下向((6^{3}S,4S)-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-吡咯烷环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(410mg,0.53mmol)于DCM(5mL)中的混合物中添加TFA(1.7mL,22.9mmol)。使混合物升温至室温并搅拌1h,然后利用饱和$NaHCO_3$碱化至pH约6,并用EtOAc(6×3mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(5×3mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的(2^{3}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-吡咯烷环十一蕃-5,7-二酮(390mg)。LCMS(ESI):$C_{35}H_{45}F_3N_6O_4$的m/z[M+H]$^+$计算值670.4;实验值671.7。

[3231] 步骤10.在N_2气氛下在0℃下向(2^{3}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-吡咯烷环十一蕃-5,7-二酮(270mg,0.4mmol)和DIPEA(2.1g,16.1mmol)于DCM(3mL)中的混合物中添加(2S)-3-甲基-2-[甲基(3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)氨基]丁酸(142mg,0.4mmol)和CIP(227mg,0.81mmol)。将混合物在室温下搅拌30min,然后添加H_2O并用EtOAc(4×30mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(5×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈固体的3-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((2^{3}S,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(3,1)-吡咯烷环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺(45mg,10%产率)。LCMS(ESI):$C_{52}H_{70}F_3N_9O_8$的m/z[M+H]$^+$计算值1005.5;实验值1006.9;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.76(dd,J=4.7,1.8Hz,1H),7.81(d,J=8.8Hz,1H),7.74(d,J=7.7Hz,1H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),7.58-7.50(m,2H),7.13(d,J=8.2Hz,1H),6.54(dd,J=

16.8,10.3Hz,1H),6.24-6.14(m,1H),5.74(td,J＝10.2,2.3Hz,1H),5.58(q,J＝6.9Hz,1H),5.46(dt,J＝17.2,8.7Hz,1H),5.13(d,J＝13.2Hz,2H),5.01(s,1H),4.81(dt,J＝18.2,9.0Hz,1H),4.31(d,J＝12.4Hz,1H),4.20(q,J＝6.0Hz,1H),3.87(s,1H),3.80(d,J＝11.0Hz,1H),3.67(s,2H),3.60-3.55(m,1H),3.45(s,1H),3.12(dt,J＝17.2,9.6Hz,3H),2.76(d,J＝13.0Hz,5H),2.61(q,J＝7.8,6.9Hz,2H),2.42(d,J＝14.4Hz,1H),2.29-1.87(m,4H),1.80(t,J＝12.5Hz,3H),1.65(dt,J＝22.2,8.9Hz,3H),1.58-1.48(m,2H),1.38(d,J＝6.0Hz,3H),0.98-0.83(m,6H),0.81(d,J＝6.6Hz,3H),0.26(s,3H)。

[3232] 4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺的合成

[3233] 

[3234] 步骤1.在0_2气氛下向(S)-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-乙基-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸(7.7g,14.5mmol)和(R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪(3.9g,27.8mmol)于DCM(230mL)中的混合物中添加TEA(14.7g,145.3mmol)和4Å分子筛(26g)。将混合物在室温下搅拌30min,然后添加$Cu(OAc)_2$(2.4g,13.2mmol),将混合物加热至40℃并搅拌过夜。添加冰/H20,并用EtOAc(5×200mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并且纯化残余物,得到呈固体的乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(3.5g,27%产率)。LCMS(ESI):$C_{33}H_{45}BrN_4O_3$的m/z[M+H]$^+$计算值624.3;实验值625.5。

[3235] 步骤2.向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(1.9g,3.0mmol)

和(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(1.89g,3.6mmol)于二噁烷(19mL)和H_2O(3.8mL)中的混合物中添加K_2CO_3(1.05g,7.6mmol)和Pd(dtbpf)Cl_2(395mg,0.61mmol)。将混合物加热至70℃并搅拌3h,然后用EtOAc(40mL)稀释,添加冰/H_2O,并用EtOAc(3×10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并且纯化残余物,得到呈固体的(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(1.1g,29%产率)。LCMS(ESI):$C_{53}H_{73}N_7O_8$的m/z[M+H]$^+$计算值935.6;实验值936.8。

[3236] 步骤3.在0℃下向(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(900mg,0.92mmol)于THF(4.5mL)、MeOH(4.5mL)和H_2O(4.5mL)中的混合物中添加LiOH.H_2O(89mg,3.7mmol)。使混合物升温至室温并搅拌3h,然后添加冰/H_2O(10mL),利用柠檬酸将混合物酸化至pH约5,并用EtOAc(3×20mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(900mg)。LCMS(ESI):$C_{50}H_{69}N_7O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值879.5;实验值880.6。

[3237] 步骤4.在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(670mg,0.76mmol)于DCM(67mL)中的混合物中添加DIPEA(3.94g,30.4mmol)、EDCI(4.4g,22.8mmol)和HOBT(514mg,3.8mmol)。使混合物升温至室温并搅拌过夜,然后添加冰/H_2O(100mL),并用EtOAc(3×100mL)萃取混合物。将合并的有机层用饱和NH_4Cl(3×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并且纯化残余物,得到呈固体的((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(450mg,62%产率)。LCMS(ESI):$C_{50}H_{67}N_7O_6$的m/z[M+H]$^+$计算值861.5;实验值862.7。

[3238] 步骤5.在0℃下向((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(230mg,0.27mmol)于DCM(2mL)中的混合物中滴加TFA(1mL)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后在0℃下利用饱和$NaHCO_3$碱化至pH约8,并用EtOAc(3×30mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的(6^{3}S,4S)-4-氨基-11-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(300mg),其不经进一步纯化即用于下一步

骤中。LCMS(ESI):$C_{45}H_{59}N_7O_4$的m/z[M+H]$^+$计算值761.5;实验值762.8。

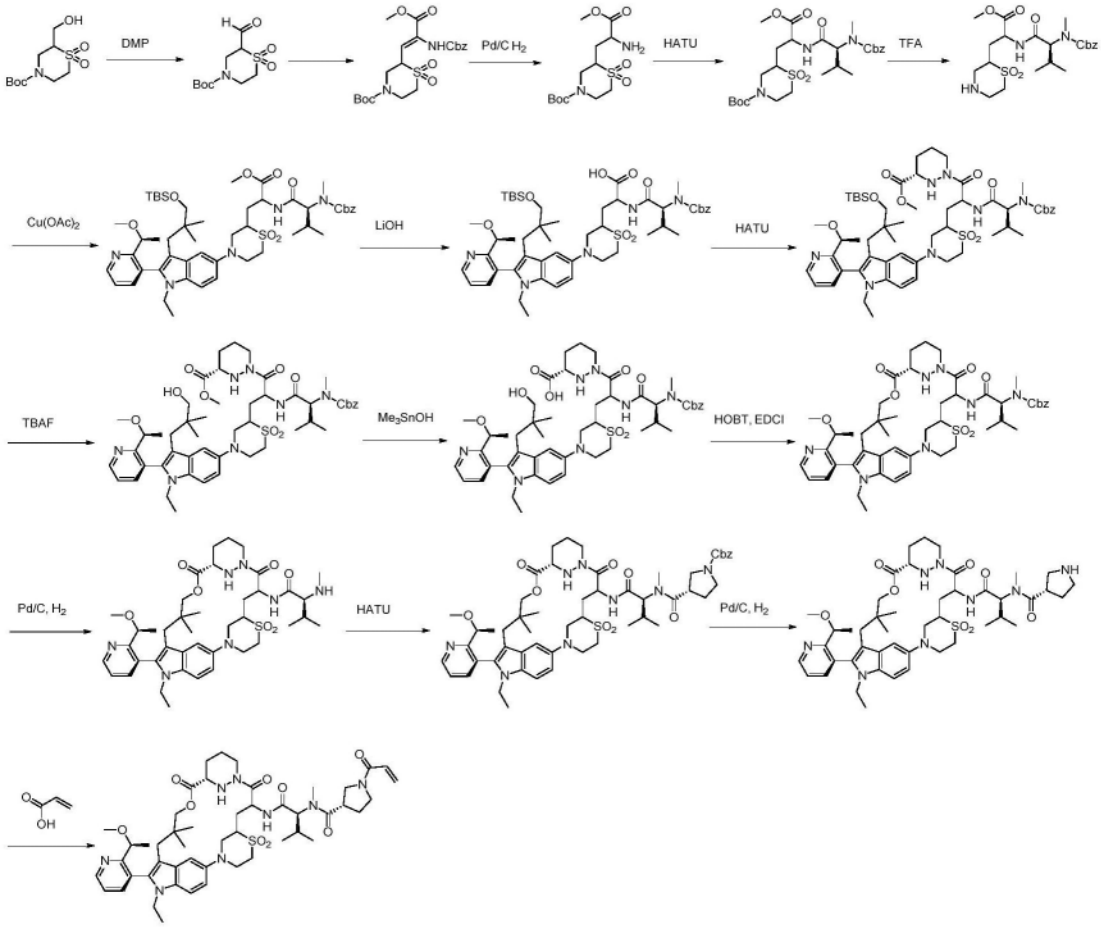
[3239] 步骤6.在Ar气氛下在0℃下向(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(300mg,0.39mmol)和(2S)-2-[4-(叔丁氧基羰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基(甲基)氨基]-3-甲基丁酸(211mg,0.51mmol)于DMF(3mL)中的混合物中滴加于DMF(0.1mL)中的DIPEA(1.53g,11.8mmol)和COMU(168mg,0.39mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后添加冰/H_2O(3mL),并用EtOAc(3×30mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并且纯化残余物,得到呈固体的9-(((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)(甲基)氨甲酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁基酯(200mg,59%产率)。LCMS(ESI):$C_{65}H_{92}N_{10}O_9$的m/z[M+H]$^+$计算值1156.7;实验值1158.2。

[3240] 步骤7.将9-(((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)(甲基)氨甲酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁基酯(200mg,0.17mmol)和$ZnBr_2$(195mg,0.87mmol)于DCM(4mL)中的混合物加热至35℃并搅拌过夜。添加冰/H_2O(5mL),并且在0℃下利用饱和$NaHCO_3$将混合物碱化至pH约8,然后用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(200mg)。LCMS(ESI):$C_{60}H_{84}N_{10}O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值1056.7;实验值1058.1。

[3241] 步骤8.在Ar气氛下在0℃下向N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(200mg,0.19mmol)和TEA(57mg,0.57mmol)于DCM(2mL)中的混合物中滴加丙烯酰氯(12mg,0.13mmol)。将混合物在0℃下再搅拌1h,然后在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化粗制残余物,得到呈固体的4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(40mg,19%产率)。LCMS(ESI):$C_{63}H_{86}N_{10}O_8$的m/z[M+H]$^+$计算值1110.7;实验值1112.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.46(d,J=2.8Hz,1H),8.17-8.05(m,1H),7.98(s,1H),7.86(s,1H),7.74-7.54(m,3H),7.27-7.19(m,2H),7.01-6.81(m,2H),6.28-6.11(m,1H),

5.73(d,J＝10.3Hz,1H),5.43(d,J＝9.4Hz,2H),4.40-4.17(m,2H),4.10(dq,J＝21.9,7.1,6.5Hz,2H),3.95(t,J＝12.0Hz,1H),3.77(dt,J＝25.3,13.0Hz,3H),3.69-3.64(m,3H),3.64-3.55(m,3H),3.54-3.48(m,2H),3.15(d,J＝11.7Hz,2H),3.07(s,3H),2.97-2.89(m,1H),2.79(m,4H),2.66(s,1H),2.56(s,3H),2.42(d,J＝11.1Hz,1H),2.23(td,J＝11.6,3.2Hz,1H),2.07-1.89(m,4H),1.82(d,J＝12.2Hz,1H),1.77-1.63(m,4H),1.59(d,J＝12.6Hz,3H),1.47(d,J＝13.1Hz,2H),1.36(d,J＝6.1Hz,3H),1.19(m,3H),1.00(t,J＝7.1Hz,3H),0.90-0.70(m,9H),0.57(s,3H)。

[3242] (3S)-1-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧离子基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺的合成

[3243] 

[3244] 步骤1.向2-(羟基甲基)硫代吗啉-4-甲酸叔丁基酯1,1-二氧化物(17.8g,60mmol)于DCM(200mL)中的混合物中添加戴斯-马丁过碘烷(Dess-Martin periodinane)(56.6g,130mmol)。将混合物在室温下搅拌2h,然后过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈糖浆状物的2-甲酰基硫代吗啉-4-甲酸叔丁基酯1,1-二氧化物(30g),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LCMS(ESI):$C_6H_9NO_5S$的m/z[M-^{t}Bu+H]$^+$计算值207.2;实验值208.0;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.88(s,1H),4.17(d,J＝39.4,33.7Hz,4H),3.15(d,J＝34.2Hz,3H),1.48(s,10H)。

[3245] 步骤2.在0℃下向2-甲酰基硫代吗啉-4-甲酸叔丁基酯1,1-二氧化物(58g,60mmol)于ACN(400mL)中的混合物中添加1,1,3,3-四甲基胍(30.5g,200mmol)和2-{[(苄基

氧基)羰基]氨基}-2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲基酯(43.8g,130mmol)。使混合物升温至室温并搅拌2h,然后在减压下浓缩。用EtOAc(200mL)稀释残余物并用H_2O(150mL×3)洗涤,然后干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈糖浆状物的2-(2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)硫代吗啉-4-甲酸叔丁基酯1,1-二氧化物(8g,25%产率,经2步)。LCMS(ESI):$C_{21}H_{28}N_2NaO_8S$的m/z[M+Na]$^+$计算值491.2;实验值491.2。

[3246] 步骤3.将2-(2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)硫代吗啉-4-甲酸叔丁基酯(8g,17.0mmol)、10% Pd/C(4g)和NH_4Cl(9.1g,170mmol)于MeOH(200mL)中的混合物在H_2气氛下在室温下搅拌48h。过滤所述混合物并且将滤液在减压下浓缩,得到呈油状物的2-(2-氨基-3-甲氧基-3-氧代丙基)硫代吗啉-4-甲酸叔丁基酯1,1-二氧化物(6.3g),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LCMS(ESI):$C_{13}H_{24}N_2O_6S$的m/z[M+H]$^+$计算值336.1;实验值337.1。

[3247] 步骤4.在0℃下向2-(2-氨基-3-甲氧基-3-氧代丙基)硫代吗啉-4-甲酸叔丁基酯1,1-二氧化物(6.3g,10mmol)和(2S)-2-({3-[(甲酰基氧基)甲基]苯基}(甲基)氨基)-3-甲基丁酸(5g,10mmol)于无水DMF(20mL)中的混合物中添加DIPEA(49.2g,30mmol)和HATU(7.2g,10mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后用EtOAc(100mL)稀释并用H_2O(50mL×3)洗涤。将合并的有机层在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的2-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁酰胺基)-3-甲氧基-3-氧代丙基)硫代吗啉-4-甲酸叔丁基酯1,1-二氧化物(5g,57%产率,经2步)。LCMS(ESI):$C_{27}H_{41}N_3O_9S$的m/z[M+H]$^+$计算值583.3;实验值584.3。

[3248] 步骤5.在0℃下向2-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁酰胺基)-3-甲氧基-3-氧代丙基)硫代吗啉-4-甲酸叔丁基酯1,1-二氧化物(12g,20mmol)于DCM(80mL)中的混合物中添加TFA(20mL)。使混合物升温至室温并搅拌1.5h,然后在减压下浓缩。用EtOAc(50mL)稀释残余物,并且利用饱和Na_2CO_3调整至pH约9。将有机层在减压下浓缩,得到呈糖浆状物的2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁酰胺基)-3-(1,1-二氧代硫代吗啉-2-基)丙酸甲基酯(9.1g,产率94%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LCMS(ESI):$C_{22}H_{33}N_3O_7S$的m/z[M+H]$^+$计算值483.2;实验值484.2。

[3249] 步骤6.在室温下向2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁酰胺基)-3-(1,1-二氧代硫代吗啉-2-基)丙酸甲基酯(5.9g,12mmol)于DCM(50mL)中的混合物中添加(3-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)硼烷二醇(6.4g,12mmol)、$Cu(OAc)_2$(2.2g,12mmol)和吡啶(2.8g,36mmol)。将混合物在室温下搅拌48h,然后过滤所述混合物,将滤液用EtOAc(30mL)稀释并用H_2O(80mL×3)洗涤。将有机层在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-((R)-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧代硫代吗啉-2-基)丙酸甲基酯(7.59g,66%产率)。LCMS(ESI):$C_{51}H_{75}N_5O_9SSi$的m/z[M+H]$^+$计算值961.5;实验值962.3。

[3250] 步骤7.在0℃下向2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-((R)-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-

1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧代硫代吗啉-2-基)丙酸甲基酯(7.59g,7.9mmol)于THF(40mL)中的混合物中添加于H_2O(8mL)中的LiOH(0.38g,16mmol)。将混合物在0℃下搅拌1.5h,然后利用3M HCl(5mL)将pH调整至pH约7,用盐水(15mL)稀释混合物并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到呈糖浆状物的2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-((R)-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧代硫代吗啉-2-基)丙酸(7.4g,98%产率)。LCMS(ESI):$C_{50}H_{73}N_5O_9SSi$的m/z[M+H]$^+$计算值947.5;实验值948.4。

[3251] 步骤8.在0℃下向2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-((R)-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧代硫代吗啉-2-基)丙酸(7.4g,7.8mmol)于DMF(50mL)中的混合物中添加(3S)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯二盐酸盐(2.6g,12mmol)、DIPEA(20g,160mmol)和HATU(4.6g,12mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后用EtOAc(300mL)稀释并用H_2O(100mL×2)洗涤。将合并的有机层在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈糖浆状物的(3S)-1-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-((R)-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧代硫代吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(8.08g,96%产率)。LCMS(ESI):$C_{56}H_{83}N_7O_{10}SSi$的m/z[M+H]$^+$计算值1073.6;实验值1074.5。

[3252] 步骤9.向于THF中的1M TBAF(38mL,38mmol)与AcOH(2.3g,38mmol)的混合物中添加(3S)-1-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-((R)-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧代硫代吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(8.08g,7.5mmol)。将混合物加热至55℃并搅拌16h,然后用EtOAc(200mL)稀释并用H_2O(150mL×2)洗涤。将合并的有机层在减压下浓缩,得到呈糖浆状物的(3S)-1-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-((R)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧代硫代吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(7.2g,99%产率)。LCMS(ESI):$C_{50}H_{69}N_7O_{10}S$的m/z[M+H]$^+$计算值959.5;实验值960.3。

[3253] 步骤10.向(3S)-1-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-((R)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧代硫代吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(7.2g,7.5mol)于DCE(30mL)中的混合物中添加Me_3SnOH(6.7g,38mmol)。将混合物加热至65℃并搅拌16h,然后过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈油状物的(3S)-1-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-((R)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧代硫代吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(13g)。LCMS(ESI):$C_{49}H_{67}N_7O_{10}S$的m/z[M+H]$^+$计算值945.5;实验值946.4。

[3254] 步骤11.在0℃下向(3S)-1-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基

丁酰胺基)-3-(4-((R)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧代硫代吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(13g,7.4mmol;约55%纯度)于DCM(400mL)中的混合物中添加DIPEA(38g,300mmol)、HOBT(10g,74mmol)和EDCI(42g,220mmol)。使混合物升温至室温并搅拌48h,然后在减压下浓缩,用EtOAc(200mL)稀释残余物并用H_2O(100mL×2)洗涤。将有机层在减压下浓缩并通过硅胶色谱法纯化残余物,得到((2S)-1-(((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧离子基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)(甲基)氨基甲酸苄基酯[四种异构体;异构体1与异构体2的混合物,1.6g;异构体3(651mg,9.5%产率);异构体4(332mg,4.8%产率)]。通过制备型HPLC进一步纯化异构体1与异构体2的混合物,得到异构体1(470mg,6.8%产率)和异构体2(797mg,12%产率)。

[3255] 异构体1的数据:LCMS(ESI):$C_{49}H_{65}N_7O_9S$的m/z[M+H]$^+$计算值927.5;实验值928.4;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.74(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.36-8.13(m,1H),7.91(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.52(dd,J=7.8,4.8Hz,1H),7.45-7.25(m,6H),7.21-7.07(m,J=8.8Hz,1H),5.59-5.40(m,2H),5.28-5.05(m,2H),4.45(d,1H),4.17(d,J=11.0Hz,1H),4.13-3.97(m,2H),3.97-3.62(m,6H),3.50-3.34(m,2H),3.27-3.04(m,4H),3.01-2.83(m,4H),2.78(s,2H),2.64-2.32(m,2H),2.24-1.90(m,5H),1.84-1.65(m,2H),1.46(dd,J=16.6,6.6Hz,3H),1.36-1.17(m,4H),1.02(s,2H),0.94-0.70(m,6H),0.58(s,3H)。

[3256] 异构体2的数据:LCMS(ESI):$C_{49}H_{65}N_7O_9S$的m/z[M+H]$^+$计算值927.5;实验值928.4;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.71(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.18-8.01(m,1H),7.83(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),7.52(dd,J=7.7,4.9Hz,1H),7.45-7.23(m,6H),7.20(s,1H),7.06(dd,J=8.9,2.1Hz,1H),5.66-5.50(m,1H),5.29-5.05(m,2H),4.36-4.18(m,3H),4.17-4.09(m,2H),4.05-3.86(m,5H),3.75(d,J=16.6Hz,1H),3.54-3.36(m,2H),3.27(s,1H),3.21-3.06(m,4H),3.03-2.91(m,1H),2.88(s,3H),2.81-2.63(m,2H),2.47-2.35(m,1H),2.34-2.09(m,3H),2.00-1.93(m,1H),1.86(d,J=10.2Hz,1H),1.79-1.63(m,2H),1.43(d,J=6.2Hz,3H),1.28(s,1H),1.01(d,J=5.7Hz,3H),0.91-0.77(m,10H),0.57(s,3H)。

[3257] 异构体3的数据:LCMS(ESI):$C_{49}H_{65}N_7O_9S$的m/z[M+H]$^+$计算值927.5;实验值928.4;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.79-8.66(m,1H),8.17-8.04(m,1H),7.88(dd,J=19.8,5.4Hz,1H),7.52(dd,J=7.7,4.8Hz,1H),7.45-7.16(m,7H),7.15-6.98(m,1H),5.50-5.38(m,1H),5.16(d,J=8.2Hz,2H),4.32(d,J=12.0Hz,1H),4.24-4.16(m,1H),4.14-4.02(m,2H),4.00-3.72(m,5H),3.62(dd,J=30.7,6.5Hz,2H),3.28-3.14(m,2H),3.11-2.92(m,5H),2.88(d,J=6.7Hz,3H),2.74-2.54(m,1H),2.52-2.12(m,4H),1.94-1.65(m,2H),1.61-1.47(m,1H),1.43(d,J=6.3Hz,3H),1.38-1.25(m,2H),1.18(t,J=6.9Hz,3H),0.98-0.73(m,9H),0.68(s,3H)。

[3258] 异构体4的数据:LCMS(ESI):$C_{49}H_{65}N_7O_9S$的m/z[M+H]$^+$计算值927.5;实验值928.4;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.79-8.61(m,1H),8.21(d,J=47.9Hz,1H),7.92(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),7.64-7.46(m,2H),7.44-7.20(m,5H),7.07(d,J=8.7Hz,1H),5.84-5.45(m,1H),5.26-5.02(m,2H),4.42-3.38(m,11H),3.27-3.06(m,4H),3.05-2.94(m,3H),2.93-2.70(m,4H),2.53(t,1H),2.27-2.09(m,2H),2.01(d,J=3.8Hz,1H),1.87-1.54(m,3H),1.52-1.26(m,

3H),1.26-0.98(m,4H),0.97-0.40(m,12H)。

[3259] 步骤12.将((2S)-1-(((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧离子基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)(甲基)氨基甲酸苄基酯(异构体1;380mg,0.41mmol)、50%wt含H_2O的Pd/C(100mg)和NH_4Cl(220mg,4.1mmol)于MeOH(10mL)中的混合物在15℃下搅拌10h。过滤所述混合物,将滤液在减压下浓缩,用饱和$NaHCO_3$(20mL)稀释残余物并用DCM(20mL×5)萃取。使合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的(2S)-N-((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧离子基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰胺(300mg,92%产率),并且不经进一步纯化即用于下一步骤中。LCMS(ESI):$C_{41}H_{59}N_7O_7S$的m/z[M+H]$^+$计算值793.4;实验值794.4。

[3260] 使用异构体2、3和4作为起始材料进行类似反应,得到个别产物。

[3261] 异构体2的数据:从(170mg,0.18mmol)开始,得到(140mg,98%产率)。LCMS(ESI):$C_{41}H_{59}N_7O_7S$的m/z[M+H]$^+$计算值793.4;实验值794.4。

[3262] 异构体3的数据:从(390mg,0.42mmol)开始,得到(300mg,90%产率)。LCMS(ESI):$C_{41}H_{59}N_7O_7S$的m/z[M+H]$^+$计算值793.4;实验值794.3。

[3263] 异构体4的数据:从(240mg,0.26mmol)开始,得到(200mg,96%产率)。LCMS(ESI):$C_{41}H_{59}N_7O_7S$的m/z[M+H]$^+$计算值793.4;实验值794.3。

[3264] 步骤13.在0℃下向(2S)-N-((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧离子基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰胺(异构体1;120mg,0.15mmol)和(3S)-1-{3-[(甲酰基氧基)甲基]苯基}吡咯烷-3-甲酸(56mg,0.23mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加DIPEA(390mg,3mmol)和HATU(87mg,0.23mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后用EtOAc(20mL)稀释并用H_2O(20mL×2)洗涤。使有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩并通过硅胶色谱法纯化残余物,得到呈固体的(3S)-3-(((2S)-1-(((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧离子基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)(甲基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸苄基酯(111mg,72%产率)。LCMS(ESI):$C_{54}H_{72}N_8O_{10}S$的m/z[M+H]$^+$计算值1024.5;实验值1025.3。

[3265] 使用异构体2、3和4作为起始材料进行类似反应,得到个别产物。

[3266] 异构体2的数据:从(150mg,0.19mmol)开始,得到(120mg,62%产率)。LCMS(ESI):$C_{54}H_{72}N_8O_{10}S$的m/z[M+H]$^+$计算值1024.5;实验值1025.4。

[3267] 异构体3的数据:从(300mg,0.38mmol)开始,得到(300mg,77%产率)。LCMS(ESI):$C_{54}H_{72}N_8O_{10}S$的m/z[M+H]$^+$计算值1024.5;实验值1025.5。

[3268] 异构体4的数据:从(199mg,0.25mmol)开始,得到(220mg,85%产率)。LCMS(ESI):$C_{54}H_{72}N_8O_{10}S$的m/z[M+H]$^+$计算值1024.5;实验值1025.4。

[3269] 步骤14.将(3S)-3-(((2S)-1-(((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-

3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧离子基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)(甲基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸苄基酯(异构体1;111mg,0.11mmol)、50%wt.含H_2O的Pd/C(30mg)和NH_4Cl(60mg,1.1mmol)于MeOH(20mL)中的混合物在15℃下搅拌10h。过滤所述混合物,将滤液在减压下浓缩,并用DCM(20mL)稀释残余物并用饱和$NaHCO_3$洗涤。使有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的(3S)-N-((2S)-1-(((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧离子基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺(77mg,79%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LCMS(ESI):$C_{46}H_{66}N_8O_8S$的m/z[M+H]$^+$计算值890.5;实验值891.4。

[3270] 使用异构体2、3和4作为起始材料进行类似反应,得到个别产物。

[3271] 异构体2的数据:从(120mg,0.12mmol)开始,得到(85mg,89%产率)。LCMS(ESI):$C_{46}H_{66}N_8O_8S$的m/z[M+H]$^+$计算值890.5;实验值891.4。

[3272] 异构体3的数据:从(300mg,0.34mmol)开始,得到(220mg,73%产率)。LCMS(ESI):$C_{46}H_{66}N_8O_8S$的m/z[M+H]$^+$计算值890.5;实验值891.5。

[3273] 异构体4的数据:从(220mg,0.21mmol)开始,得到(147mg,71%产率)。LCMS(ESI):$C_{46}H_{66}N_8O_8S$的m/z[M+H]$^+$计算值890.5;实验值891.4。

[3274] 步骤15.在0℃下向(3S)-N-((2S)-1-(((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧离子基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺(异构体1;77mg,0.086mmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加饱和$NaHCO_3$(2mL)和于DCM(1mL)中的丙-2-烯酰氯(7mg,0.077mmol)。将混合物在0℃下搅拌30min,然后添加H_2O并用DCM(10mL×3)萃取混合物。使合并的有机层经Na2SO4干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩并通过制备型TLC纯化残余物,得到呈固体的(3S)-1-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧离子基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺(23mg,28%产率)。LCMS(ESI):$C_{49}H_{68}N_8O_9S$的m/z[M+H]$^+$计算值944.5;实验值945.4;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.75-8.74(m,1H),7.92-7.90(m,1H),7.54-7.51(m,1H),7.43(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),7.34(d,J=3.2Hz,1H),7.25-7.15(m,1H),6.71-6.60(m,1H),6.32-6.25(m,1H),5.77(dd,J=10.5,1.9Hz,1H),5.53-5.48(m,1H),4.62(dd,J=24.9,11.1Hz,1H),4.45(s,1H),4.13-4.03(m,3H),3.89-3.76(m,6H),3.69-3.63(m,2H),3.60-3.35(m,3H),3.25-3.21(m,3H),3.13-3.11(m,1H),3.00(d,J=2.3Hz,5H),2.90(d,J=3.5Hz,2H),2.25-2.20(m,2H),2.16-2.09(m,3H),2.04-1.94(m,2H),1.80-1.72(m,2H),1.46-1.43(m,3H),1.29(m,3H),1.26-1.22(m,3H),1.01-0.98(m,3H),0.95-0.88(m,3H),0.84-0.81(m,3H),0.62-0.59(m,2H)。

[3275] 使用异构体2、3和4作为起始材料进行类似反应,得到个别产物。

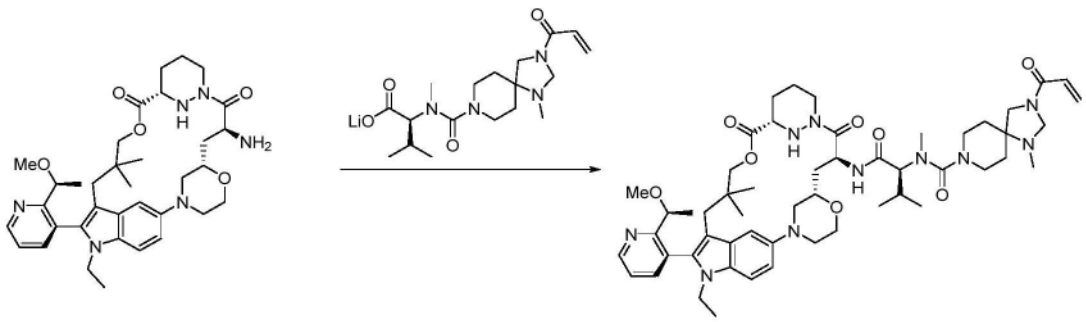
[3276] 异构体2的数据:从(110mg,0.12mmol)开始,得到(24.5mg,21%产率)。LCMS(ESI):

$C_{49}H_{68}N_8O_9S$的m/z[M+H]$^+$计算值944.5;实验值945.3;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.71(dd,J=4.8,1.7Hz,1H),7.91-7.78(m,1H),7.52(dd,J=7.7,4.9Hz,1H),7.45-7.36(m,1H),7.25-7.03(m,2H),6.65-6.56(m,1H),6.30-6.22(m,1H),5.76-5.70(m,1H),5.67-5.48(m,1H),5.27(dd,J=11.7,8.2Hz,1H),4.69(dd,J=10.9,3.3Hz,1H),4.37-4.28(m,1H),4.26-4.18(m,1H),4.18-3.98(m,3H),3.97-3.83(m,4H),3.82-3.62(m,4H),3.60-3.41(m,3H),3.28-3.20(m,2H),3.14(d,J=10.4Hz,3H),3.06(d,J=4.8Hz,3H),2.96(s,1H),2.89-2.77(m,1H),2.73-2.55(m,1H),2.48-2.34(m,1H),2.33-2.18(m,3H),2.13-1.95(m,2H),1.90-1.84(m,1H),1.80-1.67(m,2H),1.43(m,3H),1.27(s,1H),1.14-0.95(m,4H),0.94-0.85(m,4H),0.82(d,J=6.2Hz,5H),0.56(d,J=8.7Hz,3H)。

[3277] 异构体3的数据:从(120mg,0.13mmol)开始,得到(32mg,11%产率)。LCMS(ESI):$C_{49}H_{68}N_8O_9S$的m/z[M+H]$^+$计算值944.5;实验值945.5;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.73(dt,J=3.8,1.9Hz,1H),7.93-7.86(m,1H),7.53(dd,J=7.7,4.9Hz,1H),7.40(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),7.28(d,J=9.6Hz,1H),7.13-6.99(m,1H),6.65(ddd,J=35.6,16.8,10.5Hz,1H),6.28(ddd,J=16.8,4.9,1.9Hz,1H),5.75(td,J=10.4,1.9Hz,1H),5.53-5.34(m,1H),4.63(dd,J=13.4,11.3Hz,1H),4.26(d,J=11.1Hz,1H),4.12-4.01(m,2H),4.00-3.82(m,5H),3.82-3.45(m,7H),3.41-3.33(m,1H),3.14-3.02(m,4H),3.02-2.87(m,5H),2.62-2.34(m,3H),2.33-2.17(m,3H),2.10-1.94(m,1H),1.69-1.52(m,1H),1.46-1.39(m,3H),1.27(s,2H),1.23-1.16(m,3H),1.16-1.01(m,2H),0.96-0.90(m,3H),0.88-0.74(m,6H),0.73-0.63(m,3H)。

[3278] 异构体4的数据:从(147mg,0.16mmol)开始,得到(47.2mg,31%产率)。LCMS(ESI):$C_{49}H_{68}N_8O_9S$的m/z[M+H]$^+$计算值944.5;实验值945.3;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.73-8.72(m,1H),7.92(dd,J=7.8,1.6Hz,1H),7.53-7.50(m,1H),7.49-7.46(m,1H),7.41-7.38(m,1H),7.07(d,J=8.8Hz,1H),6.65-6.56(m,1H),6.28-6.23(m,1H),5.76-5.71(m,2H),4.59-4.55(m,1H),4.34-4.30(m,1H),4.13-4.03(m,4H),3.88-3.72(m,6H),3.68-3.48(m,5H),3.30-3.20(m,4H),3.08-3.07(m,3H),3.02(d,J=4.1Hz,4H),2.55-2.53(m,1H),2.34-2.19(m,3H),2.11-2.00(m,3H),1.90-1.88(m,1H),1.76-1.74(m,2H),1.44(d,J=6.3Hz,3H),1.29(s,1H),1.23-1.20(m,3H),0.91-0.86(m,3H),0.78-0.75(m,5H),0.69-0.66(m,3H)。

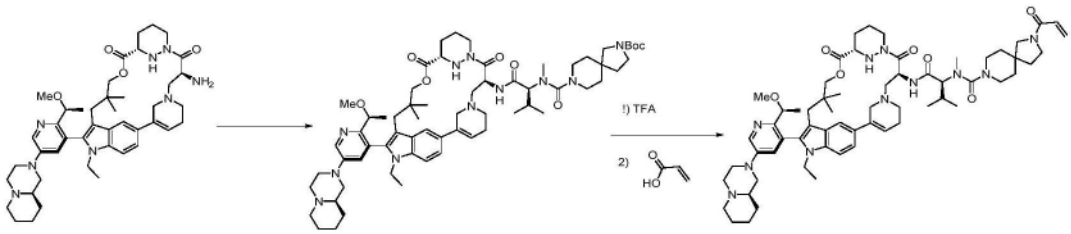
[3279] 3-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N,1-二甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺的合成

[3280] 

[3281] 在0℃下向(2^{2}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-

基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮(150mg,0.24mmol)和(2S)-3-甲基-2-{甲基[1-甲基-3-(丙-2-烯酰基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基]羰基氨基}丁酸锂盐(132mg,0.36mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加HATU(108mg,0.28mmol)和DIPEA(459mg,3.5mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后用EtOAc(30mL)稀释,用H_2O(10mL×2)和盐水(10mL)洗涤。使有机层经Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法和制备型HPLC纯化粗制残余物,得到呈固体的3-丙烯酰基-N-((2S)-1-((((2^2S,6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N,1-二甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺(6.9mg,3%产率)。LCMS(ESI):$C_{53}H_{76}N_{10}O_8$的m/z[M+H]$^+$计算值980.6;实验值367.2;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.71(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.86(dd,J=7.8,1.6Hz,1H),7.51(dd,J=7.8,4.8Hz,1H),7.39(d,J=8.8Hz,1H),7.14-7.04(m,2H),6.67-6.44(m,1H),6.31(d,J=16.8Hz,1H),5.81-5.75(m,1H),5.65(d,J=9.0Hz,1H),4.51-4.13(m,2H),4.33(s,1H),4.27-4.18(m,1H),4.17-4.08(m,1H),3.96-3.87(m,3H),3.87-3.77(m,3H),3.76-3.65(m,4H),3.64-3.51(m,3H),3.28-3.24(m,1H),3.16(s,3H),3.10-3.02(m,1H),2.99-2.90(m,2H),2.87-2.74(m,5H),2.70-2.53(m,2H),2.40-2.30(m,3H),2.27-2.18(m,1H),2.14-2.05(m,2H),1.98-1.88(m,3H),1.79-1.68(m,2H),1.65-1.47(m,3H),1.44(d,J=6.4Hz,3H),1.04(t,J=6.8Hz,3H),0.95(d,J=6.4Hz,3H),0.88(d,J=6.4Hz,3H),0.80-0.60(m,6H)。

[3282] 2-丙烯酰基-N-((2S)-1-((((6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺的合成

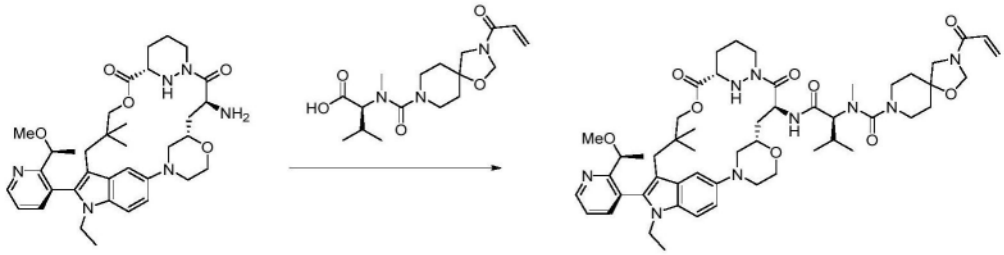
[3283] 

[3284] 步骤1.在0℃下向(6^3S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-5,7-二酮(150mg,0.23mmol)于DMF(2mL)中的混合物中添加(2S)-2-({2-[(叔丁氧基)羰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基}羰基(甲基)氨基)-3-甲基丁酸(125mg,0.30mmol)、DIPEA(310mg,2.34mmol)和HATU(134mg,0.35mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后添加H_2O(150mL)并用EtOAc(150mL×2)萃取。将合并的有机层用H_2O(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过制备型TLC纯化粗制残余物,得到呈固体的8-(((2S)-1-((((6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-

1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)(甲基)氨甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁基酯(130mg,40%产率)。LCMS(ESI):$C_{64}H_{95}N_{11}O_8$的m/z[M+H]$^+$计算值1145.7;实验值1146.7。

[3285] 步骤2.在0℃下向8-(((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)(甲基)氨甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁基酯(130mg,0.12mmol)于DCM(1.0mL)中的混合物中添加TFA(0.5mL)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后用DCM(5mL)稀释并且添加饱和$NaHCO_3$以调整pH约9。在0℃下添加于DCM中的丙-2-烯酰氯(10mg,0.11mmol),并且将混合物在0℃下搅拌15min。将混合物倒入H_2O(50mL)中并用DCM(150mL×2)萃取。将合并的有机层用H_2O(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过制备型TLC纯化粗制残余物,得到呈固体的2-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺。LCMS(ESI):$C_{62}H_{89}N_{11}O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值1099.7;实验值1100.6;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.45(d,J=2.8Hz,1H),7.54(d,J=9.2Hz,2H),7.42(d,J=8.4Hz,2H),6.65(m,1H),6.41-6.21(m,2H),5.93(dd,J=7.6,3.8Hz,1H),5.81-5.75(m,1H),4.50(d,J=12.8Hz,1H),4.20-4.04(m,3H),3.98-3.71(m,8H),3.63-3.48(m,2H),3.46-3.36(m,2H),3.30-3.15(m,3H),3.12-2.97(m,6H),2.93-2.76(m,6H),2.64(t,J=11.2Hz,2H),2.55(d,J=11.6Hz,9H),2.45-2.12(m,4H),1.99-1.83(m,2H),1.80-1.55(m,10H),1.48-1.29(m,6H),1.22(t,J=7.0Hz,3H),0.93(dd,J=22.8,6.4Hz,9H),0.72(s,3H)。

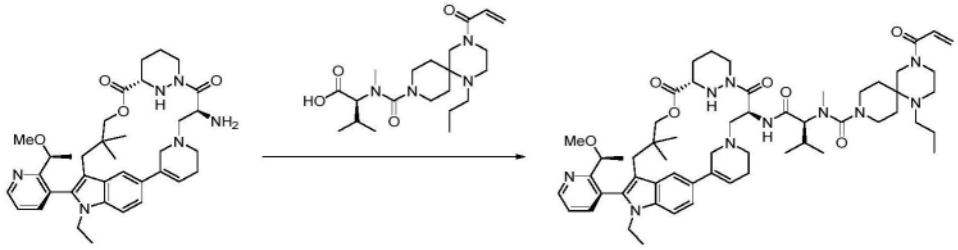
[3286] 3-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺的合成

[3287] 

[3288] 向(2^{2}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮(450mg,0.7mmol)的混合物中。将混合物在0℃下搅拌1h,然后添加H_2O(20mL)并用EtOAc(30mL×3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法和制备型HPLC纯化粗制残余物,得到呈固体的3-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)

吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺(297mg,40%产率)。LCMS(ESI):$C_{52}H_{73}N_9O_9$的m/z[M+H]$^+$计算值967.6;实验值968.6;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.72-8.69(m,1H),8.10(d,J=6.4Hz,1H),7.89-7.80(m,1H),7.56-7.47(m,1H),7.45-7.35(m,1H),7.17-7.01(m,2H),6.62-6.45(m,1H),6.32(s,1H),5.85-5.71(m,1H),5.64(d,J=8.8Hz,1H),5.19(s,1H),5.10(s,1H),4.46(d,J=12.4Hz,1H),4.25-4.03(m,2H),3.99-3.61(m,8H),3.61-3.33(m,6H),3.29-3.18(m,2H),3.15(s,3H),2.99-2.71(m,6H),2.68-2.46(m,2H),2.30-2.17(m,1H),2.12-2.02(m,2H),1.96-1.54(m,8H),1.43(d,J=6.4Hz,3H),1.15-0.97(m,3H),0.96-0.79(m,6H),0.77-0.53(m,6H)。

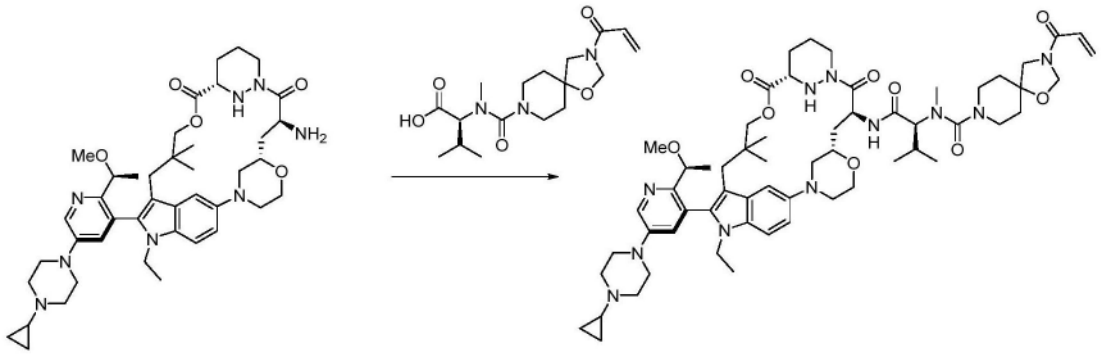
[3289] 4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺的合成

[3290] 

[3291] 在0℃下向(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-5,7-二酮(113mg,0.18mmol)和(2S)-3-甲基-2-{甲基[4-(丙-2-烯酰基)-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]羰基氨基}丁酸锂盐(88mg,0.22mmol)于DMF(2mL)中的混合物中添加DIPEA(464mg,3.6mmol)和HATU(82mg,0.23mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后添加H_2O(20mL)并用DCM(20mL×3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过制备型HPLC纯化粗制残余物,得到呈固体的4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(26mg,14%产率)。LCMS(ESI):$C_{57}H_{82}N_{10}O_7$的m/z[M+H]$^+$计算值1018.6;实验值1019.6;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.73(dd,J=8.0,4.0Hz,1H),7.90(dd,J=8.0,4.0Hz,1H),7.54-7.51(m,3H),7.41-7.38(m,1H),6.90-6.74(m,1H),6.30-6.18(m,2H),5.91-5.88(m,1H),5.80-5.75(m,1H),4.59-4.46(m,1H),4.10-3.47(m,15H),3.19-2.72(m,17H),2.42-2.15(m,8H),2.08-1.63(m,7H),1.48-1.44(m,6H),1.16(t,J=6.4Hz,3H),0.93-0.86(m,9H),0.66(s,3H)。

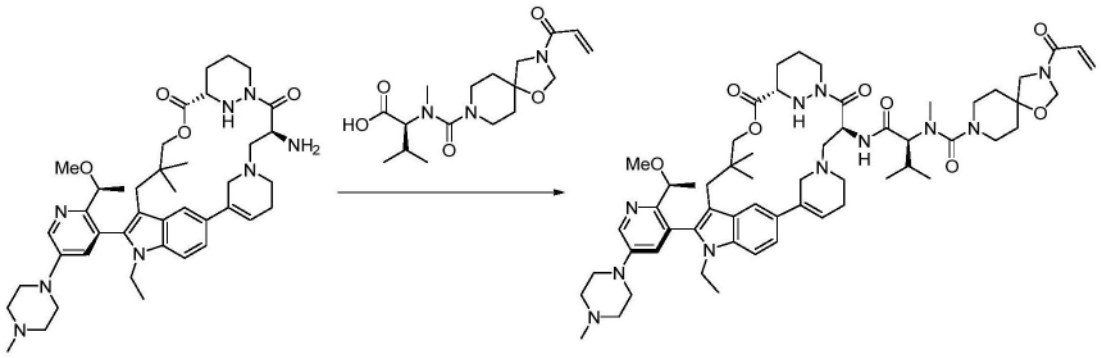
[3292] (2S)-N-[(6S,8S,14S,20M)-21-[5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-22-乙基-18,18-二甲基-9,15-二氧代-5,16-二氧杂-2,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^2,.1^1,^{1}.0^{23},^{2}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-{甲

基[3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基]氨基}丁酰胺的合成

[3293] 

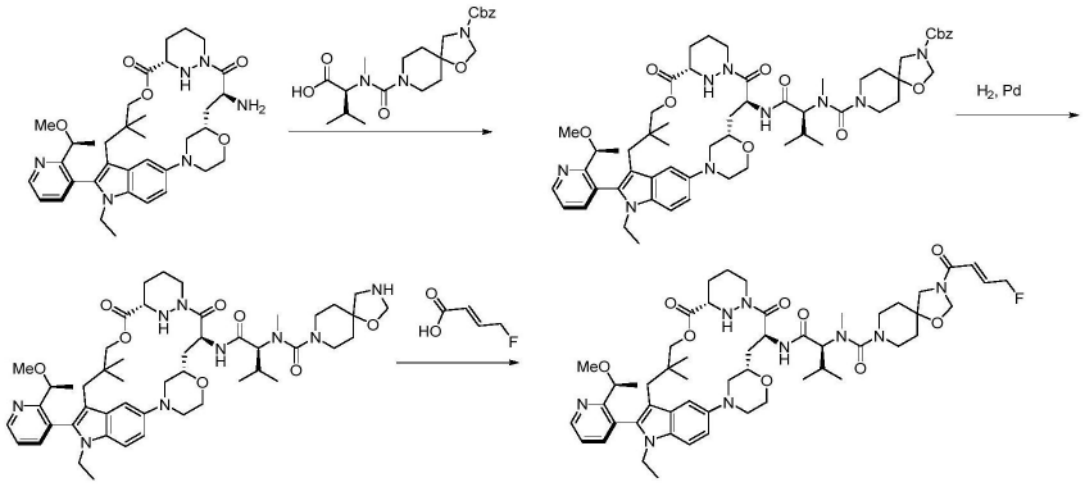
[3294] 在-5℃-0℃下向((6S,8S,14S)-8-氨基-21-[5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-22-乙基-18,18-二甲基-5,16-二氧杂-2,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-9,15-二酮(60mg,0.08mmol,1当量)和(2S)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基]羰基氨基}丁酸(42mg,0.119mmol,1.5当量)于DMF(3mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(205mg,1.59mmol,20当量),接着添加HATU(60mg,0.159mmol,2当量)。将此反应物在-5℃-0℃下搅拌1h。用水(5mL)淬灭反应混合物并用EA(10mL×3)萃取。将合并的有机相用水(10mL×1)和盐水(10mL×1)洗涤。将有机相浓缩至干燥并通过色谱法纯化所得残余物,得到呈白色固体的(2S)-N-[(6S,8S,14S,20M)-21-[5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-22-乙基-18,18-二甲基-9,15-二氧代-5,16-二氧杂-2,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2},.1^{1},^{1}.0^{23},^{2}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基]氨基}丁酰胺(16mg,18%产率)。ESI-MS m/z=1092.6[M+H]$^{+}$;计算MW:1091.7;^{1}H NMR(400MHz,CD3OD)δ8.29(d,J=2.9Hz,1H),7.25(dd,J=22.5,5.9Hz,2H),7.06-6.91(m,2H),6.51-6.16(m,2H),5.75-5.63(m,1H),5.55(d,J=8.9Hz,1H),5.09(d,J=5.0Hz,1H),5.00(s,1H),4.57-4.32(m,2H),4.09-3.95(m,2H),3.98-3.50(m,9H),3.52-3.21(m,7H),3.23-3.03(m,8H),3.03(s,3H),2.85(dd,J=26.6,15.7Hz,2H),2.69(d,J=14.8Hz,2H),2.61-2.41(m,2H),2.22-2.07(m,1H),1.99(dd,J=18.3,12.0Hz,2H),1.94-1.09(m,13H),0.98(t,J=6.9Hz,3H),0.81(dd,J=27.0,6.5Hz,6H),0.64(d,J=28.9Hz,6H),0.50-0.32(m,4H)。

[3295] (2S)-N-[(8S,14S,20M)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二氧代-16-氧杂-6,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2},.1^{1},^{1}.0^{23},^{2}]二十九烷-1(26),2,20,23(27),24-五烯-8-基]-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基]氨基}丁酰胺的合成

[3296] 

[3297] 在0℃下向(8S)-8-氨基-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基}-18,18-二甲基-16-氧杂-6,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),2,20,23(27),24-五烯-9,15-二酮(70mg,0.10mmol,1.0当量)和(2S)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基]羰基氨基}丁酸(40mg,0.12mmol,1.2当量)于DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(44mg,0.12mmol,1.2当量)和DIEA(187mg,1.44mmol,15.0当量)。将反应混合物在0℃下搅拌1h。通过色谱法纯化溶液,得到呈白色固体的(2S)-N-[(8S,14S,20M)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二氧代-16-氧杂-6,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2},.1^{1},^{1}.0^{23},^{2}]二十九烷-1(26),2,20,23(27),24-五烯-8-基]-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基]氨基}丁酰胺(20.5mg,18%产率)。ESI-MS m/z=1062.5[M+H]$^{+}$;计算MW:1061.64。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.43(d,J=2.8Hz,1H),7.58-7.49(m,2H),7.45-7.35(m,2H),6.65-6.41(m,1H),6.38-6.32(m,1H),6.29(s,1H),5.91(dd,J=8.8,2.6Hz,1H),5.84-5.78(m,1H),5.21(dd,J=7.6,4.0Hz,1H),5.12(q,J=6.0Hz,1H),4.50(d,J=13.2Hz,1H),4.18-3.02(m,3H),3.00-3.81(m,4H),3.76-3.70(m,1H),3.59(s,1H),3.52-3.42(m,2H),3.42-3.34(m,6H),3.28-3.20(m,2H),3.14-3.07(m,1H),3.06-2.98(m,3H),2.90-2.74(m,7H),2.70-2.62(m,4H),2.62-2.56(m,1H),2.44-2.29(m,6H),2.26-2.17(m,1H),2.16-2.09(m,1H),2.00-1.90(m,1H),1.89-1.78(m,3H),1.76-1.64(m,3H),1.44(d,J=6.4Hz,3H),1.21(t,J=7.2Hz,2H),0.95(d,J=6.4Hz,3H),0.92-0.82(m,6H),0.71(s,3H)。

[3298] (2S)-N-[(6S,8S,14S,20P)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二氧代-5,16-二氧杂-2,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2},.1^{1},^{1}.0^{23},^{2}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-2-({3-[(2E)-4-氟丁-2-烯酰基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}(甲基)氨基)-3-甲基丁酰胺的合成

[3299] 

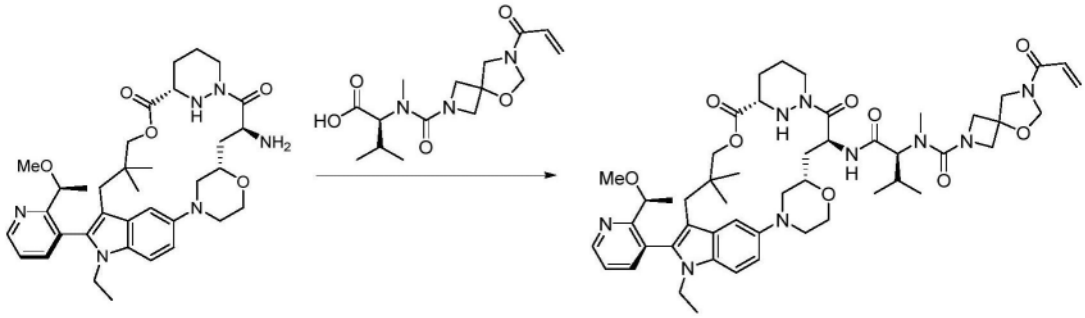
[3300] 步骤1.在0℃下向(2S)-2-[(3-{3-[(甲酰基氧基)甲基]苯基}-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)羰基(甲基)氨基]-3-甲基丁酸(308mg,0.71mmol,1.5当量)和(6S,8S,14S)-8-氨基-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-5,16-二氧杂-2,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-9,15-二酮(300mg,0.47mmol,1当量)于DMF(3mL)中的溶液中添加DIEA(184mg,1.4mmol,3当量)和HATU(216mg,0.57mmol,1.2当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5h。用H_2O(30mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(20mL×3)萃取,并且将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥。过滤混合物并在减压下浓缩。通过色谱法纯化所得残余物,得到呈白色固体的甲酸[3-(8-{[(1S)-1-{[(6S,8S,14S)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二氧代-5,16-二氧杂-2,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]氨甲酰基}-2-甲基丙基](甲基)氨甲酰基}-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-基)苯基]甲基酯(300mg,60%产率)。ESI-MS m/z:1048.5$[M+H]^+$,计算MW:1047.6

[3301] 步骤2.向甲酸[3-(8-{[(1S)-1-{[(6S,8S,14S)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二氧代-5,16-二氧杂-2,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]氨甲酰基}-2-甲基丙基](甲基)氨甲酰基}-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-基)苯基]甲基酯(300mg,0.29mmol,1当量)于i-PrOH(10mL)中的溶液中添加20% $Pd(OH)_2/C$(30mg,60%水)。将混合物在H_2(15psi)气氛下在20℃下搅拌20min。过滤所述混合物并且将滤液在减压下浓缩,得到呈褐色油状物的(2S)-N-[(6S,8S,14S)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二氧代-5,16-二氧杂-2,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-[甲基({1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基}羰基)氨基]丁酰胺(200mg,61%产率)。ESI-MS m/z:914.4$[M+H]^+$,计算MW:913.5

[3302] 步骤3.在0℃下向(2S)-N-[(6S,8S,14S)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二氧代-5,16-二氧杂-2,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-[甲基({1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基}羰基)氨基]丁酰胺(200mg,

0.22mmol,1当量)、(2E)-4-氟丁-2-烯酸(23mg,0.22mmol,1当量)和TEA(111mg,0.11mmol,5当量)于DMF(3mL)中的溶液中添加T_3P(278mg,0.44mmol,2当量,50% EtOAc)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5h。然后用水(20mL)淬灭反应混合物,并用EtOAc(15mL×4)萃取所得混合物。将合并的有机相用盐水(10mL×4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过色谱法纯化所得残余物,得到呈白色固体的(2S)-N-[(6S,8S,14S,20P)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二氧代-5,16-二氧杂-2,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2},.1^{1},^{1}.0^{23},^{2}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-2-({3-[(2E)-4-氟丁-2-烯酰基]-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基}(甲基)氨基)-3-甲基丁酰胺(56.7mg,26%产率)。ESI-MS m/z:1000.6[M+H]$^{+}$,计算MW:999.6。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.74(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.15(d,J=6.0Hz,1H),7.89(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.54(dd,J=8.0,4.8Hz,1H),7.41(d,J=9.2Hz,1H),7.13-7.09(m,2H),7.02-6.88(m,1H),6.51-6.26(m,1H),5.73-5.60(m,1H),5.29-5.01(m,4H),4.49(d,J=12.8Hz,1H),4.30-4.21(m,1H),4.17-4.11(m,1H),4.02-3.78(m,6H),3.72-3.67(m,2H),3.64-3.56(m,2H),3.54-3.45(m,2H),3.44-3.36(m,2H),3.31-3.24(m,2H),3.19(s,3H),3.00-2.91(m,1H),2.90-2.74(m,5H),2.71-2.54(m,2H),2.29-2.21(m,1H),2.17-2.05(m,2H),1.98-1.85(m,4H),1.77-1.72(m,3H),1.69-1.60(m,1H),1.46(d,J=6.0Hz,3H),1.07(t,J=6.4Hz,3H),0.96(d,J=6.4Hz,3H),0.91(d,J=7.6Hz,3H),0.83-0.58(m,6H)。

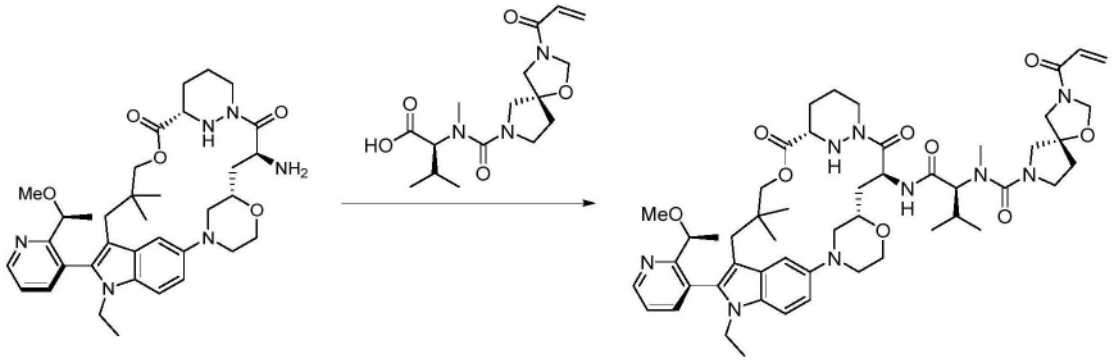
[3303] (2S)-N-[(6S,8S,14S,20M)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二氧代-5,16-二氧杂-2,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2},.1^{1},^{1}.0^{23},^{2}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-{甲基[7-(丙-2-烯酰基)-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基]氨基}丁酰胺的合成

[3304] 

[3305] 在0℃下向(6S,8S,14S)-8-氨基-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-5,16-二氧杂-2,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-9,15-二酮(250mg,0.40mmol,1.0当量)和(2S)-3-甲基-2-{甲基[7-(丙-2-烯酰基)-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛-2-基]羰基氨基}丁酸(200mg,0.60mmol,1.5当量)于DMF(4mL)中的溶液中滴加HATU(180mg,0.47mmol,1.2当量)和DIEA(766mg,5.2mmol,15当量)。将反应混合物在0℃下搅拌1h。通过色谱法纯化溶液,得到呈白色固体的(2S)-N-[(6S,8S,14S,20M)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二氧代-5,16-二氧杂-2,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2},.1^{1},^{1}.0^{23},^{2}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-{甲基[7-(丙-2-烯酰基)-5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-羰基]氨基}丁酰胺(124.3mg,产率:33%)。ESI-MS m/z=940.5[M+H]$^{+}$;计算MW:939.52 ^{1}H NMR(400MHz,CD3OD)δ8.71(dd,J=

4.8,1.6Hz,1H),7.86(dd,J＝7.6,1.6Hz,1H),7.51(dd,J＝7.6,4.8Hz,1H),7.39(d,J＝8.8Hz,1H),7.16-7.05(m,2H),6.61-6.27(m,2H),5.86-5.76(m,1H),5.67-5.58(m,1H),5.18(s,1H),5.09(s,1H),4.46(d,J＝11.6Hz,1H),4.29-4.19(m,3H),4.18-4.10(m,3H),4.07(d,J＝9.6Hz,1H),3.99-3.90(m,3H),3.89-3.82(m,1H),3.82-3.78(m,2H),3.77-3.66(m,2H),3.54(d,J＝11.6Hz,1H),3.16(s,3H),2.94(t,J＝10.8Hz,1H),2.85-2.74(m,5H),2.71-2.64(m,1H),2.63-2.49(m,1H),2.26-2.16(m,1H),2.15-2.05(m,2H),1.92(d,J＝14.8Hz,2H),1.81-1.69(m,1H),1.68-1.56(m,1H),1.44(d,J＝6.4Hz,3H),1.33(d,J＝6.4Hz,2H),1.04(t,J＝6.8Hz,3H),0.95(d,J＝6.4Hz,3H),0.88(d,J＝6.4Hz,3H),0.76(s,3H),0.68(s,3H)。

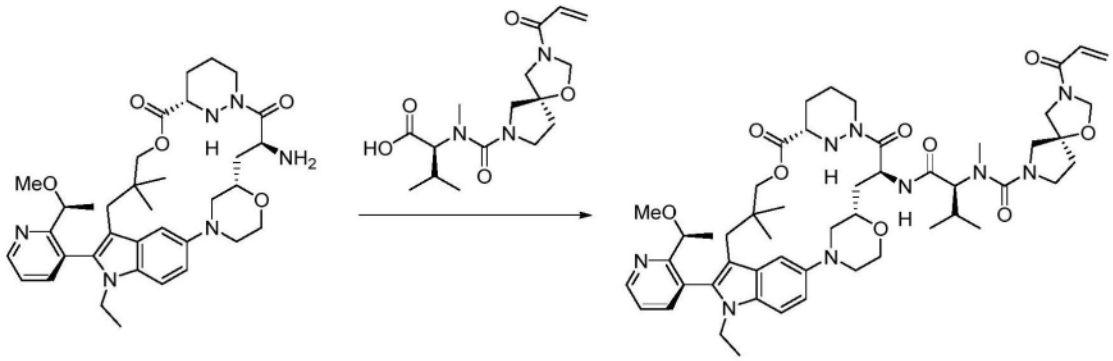
[3306] (2S)-N-[(6S,8S,14S,20M)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二氧代-5,16-二氧杂-2,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2},.1^{1},^{1}.0^{23},^{2}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-{甲基[(5S)-3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-羰基]氨基}丁酰胺的合成

[3307] 

[3308] 在0℃下向(6S,8S,14S)-8-氨基-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-5,16-二氧杂-2,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-9,15-二酮(160mg,0.25mmol,1.0当量)和(2S)-3-甲基-2-{甲基[(5S)-3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基]羰基氨基}丁酸(137mg,0.4mmol,1.6当量)于DMF(4mL)中的溶液中滴加HATU(115mg,0.3mmol,1.2当量)和DIEA(490mg,3.7mmol,15.0当量)。将反应混合物在0℃下搅拌1h。通过色谱法纯化溶液,得到呈白色固体的(2S)-N-[(6S,8S,14S,20M)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二氧代-5,16-二氧杂-2,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2},.1^{1},^{1}.0^{23},^{2}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-{甲基[(5S)-3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-羰基]氨基}丁酰胺(65.5mg,产率:27%)。ESI-MS m/z＝954.5[M+H]$^{+}$;计算MW:953.54。^{1}H NMR(400MHz,CD_3ODδ8.71(dd,J＝4.8,1.6Hz,1H),7.86(dd,J＝7.6,1.6Hz,1H),7.51(dd,J＝7.6,4.8Hz,1H),7.39(d,J＝8.8Hz,1H),7.16-7.02(m,2H),6.61-6.36(m,1H),6.36-6.27(m,1H),5.83-5.76(m,1H),5.64(d,J＝7.6Hz,1H),5.21(dd,J＝11.2,4.0Hz,1H),5.11(q,J＝6.0Hz,1H),4.47(d,J＝12.0Hz,1H),4.25-4.18(m,1H),4.17-4.12(m,1H),4.04(d,J＝11.2Hz,1H),3.97-3.64(m,11H),3.55(d,J＝11.6Hz,1H),3.50-3.40(m,2H),3.26(s,1H),3.15(s,3H),2.98-2.75(m,6H),2.68-2.49(m,2H),2.25-2.15(m,2H),2.15-2.01(m,3H),1.92(d,J＝14.8Hz,2H),1.81-1.59(m,2H),1.44(d,J＝6.0Hz,3H),1.05(t,J＝6.4Hz,3H),1.00-0.85(m,6H),0.80-

0.60(m,6H)。

[3309] (2S)-N-[(6S,8S,14S,20M)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二氧代-5,16-二氧杂-2,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2},.1^{1},^{1}.0^{23},^{2}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-{甲基[(5R)-3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-羰基]氨基}丁酰胺的合成

[3310] 

[3311] 在0℃下向(6S,8S,14S)-8-氨基-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-5,16-二氧杂-2,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-9,15-二酮(160mg,0.25mmol,1.0当量)和(2S)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基]羰基氨基}丁酸(103mg,0.30mmol,1.2当量)和DIPEA(653mg,5.1mmol,20当量)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(96mg,0.25mmol,1.0当量),然后将混合物在0℃-5℃下搅拌1h。用EA(20mL)稀释混合物,然后用水(20mL*2)和盐水(20mL)洗涤。收集有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过色谱法纯化所得残余物,得到呈灰白色固体的(2S)-N-[(6S,8S,14S)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二氧代-5,16-二氧杂-2,10,22,28-四氮杂五环[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-{甲基[(5R)-3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基]羰基氨基}丁酰胺(92mg,38%产率)。ESI-MS m/z:954.4[M+H]$^{+}$。计算MW:953.54。1H NMR(400MHz,MeOD)δ8.72-8.70(m,1H),7.85-7.82(m,1H),7.51-7.51(m,1H),7.38(d,J=8.8Hz,1H),7.15-7.01(m,2H),6.59-6.41(m,1H),6.35-6.27(m,1H),5.85-5.73(m,1H),5.64(d,J=8.8Hz,1H),5.19-5.10(m,1H),5.10(s,1H),4.46(d,J=12.0Hz,1H),4.23-4.11(m,2H),3.92-3.82(m,7H),3.76-3.63(m,4H),3.50-3.49(m,4H),3.26(s,1H),3.15(s,3H),2.95-2.74(m,1H),2.88-2.73(m,5H),2.65-2.54(m,2H),2.29-2.18(m,1H),2.23-2.02(m,4H),1.92(d,J=14.8Hz,2H),1.73-1.62(m,2H),1.43(d,J=6.4Hz,3H),1.10-1.02(m,3H),0.94(d,J=6.4Hz,3H),0.88(d,J=6.8Hz,3H),0.60-0.50(m,6H)。

[3312] 表E3:通过本发明的方法制备的示例性化合物

实施例编号	分子量 (g/mol)	LCMS (ESI) *m/z* 实验值	实施例编号	分子量 (g/mol)	LCMS (ESI) *m/z* 实验值
EA1	938.2	938.7	**EA106**	1002.219	1002.5
EA2	1080.38	1081.1	**EA107**	1029.192	1029.6
EA3	1078.39	1078.7	**EA108**	954.183	954.4
EA4	1071.378	1071.5	**EA109**	1004.166	1004.8
EA5	1109.35	1109.8	**EA110**	1062.342	1062.9
EA6	1087.396	1087.9	**EA111**	1030.325	1030.9
EA7	1031.164	1031.9	**EA112**	1104.452	1104.5
EA8	1055.379	1056.7	**EA113**	888.083	888.4
EA9	1040.31	1040.9	**EA114**	954.183	954.5
EA10	966.21	966.2	**EA115**	1081.321	1081.9
EA11	1000.29	1000.7	**EA116**	992.155	992.7
EA12	1006.182	1006.9	**EA117**	1061.28	1062.7
EA13	991.219	991.9	**EA118**	995.211	995.4
EA14	1087.396	1087.8	**EA119**	979.26	979.9
EA15	1073.369	1073.4	**EA120**	1080.333	1080.8
EA16	954.18	954.4	**EA121**	952.211	952.4
EA17	1047.25	1047.6	**EA122**	1065.39	1065.8
EA18	1014.161	1014.8	**EA123**	938.115	938.8
EA19	959.202	959.1	**EA124**	974.217	974.7
EA20	968.21	968.3	**EA125**	1096.404	1097.0
EA21	940.156	940.5	**EA126**	1090.425	1090.7
EA22	1066.306	1066.8	**EA127**	995.211	995.8
EA23	990.095	990.5	**EA128**	984.228	984.5
EA24	1010.198	1010.8	**EA129**	1045.288	1045.6
EA25	1000.134	1000.7	**EA130**	996.264	996.5
EA26	1006.182	1006.9	**EA131**	1021.34	1021.3
EA27	950.195	950.7	**EA132**	955.16	955.4
EA28	1033.35	1033.4	**EA133**	986.272	986.8
EA29	1018.149	1018.9	**EA134**	1085.284	1085.8
EA30	1100.315	1100.8	**EA135**	935.155	935.5
EA31	1016.298	1016.8	**EA136**	954.183	954.7
EA32	1069.285	1069.6	**EA137**	1101.35	1101.9
EA33	1018.149	1018.7	**EA138**	1048.315	1048.9
EA34	1064.334	1065.1	**EA139**	994.227	994.7
EA35	1014.326	1014.4	**EA140**	992.155	992.7
EA36	975.205	975.6	**EA141**	1028.34	1029.5
EA37	950.151	950.5	**EA142**	977.192	977.7
EA38	1009.307	1009.2	**EA143**	1058.3	1058.7
EA39	1065.322	1065.6	**EA144**	1047.37	1047.9

[3313]

实施例编号	分子量 (g/mol)	LCMS (ESI) *m/z* 实验值	实施例编号	分子量 (g/mol)	LCMS (ESI) *m/z* 实验值
EA40	945.175	945.8	**EA145**	1026.309	1026.5
EA41	982.237	982.8	**EA146**	938.2	938.4
EA42	982.237	982.3	**EA147**	1010.291	1010.5
EA43	1092.397	1092.6	**EA148**	1060.34	1060.4
EA44	1066.359	1065.6	**EA149**	934.123	934.7
EA45	931.148	931.7	**EA150**	1094.41	1095.0
EA46	996.264	996.8	**EA151**	976.25	976.5
EA47	978.249	978.2	**EA152**	1047.37	1047.8
EA48	982.237	982.8	**EA153**	938.2	938.4
EA49	977.192	977.5	**EA154**	997.24	997.5
EA50	1083.389	1083.9	**EA155**	1068.334	1068.9
EA51	1031.357	1031.5	**EA156**	1063.278	1063.5
EA52	1062.371	1062.5	**EA157**	1148.38	1148.5
EA53	1097.416	1098.0	**EA158**	1116.36	1116.6
EA54	1019.346	1019.6	**EA159**	992.276	992.5
EA55	977.265	977.5	**EA160**	950.21	950.5
EA56	1019.346	1019.5	**EA161**	1103.32	1104.0
EA57	972.245	972.7	**EA162**	1047.37	1047.6
EA58	978.249	978.8	**EA163**	1038.223	1038.8
EA59	1049.251	1049.5	**EA164**	938.2	938.5
EA60	1111.443	1112.1	**EA165**	1069.241	1069.6
EA61	949.211	949.5	**EA166**	1019.2	1019.7
EA62	1097.416	1097.9	**EA167**	1060.34	1060.4
EA63	978.249	978.8	**EA168**	950.21	950.9
EA64	978.249	978.8	**EA169**	931.192	931.5
EA65	963.238	963.45	**EA170**	950.21	950.8
EA66	1006.182	1006.8	**EA171**	955.27	955.5
EA67	991.292	991.6	**EA172**	1103.395	1103.6
EA68	1000.227	1000.6	**EA173**	1118.358	1118.4
EA69	1021.318	1021.5	**EA174**	1118.358	1118.4
EA70	963.238	963.4	**EA175**	955.27	955.5
EA71	952.211	952.6	**EA176**	1082.27	1082.4
EA72	1023.309	1023.6	**EA177**	964.222	964.4
EA73	995.28	995.5	**EA178**	964.222	964.4
EA74	1017.33	1017.6	**EA179**	1080.386	1080.4
EA75	1060.399	1060.6	**EA180**	1064.387	1064.4
EA76	1041.3	1041.6	**EA181**	1064.387	1064.4
EA77	1035.345	1035.5	**EA182**	979.184	979.5
EA78	950.151	950.7	**EA183**	1048.315	1048.8
EA79	1018.149	1018.7	**EA184**	950.21	950.7
EA80	1023.334	1023.6	**EA185**	986.272	986.9
EA81	1005.319	1005.5	**EA186**	996.264	996.3
EA82	1023.334	1023.6	**EA187**	1037.268	1037.7
EA83	1100.464	1100.6	**EA188**	1041.231	1041.7
EA84	1009.307	1009.5	**EA189**	995.28	995.9
EA85	1114.37	1114.6	**EA190**	1037.316	1037.8

[3314]

实施例编号	分子量 (g/mol)	LCMS (ESI) m/z 实验值	实施例编号	分子量 (g/mol)	LCMS (ESI) m/z 实验值
EA86	1032.316	1032.9	**EA191**	975.205	975.8
EA87	1027.297	1027.5	**EA192**	1019.346	1019.8
EA88	992.276	992.8	**EA193**	978.249	978.7
EA89	1057.323	1057.8	**EA194**	1005.319	1005.6
EA90	1008.275	1008.8	**EA195**	977.265	977.6
EA91	945.175	945.9	**EA196**	978.249	978.7
EA92	1037.34	1037.9	**EA197**	991.292	991.4
EA93	978.249	978.8	**EA198**	1018.289	1018.9
EA94	1006.182	1006.8	**EA199**	981.253	981.5
EA95	1034.288	1034.9	**EA200**	1036.28	1036.9
EA96	1059.29	1059.6	**EA201**	1035.345	1035.5
EA97	1063.38	1063.9	**EA202**	1004.262	1004.5
EA98	1012.263	1012.8	**EA203**	981.253	981.5
EA99	1064.36	1064.8	**EA204**	1119.414	1119.9
EA100	1050.33	1050.8	**EA205**	980.265	980.5
EA101	1062.39	1062.9	**EA206**	1021.318	1021.6
EA102	1064.36	1064.8	**EA207**	1039.333	1039.5
EA103	1034.34	1034.8	**EA208**	993.28	993.8
EA104	929.176	929.8	**EA209**	1141.368	1141.8
EA105	952.19	952.3			

[3315] 实施例13.表E1化合物的生物测定

[3316] 在下文所阐述的H358(K-Ras G12C)pERK效力测定中,本文表E1中的所有化合物(10种化合物除外)均表现出1μM或更小的IC_{50}。十种化合物超过1μM(EA36、EA37、EA38、EA121、EA124、EA128、EA136、EA189、EA191、EA192)。化合物EA130的IC_{50}大于0.89μM。在下文所阐述的MiaPaCa-2(K-Ras G13C)pERK效力测定中,本文表E1的化合物表现出3μM或更小的IC_{50}。

[3317] 在下文所阐述的细胞存活率测定(NCI-H358(K-Ras G12C))中,所有表E1化合物(5种化合物除外)均表现出小于1μM的IC_{50}。五种化合物超过1μM(EA38、EA39、EA128、EA191、EA192)。

[3318] 在下文关于K-Ras G12C所阐述的Raf-Ras(FRET或MOA)结合测定中,表E1中的所有化合物均表现出小于3.5μM的IC_{50}。在下文关于K-Ras G13C所阐述的Raf-Ras(FRET或MOA)结合测定中,表E1中的所有化合物(3种化合物除外)均表现出小于1.5μM的IC_{50}。三种化合物超过1.5μM(EA169、EA171、EA175)。

[3319] 在下文关于K-Ras G12C或K-Ras G13C所阐述的交联测定中,表E1中的所有化合物(EA168和EA170除外)在4小时温育时间范围下均表现出大于0的交联百分比。

[3320] 效力测定:pERK

[3321] 此测定的目的在于测量测试化合物抑制细胞中的K-Ras的能力。活化的K-Ras诱导ERK在苏氨酸202和酪氨酸204处的磷酸化(pERK)增加。此程序测量细胞pERK响应于测试化合物的降低。下文以NCI-H358细胞阐述的程序适用于K-Ras G12C。

[3322] 注意:本方案可改用其他细胞系执行以表征其他RAS变体的抑制剂,包括例如AsPC-1(K-Ras G12D)、Capan-1(K-Ras G12V)或NCI-H1355(K-Ras G13C)。

[3323] 使用ATCC推荐的培养基和程序使NCI-H358细胞生长和维持。在添加化合物前一天,将细胞平铺于384孔细胞培养板(每孔40μl)中并且使其在37℃、5% CO2温育器中生长过夜。在DMSO中制备测试化合物的10点3倍稀释液,其中高浓度为10mM。测定当天,使用Echo550液体处置器(LabCyte®)将40nL测试化合物添加至细胞培养板的每个孔中。一式两份对测试化合物的浓度进行测试。添加完化合物后,在37℃、5% CO2下温育细胞4小时。温育后,取出培养基并用磷酸盐缓冲盐水将细胞洗涤一次。

[3324] 在一些实验中,使用AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2测定试剂盒(PerkinElmer)测定细胞pERK水平。在室温下,在以600RPM振荡下,将细胞溶解于25μL溶解缓冲液中。将溶解物(10μL)转移至384孔Opti板(PerkinElmer)中,并且添加5μL受体混合物。在暗处温育2小时后,添加5μL供体混合物,将板密封,并且在室温下温育2小时。在Envision读板仪(PerkinElmer)上,使用标准AlphaLISA设定来读取信号。在Excel(Microsoft)和Prism(GraphPad)中进行原始数据的分析。将信号对化合物浓度的以10为底的对数作图,并通过拟合4参数S形浓度反应模型确定IC_{50}。

[3325] 在其他实验中,通过In-Cell Western测定细胞pERK。在化合物处理后,将细胞用200μL tris缓冲盐水(TBS)洗涤两次,并用150μL含4%甲醛的TBS固定15分钟。将经固定的细胞用含0.1% Triton X-100的TBS(TBST)洗涤4次持续5分钟,并且然后在室温下用100μL Odyssey封闭缓冲液(LI-COR)封闭60分钟。将一级抗体(pERK,CST-4370,Cell Signaling Technology)以1:200稀释于封闭缓冲液中,并且取50μL添加至每个孔中并在4℃下温育过夜。将细胞用TBST洗涤4次,持续5分钟。添加二级抗体(IR-800CW兔,LI-COR,1:800稀释)和DNA染色剂DRAQ5(LI-COR,1:2000稀释),并且在室温下温育1-2小时。将细胞用TBST洗涤4次,持续5分钟。在Li-COR Odyssey CLx成像仪上扫描各板。在Excel(Microsoft)和Prism(GraphPad)中进行原始数据的分析。将信号对化合物浓度的以10为底的对数作图,并通过拟合4参数S形浓度反应模型确定IC_{50}。

[3326] 关于G13C,另一pERK测定方案如下。

[3327] 注意:本方案可改用其他细胞系执行以表征其他RAS变体的抑制剂,包括例如AsPC-1(K-Ras G12D)、Capan-1(K-Ras G12V)或NCI-H358(K-Ras G12C)。

[3328] 使用ATCC推荐的培养基和程序使MIA PaCa-2 KRAS G13C A12细胞生长和维持。在添加化合物前一天,将细胞平铺于384孔细胞培养板(每孔40μl,8,000个细胞)中并且使其在37℃、5% CO2温育器中生长过夜。在DMSO中制备测试化合物的10点3倍稀释液,其中高浓度为10mM、1mM或0.1mM。测定当天,使用Echo550液体处置器(LabCyte®)将40nL测试化合物添加至细胞培养板的每个孔中。一式两份对测试化合物的浓度进行测试。添加完化合物后,在37℃、5% CO2下温育细胞4小时。温育后,取出培养基并用磷酸盐缓冲盐水将细胞洗涤一次。

[3329] 在一些实验中,使用AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2测定试剂盒(PerkinElmer)测定细胞pERK水平。在室温下,在以600RPM振荡下,将细胞溶解于25μL溶解缓冲液中。将溶解物(10μL)转移至384孔Opti板(PerkinElmer)中,并且添加5μL受体混合物。在暗处温育2小时后,添加5μL供体混合物,将板密封,并且在室温下温育2小时。在Envision读板仪(PerkinElmer)上,使用标准AlphaLISA设定来读取信号。在Genedata

Screener和Prism(GraphPad)中进行原始数据的分析。通过以下计算对数据进行归一化:((样品信号-平均低对照)/(平均DMSO-平均低对照))*100。将信号对化合物浓度的以10为底的对数作图,并通过拟合4参数S形浓度反应模型确定IC_{50}。

[3330] 在其他实验中,通过In-Cell Western测定细胞pERK。在化合物处理后,将细胞用200μL tris缓冲盐水(TBS)洗涤两次,并用150μL含4%甲醛的TBS固定15分钟。将经固定的细胞用含0.1% Triton X-100的TBS(TBST)洗涤4次持续5分钟,并且然后在室温下用100μL Odyssey封闭缓冲液(LI-COR)封闭60分钟。将一级抗体(pERK,CST-4370,Cell Signaling Technology)以1:200稀释于封闭缓冲液中,并且取50μL添加至每个孔中并在4℃下温育过夜。将细胞用TBST洗涤4次,持续5分钟。添加二级抗体(IR-800CW兔,LI-COR,1:800稀释)和DNA染色剂DRAQ5(LI-COR,1:2000稀释),并且在室温下温育1-2小时。将细胞用TBST洗涤4次,持续5分钟。在Li-COR Odyssey CLx成像仪上扫描各板。在Excel(Microsoft)和Prism(GraphPad)中进行原始数据的分析。将信号对化合物浓度的以10为底的对数作图,并通过拟合4参数S形浓度反应模型确定IC_{50}。

[3331] 测定RAS突变型癌细胞系的细胞存活率

[3332] 方案:CellTiter-Glo®细胞存活率测定

[3333] 注意:以下方案阐述用于监测K-Ras突变型癌细胞系响应于本发明化合物的细胞存活率的程序。可采用其他RAS同功型,但待接种的细胞数量将基于所用细胞系而变化。

[3334] 此细胞测定的目的在于测定测试化合物在5天处理期内对三种人类癌细胞系(NCI-H358(K-Ras G12C)、AsPC-1(K-Ras G12D)和Capan-1(K-Ras G12V))的增殖的效应,其是通过使用CellTiter-Glo®2.0试剂(Promega)对在终点时存在的ATP的量进行定量来实施。

[3335] 将细胞以250个细胞/孔接种于384孔测定板中的40μL生长培养基中并在含5%CO_2的潮湿气氛中在37℃下温育过夜。测定当天,先用100% DMSO将测试化合物的10mM原液稀释成3mM溶液。将充分混合的化合物溶液(15μL)转移至含有30μL 100% DMSO的下一孔中,并重复操作,直至制备出9种浓度的3倍连续稀释液(起始测定浓度为10μM)。将测试化合物(132.5nL)直接分配至含有细胞的测定板中。将所述板以300rpm振荡15秒,离心并在含5% CO_2的潮湿气氛中在37℃下温育5天。第5天,使测定板和其内含物平衡至室温,保持大约30分钟。添加CellTiter-Glo®2.0试剂(25μL),并且将板内含物在定轨振荡器上混合2分钟,然后在室温下温育10分钟。使用PerkinElmer Enspire测量发光。通过以下对数据进行归一化:(样品信号/平均DMSO)*100。使用四参数逻辑拟合来拟合数据。

[3336] 关于MIA PaCa-2 KRAS G13C A12(特别是K-Ras G13C)所采用的另一CTG测定方案如下。注意:可采用其他RAS同功型(例如NCI-H358(K-Ras G12C)、AsPC-1(K-Ras G12D)和Capan-1(K-Ras G12V)),但待接种的细胞数量将基于所用细胞系而变化。

[3337] 此细胞测定的目的在于测定测试化合物在5天处理期内对人类癌细胞系的增殖的效应,其是通过使用CellTiter-Glo®2.0试剂(Promega)对在终点时存在的ATP的量进行定量来实施。

[3338] 将细胞以250个细胞/孔接种于384孔测定板中的40μL生长培养基中并在含5%CO_2的潮湿气氛中在37℃下温育过夜。在DMSO中制备测试化合物的9点3倍稀释液,其中高浓度为10mM、1mM或0.1mM。测定当天,将测试化合物(40nL)直接分配至含有细胞的测定板中。

将所述板以300rpm振荡15秒,离心并在含5% CO_2的潮湿气氛中在37℃下温育5天。第5天,使测定板和其内含物平衡至室温,保持大约30分钟。添加CellTiter-Glo®2.0试剂(25μL),并且将板内含物在定轨振荡器上混合2分钟,然后在室温下温育10分钟。使用PerkinElmer Enspire测量发光。通过以下对数据进行归一化:(样品信号/平均DMSO)*100。使用四参数逻辑拟合来拟合数据。

[3339] 本发明化合物破坏B-Raf Ras结合结构域($BRAF^{RBD}$)与K-Ras的相互作用(也称为FRET测定或MOA测定)

[3340] 注意:以下方案阐述用于监测本发明化合物对K-Ras G12C(GMP-PNP)与$BRAF^{RBD}$的结合的破坏的程序。本方案还可改用其他Ras蛋白或核苷酸来执行。

[3341] 此生物化学测定的目的在于测量测试化合物促进在载有核苷酸的K-Ras同功型与亲环素A之间形成三元复合物的能力;由此得到的三元复合物破坏与$BRAF^{RBD}$构建体的结合,抑制K-Ras经由RAF效应子进行的信号传导。数据是以IC50值报告。

[3342] 在含有25mM HEPES pH 7.3、0.002% Tween20、0.1% BSA、100mM NaCl和5mM $MgCl_2$的测定缓冲液中,将无标记的亲环素A、His6-K-Ras-GMPPNP和GST-$BRAF^{RBD}$分别以25μM、12.5nM和50nM的最终浓度组合于384孔测定板中。化合物以30μM的最终浓度起始,以10点3倍稀释系列存在于板孔中。在25℃下温育3小时后,然后将抗His Eu-W1024和抗GST别藻蓝蛋白的混合物分别以10nM和50nM的最终浓度添加至测定样品孔中,并且使反应再温育1.5小时。在微量板读取器(Ex 320nm,Em 665/615nm)上读取TR-FRET信号。促进破坏K-Ras:RAF复合物的化合物被鉴定为使TR-FRET比率相对于DMSO对照孔降低的那些化合物。

[3343] Ras蛋白与本发明化合物交联形成缀合物

[3344] 以下交联测定阐述测定本发明化合物与Ras蛋白形成共价加合物的方法。

[3345] (注意:以下方案阐述用于监测K-Ras G12C(GMP-PNP)与本发明化合物的交联的程序。本方案还可改用其他Ras蛋白或核苷酸来执行)。

[3346] 此生物化学测定的目的在于测量测试化合物共价标记载有核苷酸的K-Ras同功型的能力。在含有12.5mM HEPES pH 7.4、75mM NaCl、1mM $MgCl_2$、1mM BME、5μM亲环素A和2μM测试化合物的测定缓冲液中,将5μM载有GMP-PNP的K-Ras(1-169)G12C的原液稀释10倍达到0.5μM的最终浓度;最终样品体积为100μL。

[3347] 使样品在25℃下温育至多24小时的时期,接着通过添加10μL 5%甲酸淬灭。淬灭的样品在台式离心机中以15000rpm离心15分钟,接着将10μL等分试样注射至反相C4柱上并用流动相中递增的乙腈梯度洗脱至质谱仪中。使用Waters MassLynx MS软件进行原始数据的分析,其中结合%是由经标记和未经标记K-Ras的解卷积蛋白质峰计算。

[3348] 体外细胞增殖研究

[3349] 可在CrownBio使用标准方法评估抑制细胞生长的效力。简而言之,在适当培养基中培养细胞系,并且然后平铺于3D甲基纤维素中。在与递增浓度的化合物一起培养5天后,通过CellTiter-Glo®测定细胞生长抑制。化合物效力是以50%抑制浓度(绝对IC50)报告。所述测定历时7天。第1天,在对数生长期间,收获2D培养的细胞,并且将其以1×105个细胞/毫升悬浮于培养基中。基于先前的优化,一些细胞系使用更高或更低的细胞密度。将3.5ml细胞悬浮液与含1%甲基纤维素的6.5%生长培养基混合,得到于0.65%甲基纤维素中的细胞悬浮液。将90μl此悬浮液分配于2个96孔板的各孔中。一个板用于第0天读数,并且1个板

用于终点实验。使板在37℃和5% CO2下温育过夜。第2天,取出一个板(用于t0读数),并且向每个孔中添加10μl生长培养基加100μlCellTiter-Glo®试剂。在混合和10分钟温育后,在EnVision多标记读取器(Perkin Elmer)上记录发光。在生长培养基中稀释在DMSO中的化合物,使得化合物的最终、最大浓度为10μM,并且实施连续4倍稀释以产生9点浓度系列。将10μl的10倍最终浓度的化合物溶液添加至第二板的各孔中。然后使板在37℃和5% CO2下温育120小时。第7天,取出各板,并且向每个孔中添加100μlCellTiter-Glo®试剂,并且在混合和10分钟温育后,在EnVision多标记读取器(Perkin Elmer)上记录发光。将数据导出至GeneData Screener并且以S形浓度反应模型建模,以测定化合物反应的IC50。

[3350] 由于外排转运蛋白的差异性表达、生长对RAS通路活化的不同依赖性或其他原因,并非所有带有给定RAS突变的细胞系均可对靶向所述突变的RAS抑制剂同等地敏感。这已由以下示例:细胞系KYSE-410,尽管其具有KRAS G12C突变,但对KRAS G12C(OFF)抑制剂MRTX-849不敏感(Hallin等人,Cancer Discovery 10:54-71(2020));和细胞系SW1573,其对KRAS G12C(OFF)抑制剂AMG510不敏感(Canon等人,Nature 575:217-223(2019))。

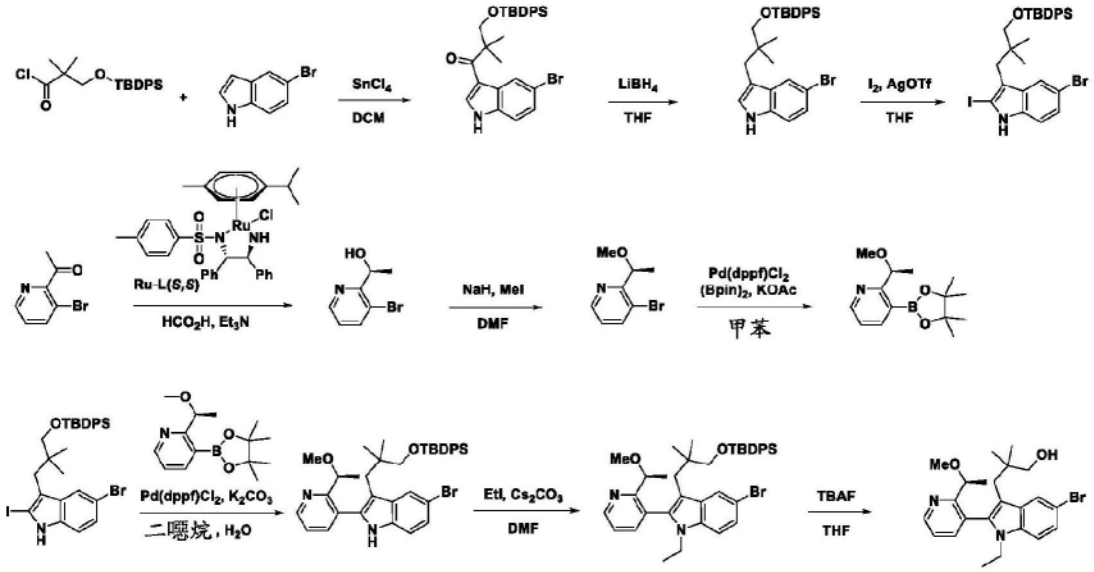
[3351] 实施例14.表F1-表F6化合物的化学合成

[3352] 此实施例中所用的定义在上文实施例12中予以定义。

[3353] 中间体的合成

[3354] 中间体F1.3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇的合成

[3355]



[3356] 步骤1:1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮的合成

[3357] 在N_2气氛下在0℃下向3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙酰氯(65g,137mmol,粗制物)于DCM(120mL)中的混合物中缓慢添加于DCM中的1M $SnCl_4$(137mL,137mmol)。将混合物在0℃下搅拌30min,然后滴加5-溴-1H-吲哚(26.8g,137mmol)于DCM(40mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌45min,然后用EtOAc(300mL)稀释,用盐水(4×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到产物(55g,75%产率)。$C_{29}H_{32}BrNO_2SiNa$的LCMS(ESI)m/z[M+Na]计算值556.1;实验值:

556.3。

[3358] 步骤2:1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮的合成

[3359] 在N_2气氛下在0℃下向1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮(50g,93.6mmol)于THF(100mL)中的混合物中添加$LiBH_4$(6.1g,281mmol)。将混合物加热至60℃并搅拌20h,然后添加MeOH(10mL)和EtOAc(100mL),并用盐水(50mL)洗涤混合物,经Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩。用DCM(50mL)稀释残余物,冷却至10℃并且添加二氢吡啶(9.5g,37.4mmol)和$TsOH \cdot H_2O$(890mg,4.7mmol)。将混合物在10℃下搅拌2h,过滤,将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到产物(41g,84%产率)。$C_{29}H_{34}BrNOSi$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:519.2;实验值:520.1

[3360] 步骤3:5-溴-3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1H-吲哚的合成

[3361] 在室温下向1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮(1.5g,2.9mmol)和I_2(731mg,2.9mmol)于THF(15mL)中的混合物中添加AgOTf(888mg,3.5mmol)。将混合物在室温下搅拌2h,然后用EtOAc(200mL)稀释并用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(900mg,72%产率)。

[3362] 步骤4:(1S)-1-(3-溴吡啶-2-基)乙醇的合成

[3363] 在Ar气氛下在0℃下向HCO_2H(66.3g,1.44mol)于Et_3N(728g,7.2mol)中的搅拌混合物中逐份添加(4S,5S)-2-氯-2-甲基-1-(4-甲基苯磺酰基)-4,5-二苯基-1,3-二氮杂-2-钌环戊烷异丙基甲苯(3.9g,6.0mmol)。将混合物加热至40℃并搅拌15min,然后冷却至室温并且分多次添加1-(3-溴吡啶-2-基)乙酮(120g,600mmol)。将混合物加热至40℃并再搅拌2h,然后在减压下浓缩溶剂。将盐水(2L)添加至残余物中,用EtOAc(4×700mL)萃取混合物,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的产物(100g,74%产率)。C_7H_8BrNO的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:201.98;实验值:201.9。

[3364] 步骤5:3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶的合成

[3365] 在0℃下向(1S)-1-(3-溴吡啶-2-基)乙醇(100g,495mmol)于DMF(1L)中的搅拌混合物中分多次添加NaH于油中的60%分散液(14.25g,594mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h。在0℃下滴加MeI(140.5g,990mmol),并且使将混合物升温至室温并搅拌2h。使混合物冷却至0℃,并且添加饱和NH_4Cl水溶液(5L)。用EtOAc(3×1.5L)萃取混合物,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的产物(90g,75%产率)。$C_8H_{10}BrNO$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:215.99;实验值:215.9。

[3366] 步骤6:2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶的合成

[3367] 在Ar气氛下在室温下向3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(90g,417mmol)于甲苯(900mL)中的搅拌混合物中添加双(频哪醇合)二硼(127g,500mmol)和KOAc(81.8g,833mmol)和Pd(dppf)Cl_2(30.5g,41.7mmol)。将混合物加热至100℃并搅拌3h。将滤液在减压下浓缩并通过Al_2O_3柱色谱法纯化残余物,得到呈半固体的产物(100g,63%产率)。$C_{14}H_{22}BNO_3$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:264.17;实验值:264.1。

[3368] 步骤7:5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1H-吲哚的合成

[3369] 在Ar气氛下在室温下向5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1H-吲哚(140g,217mmol)和2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(100g,380mmol)于二噁烷(1.4L)中的搅拌混合物中分多次添加K_2CO_3(74.8g,541mmol)、Pd(dppf)Cl_2(15.9g,21.7mmol)和H_2O(280mL)。将混合物加热至85℃并搅拌4h,然后冷却,添加H_2O(5L)并用EtOAc(3×2L)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(2×1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(71g,45%产率)。$C_{37}H_{43}BrN_2O_2Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:655.23;实验值:655.1。

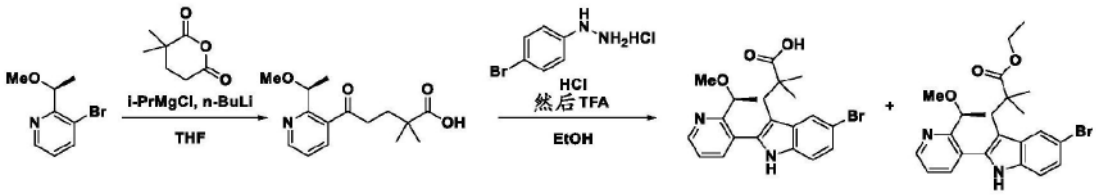
[3370] 步骤8:5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚的合成

[3371] 在N_2气氛下在0℃下向5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1H-吲哚(71g,108mmol)于DMF(0.8L)中的搅拌混合物中分多次添加Cs_2CO_3(70.6g,217mmol)和EtI(33.8g,217mmol)。使混合物升温至室温并搅拌16h,然后添加H_2O(4L)并用EtOAc(3×1.5L)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(2×1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的产物(66g,80%产率)。$C_{39}H_{47}BrN_2O_2Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:683.26;实验值:683.3。

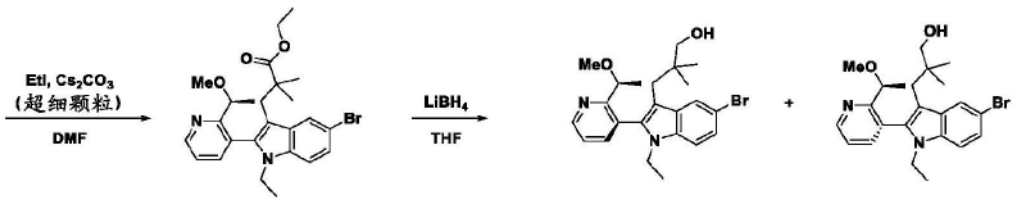
[3372] 步骤9:3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇的合成

[3373] 在N_2气氛下在室温下向TBAF(172.6g,660mmol)于THF(660mL)中的搅拌混合物中分多次添加5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚(66g,97mmol)。将混合物加热至50℃并搅拌16h,冷却,用H_2O(5L)稀释并用EtOAc(3×1.5L)萃取。将合并的有机层用盐水(2×1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。过滤后,将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(30g,62%产率)。$C_{23}H_{29}BrN_2O_2$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:445.14;实验值:445.1。

[3374] 中间体F2.经由费舍尔吲哚途径进行的替代合成。



[3375]



[3376] 步骤1:5-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-2,2-二甲基-5-氧代戊酸的合成

[3377] 在N_2气氛下在-10℃下经15min向i-PrMgCl的混合物(2M于THF中,0.5L)中滴加于己烷中的2.5M n-BuLi(333mL,833mmol)。将混合物在-10℃下搅拌30min,然后在-10℃下经30min滴加于THF(0.5L)中的3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(180g,833mmol)。使所得混合物升温至-5℃并搅拌1h,然后在-5℃下经30min滴加于THF(1.2L)中的3,3-二甲基噁烷-2,6-二酮(118g,833mmol)。使混合物升温至0℃并搅拌1.5h,然后通过在0℃下添加预先冷却的于二噁烷中的4M HCl(0.6L)以将pH调整至约5来淬灭。在0℃下用H_2O(3L)稀释混合物,并用EtOAc(3×2.5L)萃取。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(87g,34%产率)。$C_{15}H_{21}NO_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:280.15;实验值:280.1。

[3378] 步骤2:3-(5-溴-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸和(S)-3-(5-溴-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙基酯的合成

[3379] 在N_2气氛下在室温下向5-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-2,2-二甲基-5-氧代戊酸(78g,279mmol)于EtOH(0.78L)中的混合物中分多次添加(4-溴苯基)肼HCl盐(68.7g,307mmol)。将混合物加热至85℃并搅拌2h,冷却至室温,然后滴加于二噁烷中的4M HCl(69.8mL,279mmol)。将混合物加热至85℃并再搅拌3h,然后在减压下浓缩,并且将残余物溶解于TFA(0.78L)中。将混合物加热至60℃并搅拌1.5h,在减压下浓缩,并且利用饱和$NaHCO_3$水溶液将残余物调整至pH约5,然后用EtOAc(3×1.5L)萃取。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到产物(78g,粗制物)。$C_{21}H_{23}BrN_2O_3$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:430.1并且$C_{23}H_{27}BrN_2O_3$的计算值:459.12;实验值:431.1(羧酸)和459.1。

[3380] 步骤3:3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙基酯的合成

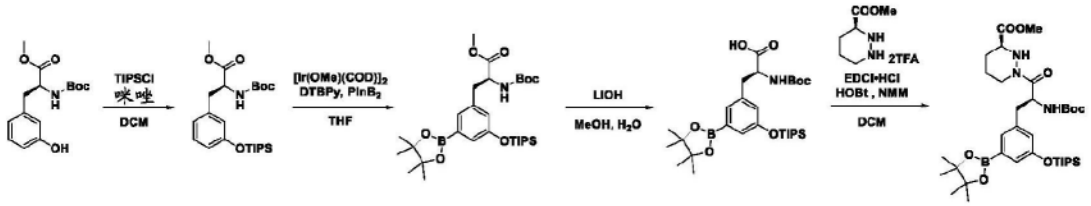
[3381] 在N_2气氛下在0℃下向3-(5-溴-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸和(S)-3-(5-溴-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙基酯(198g,459mmol)于DMF(1.8L)中的混合物中分多次添加Cs_2CO_3(449g,1.38mol)。然后在0℃下滴加于DMF(200mL)中的EtI(215g,1.38mmol)。使混合物升温至室温并搅拌4h,然后用盐水(5L)稀释并用EtOAc(3×2.5L)萃取。将合并的有机层用盐水(2×1.5L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(160g,57%产率)。$C_{25}H_{31}BrN_2O_3$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:487.17;实验值:487.2。

[3382] 步骤4:3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇的合成

[3383] 在N_2气氛下在0℃下向3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙基酯(160g,328mmol)于THF(1.6L)中的混合物中添加$LiBH_4$(28.6g,1.3mol)。将混合物加热至60℃持续16h,冷却,并用预先冷却(0℃)的饱和NH_4Cl水溶液(5L)淬灭。用EtOAc(3×2L)萃取混合物,并且将合并的有机层用盐水(2×1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇的

两种阻转异构体(呈单一阻转异构体形式)(60g,38%产率)和(40g,26%产率),二者均呈固体。$C_{23}H_{29}BrN_2O_2$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:445.14;实验值:445.2。

[3384] 中间体F3.(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3385] 

[3386] 步骤1:(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-(三异丙基甲硅烷基氧基)苯基)-丙酸甲基酯的合成

[3387] 向(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-羟基苯基)丙酸甲基酯(10.0g,33.9mmol)于DCM(100mL)中的混合物中添加咪唑(4.6g,67.8mmol)和TIPSCl(7.8g,40.7mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后用DCM(200mL)稀释并用H_2O(3×150mL)洗涤。使有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的产物(15.0g,98%产率)。$C_{24}H_{41}NO_5SiNa$的LCMS(ESI)m/z[M+Na]计算值:474.22;实验值:474.2。

[3388] 步骤2:(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5-(三异丙基甲硅烷基氧基)苯基)-丙酸甲基酯的合成

[3389] 将(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-(三异丙基甲硅烷基氧基)苯基)-丙酸甲基酯(7.5g,16.6mmol)、$PinB_2$(6.3g,24.9mmol)、$[Ir(OMe)(COD)]_2$(1.1g,1.7mmol)和4-叔丁基-2-(4-叔丁基-2-吡啶基)吡啶(1.3g,5.0mmol)的混合物用Ar吹扫,然后添加THF(75mL),并且将混合物置于Ar气氛下并密封。将混合物加热至80℃并搅拌16h,在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(7.5g,78%产率)。$C_{30}H_{52}BNO_7SiNa$的LCMS(ESI)m/z[M+Na]计算值:600.35;实验值:600.4

[3390] 步骤3:(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)苯基)丙酸的合成

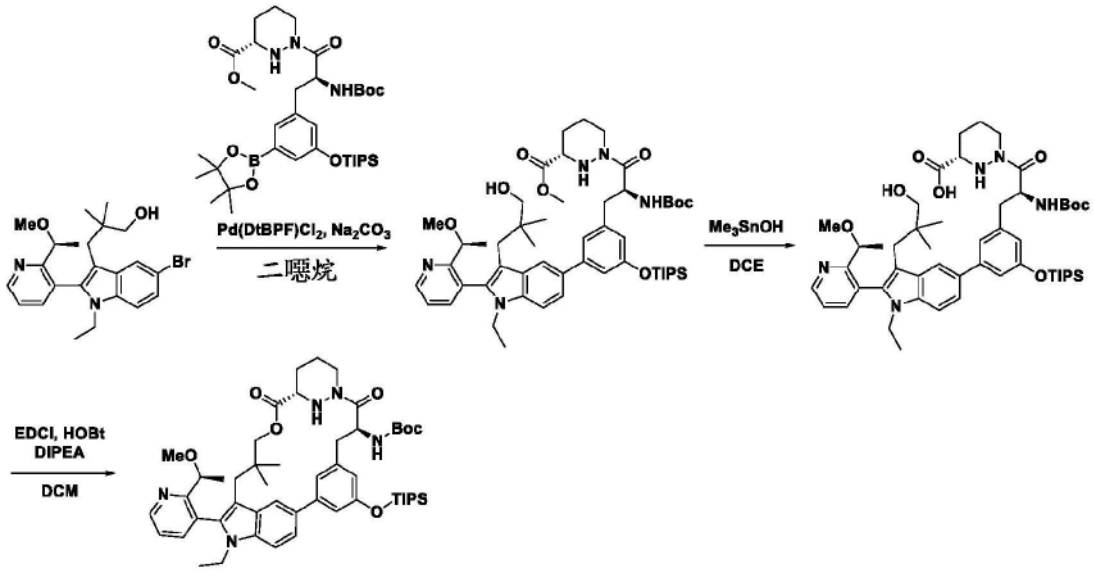
[3391] 在0℃下向(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)苯基)丙酸三异丙基甲硅烷基酯(4.95g,6.9mmol)于MeOH(53mL)中的混合物中添加于H_2O(35mL)中的LiOH(840mg,34.4mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后利用1M HCl酸化至pH约5,并用EtOAc(2×250mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到产物(3.7g,95%产率),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{29}H_{50}BNO_7SiNH_4$的LCMS(ESI)m/z[M+NH_4]计算值:581.38;实验值:581.4。

[3392] 步骤4:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3393] 在0℃下向(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(6.48g,45.0mmol)于DCM(200mL)中的混合物中添加于DCM(50mL)中的NMM(41.0g,405mmol)、(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)苯基)丙酸(24g,42.6mmol),然后添加HOBt(1.21g,9.0mmol)和EDCI HCl盐(12.9g,67.6mmol)。使混合物升温至室温并搅拌16h,然后用DCM(200mL)稀释并用H_2O(3×150mL)洗涤。使有机层经无水Na_2SO干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的产物(22g,71%产率)。$C_{35}H_{60}BN_3O_8Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:690.42;实验值:690.5。

[3394] 中间体F4.((6[3]S,4S)-1[1]-乙基-1[2]-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2[5]-((三异丙基甲硅烷基)氧基)-6[1],6[2],6[3],6[4],6[5],6[6]-六氢-1[1]H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成。

[3395] 

[3396] 步骤1:(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-5-[(三异丙基甲硅烷基)氧基]苯基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯的合成

[3397] 在Ar气氛下在室温下向3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(30g,67mmol)和(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5-[(三异丙基甲硅烷基)氧基]苯基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(55.8g,80.8mmol)于二噁烷(750mL)中的搅拌混合物中分多次添加Na_2CO_3(17.9g,168.4mmol)、Pd(DtBPF)Cl_2(4.39g,6.7mmol)和H_2O(150mL)。将混合物加热至85℃并搅拌3h,冷却,用H_2O(2L)稀释并用EtOAc(3×1L)萃取。将合并的有机层用盐水(2×500mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(50g,72%产率)。$C_{52}H_{77}N_5O_8Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:928.56;实验值:928.8。

[3398] 步骤2:(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-5-[(三异丙基甲硅烷基)氧基]苯基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸的合成

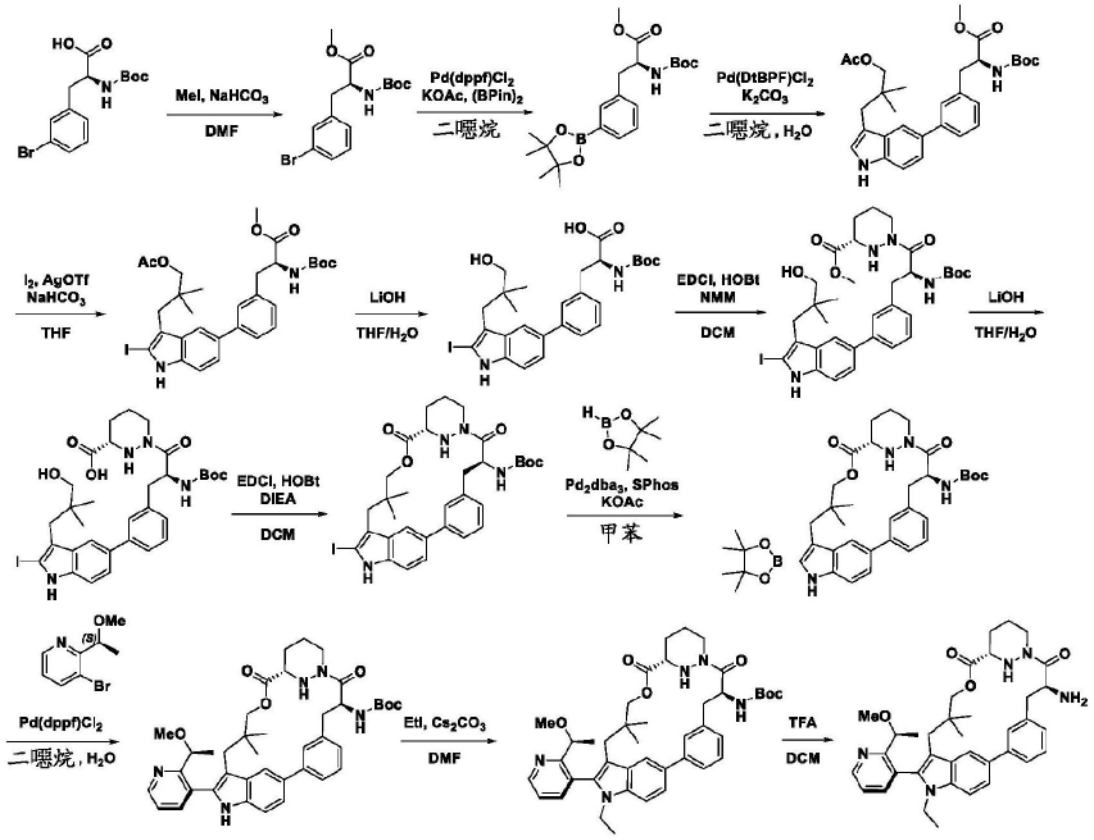
[3399] 在室温下向(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-5-[(三异丙基甲硅烷基)氧基]苯基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(50g,54mmol)于DCE(500mL)中的搅

拌混合物中分多次添加三甲基氢氧化锡(48.7g,269mmol)。将混合物加热至65℃并搅拌16h,然后过滤并用DCM(3×150mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩,得到产物(70g,粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{51}H_{75}N_5O_8Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:914.55;实验值:914.6。

[3400] 步骤3:((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2⁵-((三异丙基甲硅烷基)氧基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3401] 在N_2气氛下在0℃下向(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-5-[(三异丙基甲硅烷基)氧基]苯基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸(70g)于DCM(5L)中的搅拌混合物中分多次添加DIPEA(297g,2.3mol)、HOBT(51.7g,383mmol)和EDCI(411g,2.1mol)。使混合物升温至室温并搅拌16h,然后用DCM(1L)稀释,用盐水(3×1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(36g,42%产率)。$C_{51}H_{73}N_5O_7Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:896.54;实验值:896.5。

[3402] 中间体F5.(6³S,4S)-4-氨基-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3403] 

[3404] 步骤1:(S)-3-(3-溴苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸甲基酯的合成

[3405] 在室温下向(2S)-3-(3-溴苯基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸(100g,290mmol)于DMF(1L)中的溶液中添加$NaHCO_3$(48.8g,581.1mmol)和MeI(61.9g,435.8mmol)。将反应混合物搅拌16h,并且然后用H_2O(1L)淬灭并用EtOAc(3×1L)萃取。将合并的有机层用盐水(3

×500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(13% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到最终产物(109g,粗制物)。$C_{15}H_{20}BrNO_4$的LCMS(ESI)m/z[M+Na]计算值380.05;实验值:380.0。

[3406] 步骤2:(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)丙酸甲基酯的合成

[3407] 向(2S)-3-(3-溴苯基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸甲基酯(108g,301.5mmol)和双(频哪醇合)二硼(99.53g,391.93mmol)于二噁烷(3.2L)中的搅拌溶液中添加KOAc(73.97g,753.70mmol)和Pd(dppf)Cl_2(22.06g,30.15mmol)。将反应混合物加热至90℃持续3h,并且然后冷却至室温并用EtOAc(2×3L)萃取。将合并的有机层用盐水(3×800mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(5% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到产物(96g,78.6%产率)。$C_{21}H_{32}BNO_6$的LCMS(ESI)m/z[M+Na]计算值428.22;实验值:428.1。

[3408] 步骤3:(S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸甲基酯的合成

[3409] 向(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]丙酸甲基酯(94g,231.9mmol)和乙酸3-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(75.19g,231.93mmol)于二噁烷(1.5L)和H_2O(300mL)中的混合物中添加K_2CO_3(64.11g,463.85mmol)和Pd(DtBPF)Cl_2(15.12g,23.19mmol)。将反应混合物加热至70℃并搅拌4h。用EtOAc(2×2L)萃取反应混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×600mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(20% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到产物(130g,粗制物)。$C_{30}H_{38}N_2O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值523.28;实验值:523.1。

[3410] 步骤4:(S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸甲基酯的合成

[3411] 在-10℃下向(2S)-3-(3-[3-[3-(乙酰基氧基)-2,2-二甲基丙基]-1H-吲哚-5-基]苯基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸甲基酯(95.0g,181.8mmol)和碘(36.91g,145.41mmol)于THF(1L)中的溶液中添加AgOTf(70.0g,272.7mmol)和$NaHCO_3$(22.9g,272.65mmol)。将反应混合物搅拌30min,并且然后通过在0℃下添加饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(100mL)淬灭。用EtOAc(3×1L)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到(S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸甲基酯(49.3g,41.8%产率)。$C_{30}H_{37}IN_2O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:649.18;实验值:649.1。

[3412] 步骤5:(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酸的合成

[3413] 向(2S)-3-(3-[3-[3-(乙酰基氧基)-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1H-吲哚-5-基]苯基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸甲基酯(60g,92.5mmol)于THF(600mL)中的溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(19.41g,462.5mmol)于H_2O(460mL)中的溶液。将所得溶液搅拌过夜,并且然后利用HCl(1M)将pH调整至6。用EtOAc(2×500mL)萃取所得溶液,并且将合并的有机层用盐水(2×500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到产物(45g,82.1%产率)。

$C_{27}H_{33}IN_2O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+Na]计算值615.13;实验值:615.1。

[3414] 步骤6:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3415] 向(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1H-吲哚-5-基]苯基]丙酸(30g,50.6mmol)和(3S)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(10.9g,75.9mmol)于DCM(400mL)中的溶液中添加NMM(40.97g,405.08mmol)、HOBt(2.05g,15.19mmol)和EDCI(19.41g,101.27mmol)。将反应混合物搅拌过夜,并且然后用饱和NH_4Cl水溶液(2×200mL)和盐水(2×200mL)洗涤混合物,并且使混合物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到产物(14g,38.5%产率)。$C_{33}H_{43}IN_4O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值718.23;实验值:719.4。

[3416] 步骤7:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3417] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(92g,128.0mmol)于THF(920mL)中的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(26.86g,640.10mmol)于H_2O(640mL)中的溶液。将反应混合物搅拌2h,并且然后在减压下浓缩,得到产物(90g,粗制物)。$C_{32}H_{41}IN_4O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值705.22;实验值:705.1。

[3418] 步骤8:((6^{3}S,4S)-1^2-碘-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3419] 在0℃下向(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1H-吲哚-5-基]苯基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸(90g,127.73mmol)于DCM(10L)中的溶液中添加HOBt(34.52g,255.46mmol)、DIPEA(330.17g,2554.62mmol)和EDCI(367.29g,1915.96mmol)。将反应混合物搅拌16h,并且然后在减压下浓缩。用DCM(2×2L)萃取混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×1L)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到产物(70g,79.8%产率)。$C_{32}H_{39}IN_4O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值687.21;实验值:687.1。

[3420] 步骤9:((6^{3}S,4S)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-12-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3421] 在室温下向1L圆底烧瓶中装填((6^{3}S,4S)-1^2-碘-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(22.0g,32.042mmol)、甲苯(300.0mL)、$Pd_2(dba)_3$(3.52g,3.845mmol)、S-Phos(3.95g,9.613mmol)和KOAc(9.43g,96.127mmol)。在室温下向混合物中滴加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(26.66g,208.275mmol)并搅拌。将所得溶液在60℃下搅拌3h。过滤所得混合物,并用EtOAc洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化剩余残余物,得到呈固体的产物(22g,90%产率)。$C_{38}H_{51}BN_4O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值687.3;实验值:687.4。

[3422] 步骤10:((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-

二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3423] 将((6³S,4S)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(2.0g,2.8mmol)、3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(0.60g,2.8mmol)、Pd(dppf)Cl_2(0.39g,0.5mmol)和K_3PO_4(1.2g,6.0mmol)于二噁烷(50mL)和H_2O(10mL)中的混合物在N_2气氛下加热至70℃并搅拌2h。用H_2O(50mL)稀释所述混合物并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(1.5g,74%产率)。$C_{40}H_{49}N_5O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值695.4;实验值:696.5。

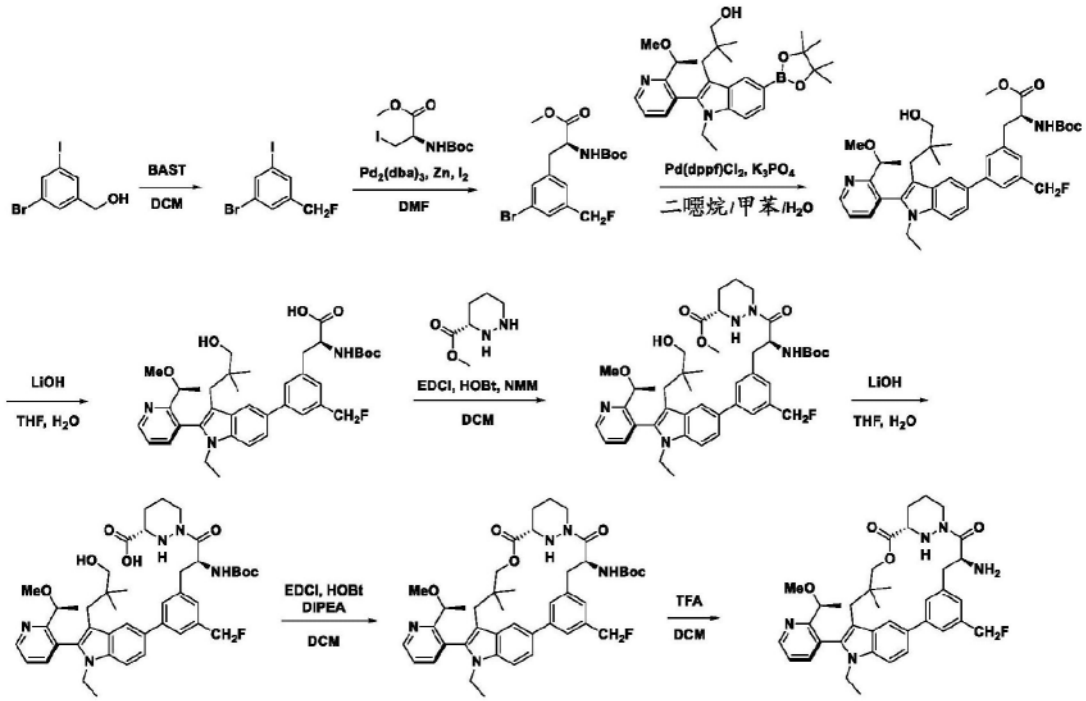
[3424] 步骤11:((6³S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3425] 在0℃下向((6³S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(20g,28.7mmol)和Cs_2CO_3(18.7g,57.5mmol)于DMF(150mL)中的溶液中添加EtI(13.45g,86.22mmol)于DMF(50mL)中的溶液。将所得混合物在35℃下搅拌过夜,并且然后用H_2O(500mL)稀释。用EtOAc(2×300mL)萃取混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(4.23g,18.8%产率)和阻转异构体(5.78g,25.7%产率)。$C_{42}H_{53}N_5O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值724.4;实验值:724.6。

[3426] 步骤12:(6³S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3427] 将((6³S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.3g,1.7mmol)于TFA(10mL)和DCM(20mL)中的混合物在0℃下搅拌2h。在减压下浓缩所述混合物,得到呈固体的产物(1.30g,粗制物)。$C_{37}H_{45}N_5O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值623.3;实验值:624.4。

[3428] 中间体F6.(6³S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3429] 

[3430] 步骤1:1-溴-3-(氟甲基)-5-碘苯的合成

[3431] 在0℃下向(3-溴-5-碘苯基)甲醇(175.0g,559.23mmol)于DCM(2L)中的溶液中滴加BAST(247.45g,1118.45mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。在0℃下用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭反应物。将有机层用H_20(3×700mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(3% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(120g,68%产率)。

[3432] 步骤2:(2S)-3-[3-溴-5-(氟甲基)苯基]-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸甲基酯的合成

[3433] 向1000mL 3颈圆底烧瓶中添加于DMF(350.0mL)中的Zn粉(32.40g,495.358mmol)以及I_2(967.12mg,3.810mmol)。向混合物中添加(2R)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-碘丙酸甲基酯(27.0g,82.03mmol)于DMF(10mL)中的溶液。将混合物加热至30℃持续10min。然后向所述混合物中添加(2R)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-碘丙酸甲基酯(54.0g,164.07mmol)于DMF(20mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌30min并过滤。在氩气气氛下在室温下将所得溶液添加至1-溴-3-(氟甲基)-5-碘苯(60g,190.522mmol)、三(呋喃-2-基)磷烷(2.65g,11.431mmol)和$Pd_2(dba)_3$(3.49g,3.810mmol)于DMF(400mL)中的混合物中,并且将反应混合物加热至60℃持续10min,然后去除油浴。将所得混合物搅拌约1h,直至温度冷却至50℃。用饱和NH_4Cl水溶液(3000mL)淬灭反应物,并用EtOAc(3×1000mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(2×1000mL)洗涤,并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(9% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(45g,60%产率)。

[3434] 步骤3:(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酸甲基酯的合成

[3435] 将(2S)-3-[3-溴-5-(氟甲基)苯基]-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸甲基酯

(75.28g,192.905mmol)、(S)-3-(1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(95g,192.905mmol)、Pd(dppf)Cl_2(14.11g,19.291mmol)和K_2CO_3(53.32g,385.810mmol)于二噁烷(900mL)和H_2O(180mL)中的混合物在80℃下搅拌2h。在减压下浓缩所得混合物,并且然后用H_2O稀释。用EtOAc(3×1200mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用H_2O(3×500mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(105g,80%产率)。$C_{39}H_{50}FN_3O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:676.38;实验值:676.1。

[3436] 步骤4:(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酸的合成

[3437] 在0℃下向(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酸甲基酯(108g,159.801mmol)于THF(500mL)中的搅拌溶液中添加LiOH·H_2O(11.48g,479.403mmol)于H_2O(500mL)中的溶液。将所得混合物在0℃下搅拌2h,并且然后利用1M HCl(水溶液)酸化至pH 6。用EtOAc(3×800mL)萃取混合物,并且将合并的有机层用盐水(2×200mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到所需产物(101g,粗制物)。$C_{38}H_{48}FN_3O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:662.36;实验值:662.1。

[3438] 步骤5:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3439] 在0℃下向(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酸(103g,155.633mmol)和NMM(157.42g,1556.330mmol)于DCM(1200mL)中的搅拌溶液中分多次添加(3S)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(33.66g,233.449mmol)、HOBt(10.51g,77.816mmol)和EDCI(59.67g,311.265mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。然后将有机层用0.5M HCl(2×1000mL)和盐水(2×800mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(103g,83%产率)。$C_{44}H_{58}FN_5O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:788.44;实验值:788.1。

[3440] 步骤6:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3441] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(103g,130.715mmol)于THF(700mL)中的搅拌溶液中添加LiOH·H_2O(27.43g,653.575mmol)于H_2O(700mL)中的溶液。将所得混合物在0℃下搅拌2h,并且然后利用1M HCl中和至pH 6。用EtOAc(3×800mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(2×600mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到所需产物(101g,粗制物)。$C_{43}H_{56}FN_5O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:774.43;实验值:774.1。

[3442] 步骤7:((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-

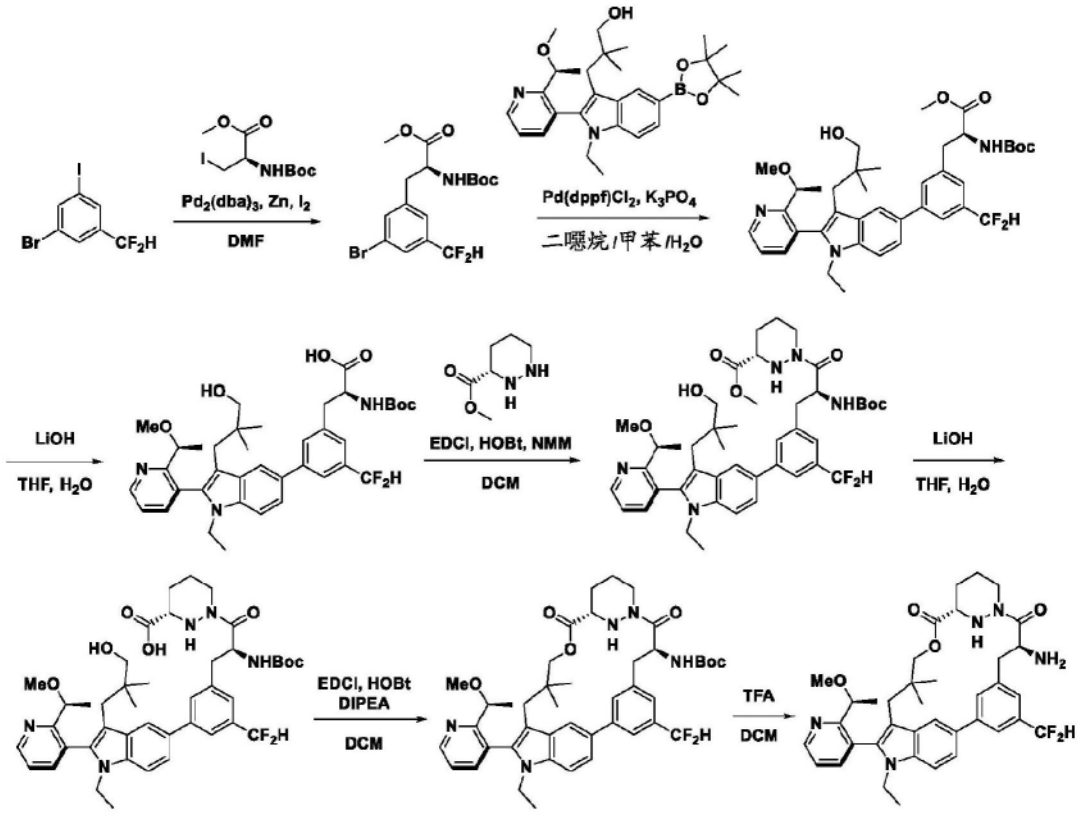
基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3443] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(101g,130.50mmol)于DCM(5500mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(227.31mL,1305.0mmol)、HOBt(88.17g,652.499mmol)和EDCI(375.26g,1957.498mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后用0.5M HCl(2×2000mL)、盐水(2×2000mL)洗涤混合物,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(68g,65%产率)。$C_{43}H_{54}FN_5O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:756.42;实验值:756.4。

[3444] 步骤8:(2S)-N-((6³S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰胺的合成

[3445] 在0℃下向((6³S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(350mg,0.403mmol)于DCM(4mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1.5mL)。将所得混合物在室温下搅拌1.5h,并且然后在减压下浓缩,得到所需产物(600mg,粗制物)。$C_{38}H_{46}FN_5O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:656.36;实验值:656.4。

[3446] 中间体F7.(6³S,4S)-4-氨基-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3447] 

[3448] 步骤1:(S)-3-(3-溴-5-(二氟甲基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸甲基酯的合成

[3449] 在室温下向1000mL 3颈圆底烧瓶中添加于DMF(400mL)中的Zn粉(43.42g,663.835mmol)和I_2(1.30g,5.106mmol)。向上述混合物中添加(2R)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-碘丙酸甲基酯(36.42g,110.64mmol)于DMF(10mL)中的溶液。将混合物加热至30℃持续10min。然后在室温下向所述混合物中滴加(2R)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-碘丙酸甲基酯(72.83g,221.28mmol)于DMF(20mL)中的溶液。将所得混合物搅拌30min。过滤所述混合物,并且在氩气气氛下在室温下将溶液添加至1-溴-3-(二氟甲基)-5-碘苯(85.0g,255.321mmol)、三(呋喃-2-基)磷烷(3.56g,15.319mmol)和$Pd_2(dba)_3$(4.68g,5.106mmol)于DMF(400mL)中的混合物中。将反应混合物加热至60℃持续10min,并且然后从油浴中取出并搅拌1h,直至所得混合物的温度冷却至50℃。用饱和NH_4Cl水溶液(3000mL)淬灭反应物,并用EtOAc(3×1000mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(2×1000mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(9%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(59g,56.6%产率)。

[3450] 步骤2:(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酸甲基酯的合成

[3451] 将(2S)-3-[3-溴-5-(二氟甲基)苯基]-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸甲基酯(90.0g,220.459mmol)、(S)-3-(1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(1.50g,3.046mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(16.13g,22.046mmol)和K_3PO_4(116.99g,551.148mmol)于二噁烷(600mL)、H_2O

(200mL)和甲苯(200mL)中的混合物在70℃下搅拌2h。在减压下浓缩所得混合物,并且然后用H_2O(300mL)稀释。用EtOAc(3×500mL)萃取混合物。将合并的有机层用H_2O(3×500mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(128g,83.7%产率)。$C_{39}H_{49}F_2N_3O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:694.37;实验值:694.2。

[3452] 步骤3:(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酸的合成

[3453] 在0℃下向(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酸甲基酯(125.0g,180.159mmol)于THF(800mL)中的搅拌溶液中滴加于H_2O(200mL)中的$LiOH\cdot H_2O$(11.48g,479.403mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌2h。利用1M HCl(水溶液)将混合物酸化至pH 6,并且然后用EtOAc(3×800mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到所需产物(125g,粗制物)。$C_{38}H_{47}F_2N_3O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:680.37;实验值:680.2。

[3454] 步骤4:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3455] 在0℃下向(3S)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(39.77g,275.814mmol)和NMM(185.98g,1838.760mmol)于DCM(1500mL)中的搅拌溶液中分多次添加(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酸(125.0g,183.876mmol)、HOBt(12.42g,91.938mmol)和EDCI(70.50g,367.752mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。然后将反应混合物用0.5M HCl(2×1000mL)和盐水(2×800mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(110g,74.2%产率)。$C_{44}H_{57}F_2N_5O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:806.43;实验值:806.2。

[3456] 步骤5:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3457] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(110.0g,136.482mmol)于THF(800mL)中的搅拌溶液中分多次添加$LiOH\cdot H_2O$(17.18g,409.446mmol)于H_2O(200mL)中的溶液。将所得混合物在0℃下搅拌2h,并且然后利用0.5M HCl中和至pH 6。用EtOAc(3×800mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(2×600mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到所需产物(100g,粗制物)。$C_{43}H_{55}F_2N_5O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:792.42;实验值:792.4。

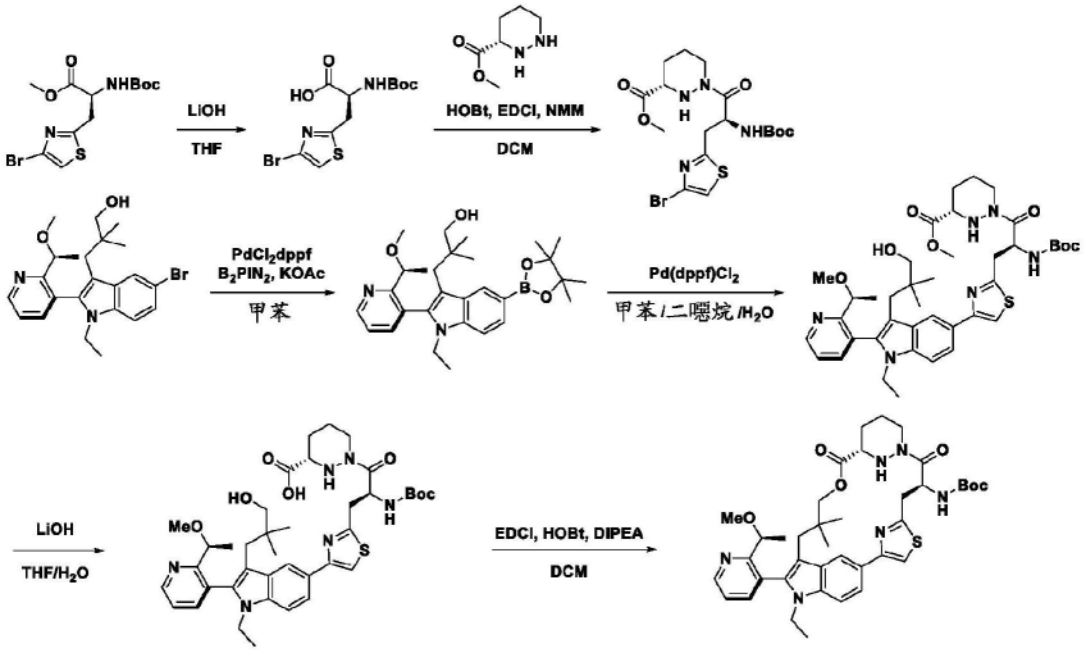
[3458] 步骤6:((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3459] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(100.0g,126.273mmol)于DCM(6000mL)中的搅拌溶液中滴加DIPEA(163.20g,1262.730mmol)、HOBt(85.31g,631.365mmol)和EDCI(363.10g,1894.095mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后用0.5M HCl(2×2000mL)和盐水(2×2000mL)洗涤所述混合物,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(70g,71.6%产率)。$C_{43}H_{53}F_2N_5O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:774.41;实验值:774.0。

[3460] 步骤7:(6^3S,4S)-4-氨基-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3461] 在0℃下向((6^3S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(202.0mg,0.261mmol)于DCM(2mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(1.0mL)。将所得混合物在0℃下搅拌1.5h,并且然后在减压下浓缩,得到所需产物。$C_{38}H_{45}F_2N_5O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:674.35;实验值:674.5。

[3462] 中间体F8.((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3463] 

[3464] 步骤1:(S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸的合成

[3465] 在室温下向(2S)-3-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸甲基酯(110g,301.2mmol)于THF(500mL)和H_2O(200mL)中的溶液中添加LiOH(21.64g,903.6mmol)。将所得溶液搅拌1h,并且然后在减压下浓缩。利用1M HCl将所得残余物调整至pH 6,并且然后用DCM(3×500mL)萃取。使合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到所需产物(108g,粗制物)。$C_{11}H_{15}BrN_2O_4S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:351.00;实验

值:351.0。

[3466] 步骤2:(S)-1-((S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3467] 在0℃下向(S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(70g,199.3mmol)于DCM(500mL)中的溶液中添加(3S)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯双(三氟乙酸)盐(111.28g,298.96mmol)、NMM(219.12mL.1993.0mmol)、EDCI(76.41g,398.6mmol)和HOBt(5.39g,39.89mmol)。使所得溶液升温至室温并搅拌1h。然后用H_2O(500mL)淬灭反应物,并用EtOAc(3×500mL)萃取。使合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→50% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(88.1g,93%产率)。$C_{17}H_{25}BrN_4O_5S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:477.08;实验值:477.1。

[3468] 步骤3:(S)-3-(1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇的合成

[3469] 在室温下向3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(60g,134.7mmol)于甲苯(500mL)中的溶液中添加双(频哪醇合)二硼(51.31g,202.1mmol)、Pd(dppf)Cl_2(9.86g,13.48mmol)和KOAc(26.44g,269.4mmol)。然后将反应混合物加热至90℃并搅拌2h。然后使反应溶液冷却至室温并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→50% EtOAc/石油醚)进行纯化得到所需产物(60.6g,94%产率)。$C_{29}H_{41}BN_2O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:493.32;实验值:493.3。

[3470] 步骤4:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3471] 在室温下向(S)-3-(1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(30g,60.9mmol)于甲苯(600mL)、二噁烷(200mL)和H_2O(200mL)中的溶液中添加(S)-1-((S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(43.62g,91.4mmol)、K_3PO_4(32.23g,152.3mmol)和Pd(dppf)Cl_2(8.91g,12.18mmol)。将所得溶液加热至70℃并搅拌过夜。然后使反应混合物冷却至室温,并用H_2O(200mL)淬灭。用EtOAc(3×1000mL)萃取所得混合物,并且使合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→90% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(39.7g,85%产率)。$C_{40}H_{54}N_6O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:763.39;实验值:763.3。

[3472] 步骤5:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

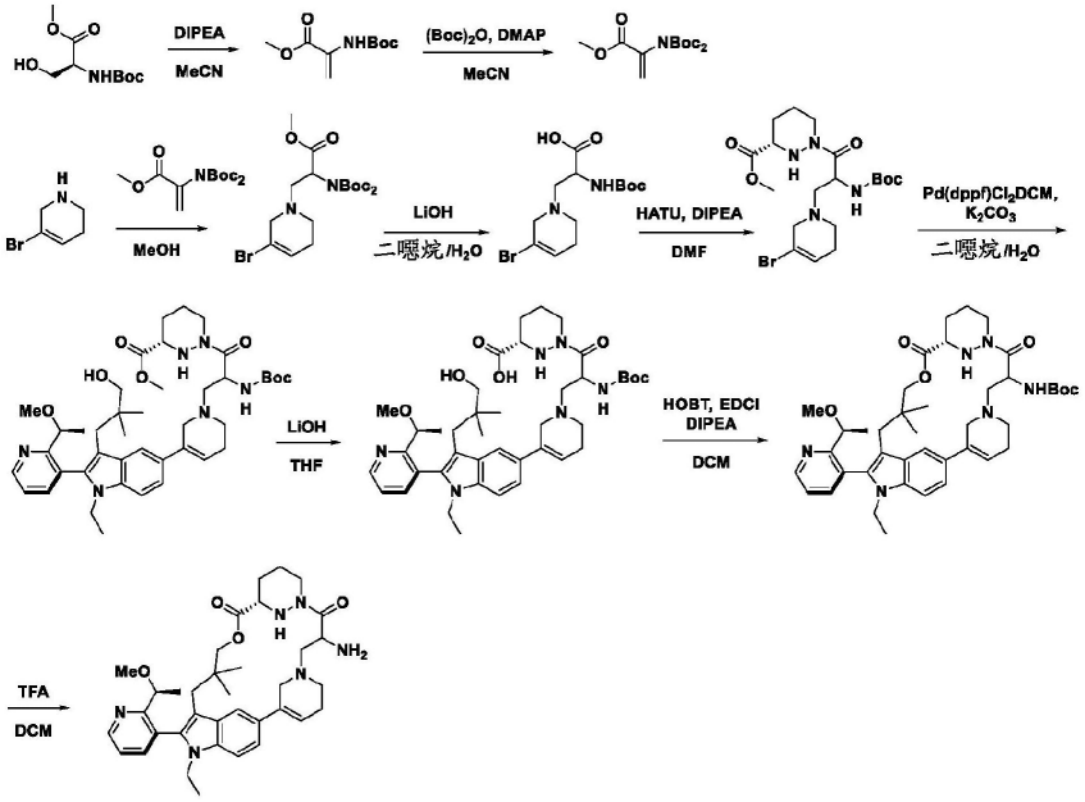
[3473] 在室温下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(39.7g,52.0mmol)于THF(400mL)和H_2O(100mL)中的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(3.74g,156.2mmol)。将所得混合物搅拌1.5h,并且然后在减压下浓缩。利用1M HCl使残余物酸化至pH 6,并用DCM(3×1000mL)萃取。使合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到所需产物(37.9g,粗制物)。$C_{39}H_{52}N_6O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:

749.37;实验值:749.4。

[3474] 步骤6:((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3475] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(37.9g,50.6mmol)、HOBt(34.19g,253.0mmol)和DIPEA(264.4mL,1518mmol)于DCM(4L)中的溶液中添加EDCI(271.63g,1416.9mmol)。使所得混合物升温至室温并搅拌过夜。然后用H_2O淬灭反应混合物,并用1M HCl(4×1L)洗涤。分离有机层并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→70%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(30g,81%产率)。$C_{39}H_{50}N_6O_6S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:731.36;实验值:731.3。

[3476] 中间体F9.(6^{3}S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3477] 

[3478] 步骤1:2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙烯酸甲基酯的合成

[3479] 向(叔丁氧基羰基)-L-丝氨酸甲基酯(10g,45mmol)于无水MeCN(150mL)中的溶液中添加DIPEA(17g,137mmol)。将反应混合物在45℃下搅拌2h,得到于溶液中的产物。$C_9H_{15}NO_4$的LCMS(ESI)m/z[M+Na]计算值201.1;实验值:224.1。

[3480] 步骤2:2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)丙烯酸甲基酯的合成

[3481] 在0℃下向2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙烯酸甲基酯(12g,60mmol)于无水MeCN(150mL)中的溶液中添加DMAP(13g,90mmol)和$(Boc)_2O$(26g,120mmol)。将反应物搅拌6h,然后用H_2O(100mL)淬灭并用DCM(3×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经无

水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(12.5g,65%产率)。$C_{14}H_{23}NO_6$的LCMS(ESI)m/z[M+Na]计算值301.2;实验值:324.1。

[3482] 步骤3:2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-溴-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酸甲基酯的合成

[3483] 在Ar气氛下向5-溴-1,2,3,6-四氢吡啶(8.0g,49mmol)于MeOH(120mL)中的混合物中添加2-{双[(叔丁氧基)羰基]氨基}丙-2-烯酸甲基酯(22g,74mmol)。将混合物搅拌16h,然后在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈油状物的产物(12g,47%产率)。$C_{19}H_{31}BrN_2O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值462.1;实验值:463.1。

[3484] 步骤4:3-(5-溴-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸的合成

[3485] 向2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-溴-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酸甲基酯(14g,30mmol)于二噁烷(30mL)和H_2O(12mL)中的混合物中添加LiOH(3.6g,151mmol)。将混合物加热至35℃并搅拌12h,然后添加1M HCl并且将pH调整至约3-4。用DCM(2×300mL)萃取混合物,并且使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(10g,85%产率)。$C_{13}H_{21}BrN_2O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值348.1;实验值:349.0。

[3486] 步骤5:(3S)-1-(3-(5-溴-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3487] 在Ar气氛下在0℃下向3-(5-溴-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(10g,30mmol)、DIPEA(12g,93mmol)和(3S)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(5.4g,37mmol)于DMF(100mL)中的混合物中添加HATU(13g,34mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后添加H_2O并用EtOAc(2×300mL)萃取混合物。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩并通过反相色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(9.0g,55%产率)。$C_{19}H_{31}BrN_4O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值474.1;实验值:475.1。

[3488] 步骤6:(3S)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3489] 在Ar气氛下将(3S)-1-(3-(5-溴-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(9.0g,18mmol)、K_2CO_3(4.5g,32mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(1.4g,2mmol)、3-(1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(9.8g,20mmol)于二噁烷(90mL)和H_2O(10mL)中的混合物加热至75℃并搅拌2h。添加H_2O,并用EtOAc(3×200mL)萃取混合物。使合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(4.0g,25%产率)。$C_{42}H_{60}N_6O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值760.5;实验值:761.4。

[3490] 步骤7:(3S)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3491] 在0℃下向(3S)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(4.1g,5.0mmol)于THF(35mL)中的混合物中添加LiOH

(0.60g,27mmol)。将混合物在0℃下搅拌1.5h,然后添加1M HCl以将pH调整至约6-7,并用EtOAc(3×200mL)萃取混合物。使合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(3.6g,80%产率)。$C_{41}H_{58}N_6O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值746.4;实验值:747.4。

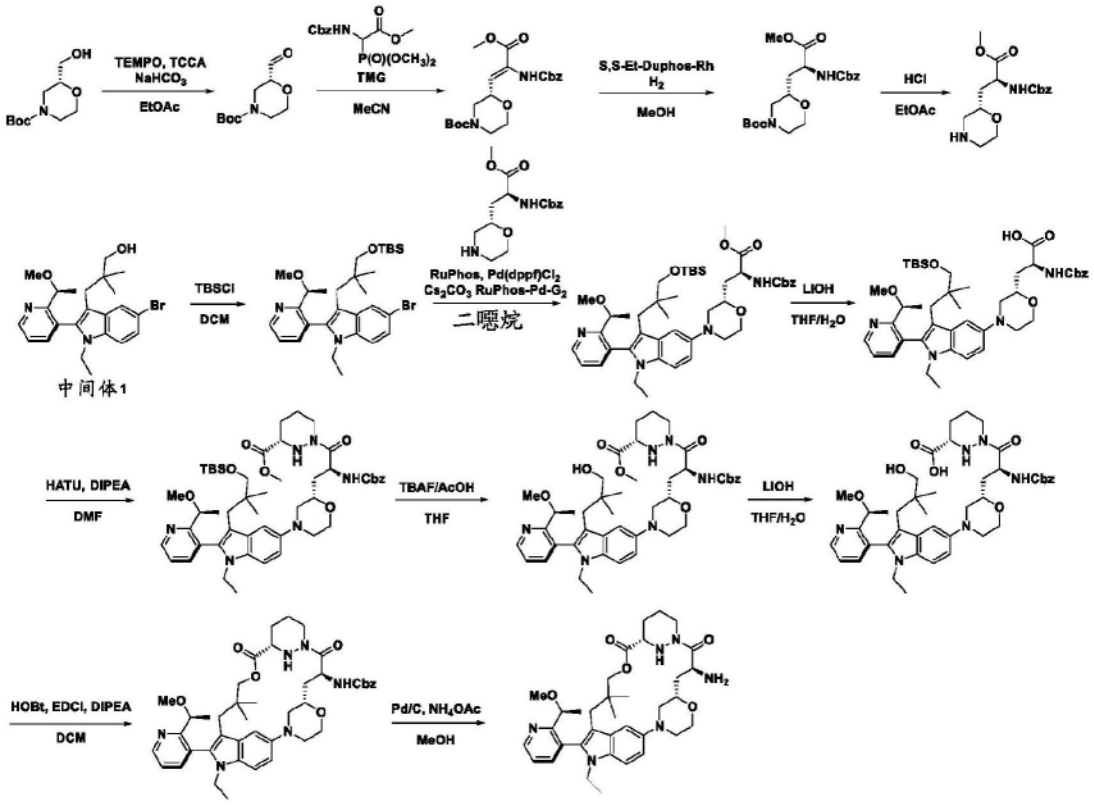
[3492] 步骤8:((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3493] 在Ar气氛下向(3S)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(3.6g,5.0mmol)和DIPEA(24g,190mmol)于DCM(700mL)中的混合物中添加EDCI·HCl(28g,140mmol)和HOBt(6.5g,50mmol)。将混合物加热至30℃并且在30℃下搅拌16h,然后在减压下浓缩。用EtOAc(200mL)稀释残余物并用H_2O(2×200mL)、盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(1.45g,40%产率)。$C_{41}H_{56}N_6O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值728.4;实验值:729.4。

[3494] 步骤9:(6^{3}S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3495] 在0℃下向((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(130mg,0.20mmol)于DCM(1.0mL)中的混合物中添加TFA(0.3mL)。使混合物升温至室温并搅拌2h,然后在减压下浓缩得到产物,其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{36}H_{48}N_6O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值628.4;实验值:629.4。

[3496] 中间体F10.(2^{2}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3497] 

[3498] 步骤1:(2R)-2-甲酰基吗啉-4-基甲酸叔丁基酯的合成

[3499] 在室温下向(2R)-2-(羟基甲基)吗啉-4-基甲酸叔丁基酯(50g,230mmol)于EtOAc(1L)中的溶液中添加TEMPO(715mg,4.6mmol)和$NaHCO_3$(58g,690mmol)。使混合物冷却至-50℃,然后经30min滴加于EtOAc(100mL)中的TCCA(56g,241mmol)。使反应混合物升温至5℃持续2h,然后用10% $Na_2S_2O_3$(200mL)淬灭并搅拌20min。过滤所得混合物,并且分离有机相。用EtOAc(2×100mL)萃取水相。将合并的有机层用H_2O(100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后经无水Na_2SO_4干燥。将有机层在减压下浓缩,得到呈油状物的产物(50g,粗制物)。

[3500] 步骤2:(S,Z)-2-(2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吗啉-4-甲酸叔丁基酯的合成

[3501] 在0℃-10℃下向(2R)-2-甲酰基吗啉-4-基甲酸叔丁基酯(49g,153mmol)和2-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲基酯(60g,183mmol)于MeCN(300mL)中的溶液中添加四甲基胍(35g,306mmol)。将反应混合物在10℃下搅拌30min,然后升温至室温持续2h。用DCM(200mL)稀释反应混合物,并用10%柠檬酸(200mL)和10% $NaHCO_3$水溶液(200mL)洗涤。将有机相在减压下浓缩,并通过硅胶柱色谱法进行纯化,得到呈固体的产物(36g,90%产率)。$C_{21}H_{28}N_2O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+Na]计算值420.2;实验值:443.1

[3502] 步骤3:(S)-2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基-3-氧代丙基)吗啉-4-甲酸叔丁基酯的合成

[3503] 向(S,Z)-2-(2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吗啉-4-甲酸叔丁基酯(49g,0.12mol)于MeOH(500mL)中的溶液中添加(S,S)-Et-DUPHOS-Rh(500mg,0.7mmol)。将混合物在室温下在H_2(60psi)气氛下搅拌48h。浓缩反应物并通过硅胶柱色谱法进行纯化,得到呈固体的产物(44g,90%产率)。$C_{21}H_{30}N_2O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+Na]计算值422.2;实验值:445.2。

[3504] 步骤4:(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-吗啉-2-基)丙酸甲基酯的合成

[3505] 在15℃下向(S)-2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基-3-氧代丙基)吗啉-4-甲酸叔丁基酯(2.2g,5.2mmol)于EtOAc(2mL)中的搅拌溶液中添加HCl/EtOAc(25mL)。将反应物在15℃下搅拌2h,然后在减压下浓缩,得到呈油状物的产物(1.51g,90%产率)。$C_{16}H_{22}N_2O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值322.1;实验值:323.2。

[3506] 步骤5:(S)-5-溴-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚的合成

[3507] 在0℃下向3-(5-溴-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(100g,0.22mol)和咪唑(30.6g,0.45mol)于DCM(800mL)中的溶液中添加于DCM(200mL)中的TBSCl(50.7g,0.34mol)。将反应物在室温下搅拌2h。用H_2O(3×300mL)和盐水(2×200mL)洗涤所得溶液,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。利用硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(138g,90%产率)。$C_{29}H_{43}BrN_2O_2Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值558.2;实验值:559.2。

[3508] 步骤6:(2S)-2-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-3-[(2S)-4-(3-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)吗啉-2-基]丙酸甲基酯的合成

[3509] 向(S)-5-溴-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚(50g,89.3mmol)于二噁烷(500mL)中的搅拌溶液中添加(2S)-2-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-3-[(2S)-吗啉-2-基]丙酸甲基酯(31.7g,98.2mmol)、RuPhos(16.7g,35.7mmol)、二-μ-氯双(2-氨基-1,1-联苯-2-基-C,N)二钯(II)(2.8g,4.4mmol)和碳酸铯(96g,295mmol),接着在N_2气氛下在105℃下添加RuPhos-Pd-G2(3.5g,4.4mmol)。将反应混合物在N_2气氛下在105℃下搅拌6h。过滤所得混合物,并且将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(55g,73%产率)。$C_{45}H_{64}N_4O_7Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值800.5;实验值:801.5。

[3510] 步骤7:(2S)-2-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-3-[(2S)-4-(3-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)吗啉-2-基]丙酸的合成

[3511] 在室温下向(2S)-2-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-3-[(2S)-4-(3-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)吗啉-2-基]丙酸甲基酯(10g,12mmol)于THF(270mL)中的溶液中添加于H_2O(45mL)中的LiOH(1.3g,31mmol)。将反应物在室温下搅拌2h,然后在0℃-5℃下用1N HCl处理以将pH调整至4-5。用EtOAc(2×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。然后将有机相在减压下浓缩,得到呈固体的产物(9.5g,97%产率)。$C_{44}H_{62}N_4O_7Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值786.4;实验值:787.4。

[3512] 步骤8:(S)-1-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3513] 向(2S)-2-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-3-[(2S)-4-(3-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)

吗啉-2-基]丙酸(10g,12.7mmol)于DMF(150mL)中的搅拌溶液中添加(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(2g,14mmol),然后冷却至0℃,添加DIPEA(32.8g,254mmol),接着在0℃-5℃下添加HATU(9.7g,25.4mmol)。将反应混合物在0℃-5℃下搅拌1h。用EtOAc(500mL)和H_2O(200mL)稀释所得混合物。分离有机层并用H_2O(2×100mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤溶液并在减压下浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到产物。$C_{50}H_{72}N_6O_8Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值912.5;实验值:913.4。

[3514] 步骤9:(S)-1-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3515] 在室温下向(S)-1-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(8.5g,9mmol)于THF(8mL)中的溶液中添加四丁基氟化铵(1M于THF中,180mL,180mmol)与AcOH(11g,200mmol)的混合物。将反应混合物在75℃下搅拌3h。用EtOAc(150mL)稀释所得混合物并用H_2O(6×20mL)洗涤。将有机相在减压下浓缩,得到呈固体的产物(7.4g,100%产率)。$C_{44}H_{58}N_6O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值799.4;实验值:798.4。

[3516] 步骤10:(S)-1-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3517] 向(S)-1-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(8g,10mmol)于THF(200mL)中的溶液中添加于H_2O(30mL)中的LiOH(600mg,25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h,然后在0℃-5℃下用1N HCl处理以将pH调整至4-5,并用EtOAc(2×500mL)萃取。将有机相用盐水洗涤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(8g,粗制物)。$C_{43}H_{56}N_6O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值784.4;实验值:785.4。

[3518] 步骤11:((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸苄基酯的合成

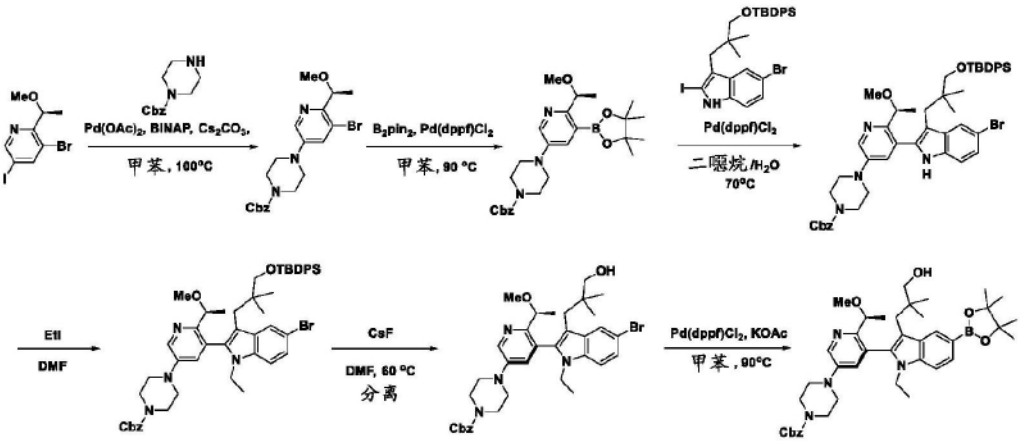
[3519] 在氩气气氛下在室温下向(S)-1-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(8g,10.2mmol)和DIPEA(59g,459mmol)于DCM(800mL)中的搅拌溶液中添加EDCI(88g,458mmol)和HOBt(27.6g,204mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。在减压下浓缩所得混合物,并通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的产物(5g,66%产率);$C_{43}H_{54}N_6O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值766.4;实验值:767.4。

[3520] 步骤12:(2^{2}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

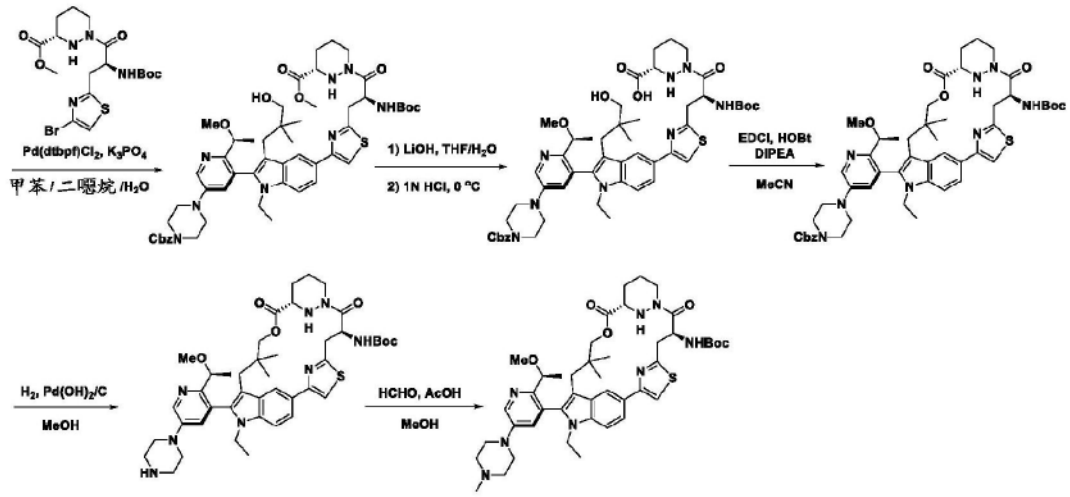
[3521] 在H_2气氛下在室温下向((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1

(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸苄基酯(400mg,0.5mmol)于MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(200mg)和乙酸铵(834mg,16mmol),并且将混合物搅拌2h。过滤所得混合物并在减压下浓缩。将残余物再溶解于DCM(20mL)中并用H_2O(5mL×2)洗涤,然后在减压下浓缩,得到呈固体的产物(320mg,97%产率)。$C_{35}H_{48}N_6O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值632.4;实验值:633.3。

[3522] 中间体F11.((6^{3}S,4S,Z)-11-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成



[3523]



[3524] 步骤1:(S)-4-(5-溴-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯的合成

[3525] 向用氩气惰性气氛吹扫并维持的3L 3颈圆底烧瓶中置入3-溴-5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(147g,429.8mmol)、哌嗪-1-甲酸苄基酯(94.69g,429.8mmol)、$Pd(OAc)_2$(4.83g,21.4mmol)、BINAP(5.35g,8.6mmol)、Cs_2CO_3(350.14g,1074.6mmol)、甲苯(1L)。将所得溶液在油浴中在100℃下搅拌过夜。然后使反应混合物冷却至室温。在减压下浓缩所得混合物。通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/己烷)纯化残余物,得到呈固体的产物(135g,65%产率)。$C_{20}H_{24}BrN_3O_3$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值433.1;实验值:434.1。

[3526] 步骤2:(S)-4-(6-(1-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯的合成

[3527] 向用氩气惰性气氛吹扫并维持的3-L 3颈圆底烧瓶中置入4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]哌嗪-1-甲酸苄基酯(135g,310.8mmol)、双(频哪醇合)二硼(86.82g,

341.9mmol)、Pd(dppf)Cl_2(22.74g,31.0mmol)、KOAc(76.26g,777.5mmol)、甲苯(1L)。将所得溶液在油浴中在90℃下搅拌2天。使反应混合物冷却至室温。在减压下浓缩所得混合物。通过中性氧化铝柱色谱法(30% EtOAC//己烷)纯化残余物,得到呈固体的产物(167g,粗制物)。$C_{26}H_{36}BN_3O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值481.3;实验值:482.1。

[3528] 步骤3:(S)-4-(5-(5-溴-3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯的合成

[3529] 向用氩气惰性气氛吹扫并维持的3-L 3颈圆底烧瓶中置入(S)-4-(6-(1-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯(167g,346.9mmol)、5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1H-吲哚(224.27g,346.9mmol)、Pd(dppf)Cl_2(25.38g,34.6mmol)、二噁烷(600mL)、H_2O(200mL)、K_3PO_4(184.09g,867.2mmol)、甲苯(200mL)。将所得溶液在油浴中在70℃下搅拌过夜。然后使反应混合物冷却至室温。在减压下浓缩所得混合物。通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/己烷)纯化残余物,得到呈固体的产物(146g,48%产率)。$C_{49}H_{57}BrN_4O_4Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值872.3;实验值:873.3。

[3530] 步骤4:(S)-4-(5-(5-溴-3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯的合成

[3531] 在N_2气氛下在0℃下向(S)-4-(5-(5-溴-3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯(146g,167.0mmol)和Cs_2CO_3(163.28g,501.1mmol)于DMF(1200mL)中的搅拌混合物中分多次添加碘乙烷(52.11g,334.0mmol)。将最终反应混合物在室温下搅拌12h。用EtOAc(1L)稀释所得混合物,并用盐水(3×1.5L)洗涤。使有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(143g,粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。$C_{51}H_{61}BrN_4O_4Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值900.4;实验值:901.4。

[3532] 步骤5:(S)-4-(5-(5-溴-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯的合成

[3533] 向(S)-4-(5-(5-溴-3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯(143g,158.5mmol)于DMF(1250mL)中的搅拌混合物中添加CsF(72.24g,475.5mmol)。然后将反应混合物在N_2气氛下在60℃下搅拌2天。用EtOAc(1L)稀释所得混合物,并用盐水(3×1L)洗涤。然后在减压下浓缩有机相。通过硅胶柱色谱法(30% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到两种阻转异构体A(38g,36%产率)和B(34g,34%产率),二者均呈固体。$C_{35}H_{43}BrN_4O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值663.2;实验值:662.2。

[3534] 步骤6:(S)-4-(5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯的合成

[3535] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的500-mL 3颈圆底烧瓶中置入(S)-4-(5-(5-溴-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯(14g,21.1mmol)、双(频哪醇合)二硼(5.89g,23.21mmol)、Pd(dppf)Cl_2(1.54g,2.1mmol)、KOAc(5.18g,52.7mmol)、甲苯(150mL)。将所得溶液在油浴中在90℃下搅

拌5h。使反应混合物冷却至室温,然后在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(30% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(12g,76%产率)。$C_{41}H_{55}BN_4O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值710.4;实验值:711.3。

[3536] 步骤7:(S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3537] 向用氩气惰性气氛吹扫并维持的250-mL圆底烧瓶中置入(S)-4-(5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯(10.8g,15.2mmol)、(3S)-1-[(2S)-3-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(7.98g,16.7mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2(0.99g,1.52mmol)、K_3PO_4(8.06g,37.9mmol)、甲苯(60mL)、二噁烷(20mL)、H_2O(20mL)。将所得溶液在油浴中在70℃下搅拌3h。使反应混合物冷却至室温。用EtOAc(2×50mL)萃取所得溶液并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(10% EtOAc/己烷)纯化残余物。在减压下去除溶剂,得到呈固体的产物(8g,51%产率)。$C_{52}H_{68}N_8O_9S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值980.5;实验值:980.9。

[3538] 步骤8:(S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3539] 在N_2气氛下向(S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(12g,12.23mmol)于THF(100mL)/H_2O(100mL)中的搅拌混合物中添加LiOH(2.45g,61.1mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌2h。在减压下去除THF。在0℃下利用1N HCl将水相的pH酸化至5。用DCM(3×100mL)萃取水层。将有机相在减压下浓缩,得到呈固体的产物(10g,85%产率)。$C_{51}H_{66}N_8O_9S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值966.5;实验值:967.0。

[3540] 步骤9:4-(5-((6^{3}S,4S,Z)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1^1-乙基-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-1^2-基)-6-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯的合成

[3541] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的3-L圆底烧瓶中置入(S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(18g,18.61mmol)、MeCN(1.8L)、DIPEA(96.21g,744.4mmol)、EDCI(107.03g,558.3mmol)和HOBt(25.15g,186.1mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜,然后在减压下浓缩。用DCM(1L)稀释所得溶液,并用1M HCl(3×1L)和H_2O(3×1L)洗涤。然后将有机层在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/己烷)进行纯化,得到呈固体的产物(10.4g,55%产率)。$C_{51}H_{64}N_8O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值948.5;实验值:949.3。

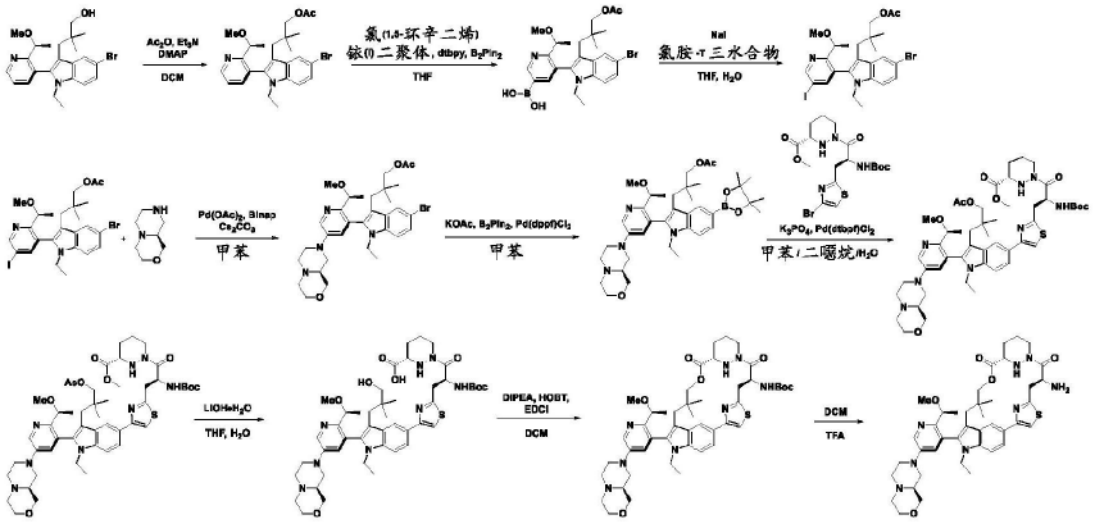
[3542] 步骤10:((6^{3}S,4S,Z)-11-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3543] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的250-mL圆底烧瓶中置入4-(5-((6^{3}S,4S,Z)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1^1-乙基-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-1^2-基)-6-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯(10.40g,10.9mmol)、Pd(OH)$_2$/C(5g,46.9mmol)、MeOH(100mL)。将所得溶液在2atm H_2气氛下在室温下搅拌3h。将固体过滤出,并用MeOH(3×100mL)洗涤滤饼。将合并的有机相在减压下浓缩,得到呈固体的产物(8.5g,90%产率)。$C_{43}H_{58}N_8O_6S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值814.4;实验值:815.3。

[3544] 步骤11:((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3545] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的1000-mL圆底烧瓶中置入((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(8.5g,10.4mmol)、MeOH(100mL)、AcOH(1.88g,31.2mmol)。将溶液搅拌15min,并且然后在室温下添加HCHO(1.88g,23.15mmol,37%水溶液)和$NaBH_3CN$(788mg,12.5mmol)。将所得溶液搅拌3h。然后用H_2O(100mL)淬灭混合物,并在减压下浓缩以去除MeOH。用DCM(300mL)稀释所得溶液,并用H_2O(3×100mL)洗涤。将溶液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(8.2g,90%产率)。$C_{44}H_{60}N_8O_6S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值828.4;实验值:829.3。

[3546] 中间体F12:(6^{3}S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3547] 

[3548] 步骤1:(S)-乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3549] 在氩气气氛下在0℃下向(S)-3-(5-溴-1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(100g,224.517mmol)和Et_3N(45.44g,449.034mmol)于DCM(1L)中的搅拌溶液中分多次添加DMAP(2.74g,22.452mmol)和Ac_2O(27.50g,269.420mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。在减压下浓缩所得混合物,然后用

EtOAc(1000mL)稀释。将所得混合物用1M HCl(500mL)洗涤,然后用饱和$NaHCO_3$(500mL)和盐水(500mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过与石油醚(500mL)一起湿磨纯化残余物,得到呈白色固体的产物(93.3g,85%产率)。$C_{25}H_{31}BrN_2O_3$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:487.16;实验值:489.2

[3550] 步骤2:(S)-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-乙基-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸的合成

[3551] 在氩气气氛下在室温下向(S)-乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(93.3g,191.409mmol)和B_2PIN_2(72.91g,287.113mmol)于THF(370mL)中的搅拌溶液中分多次添加dtbpy(7.71g,28.711mmol)和氯(1,5-环辛二烯)铱(I)二聚体(6.43g,9.570mmol)。将所得混合物在75℃下搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物,得到呈油状物的产物(190g,粗制物)。LCMS(ESI)m/z[M+H];$C_{25}H_{32}BBrN_2O_5$计算值:531.17;实验值:533.3

[3552] 步骤3:(S)-乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3553] 在空气气氛下在0℃下向(S)-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-乙基-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸(110g,207.059mmol)和氯胺-T三水合物(349.96g,1242.354mmol)于THF(550mL)中的搅拌溶液中分多次添加NaI(186.22g,1242.354mmol)于H_2O(225mL)中的溶液。将所得混合物在氩气气氛下在50℃下搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物,然后用$CHCl_3$(500mL)洗涤。过滤所得混合物,用$CHCl_3$(3×250mL)洗涤滤饼。用$CHCl_3$(3×500mL)萃取滤液。将合并的有机层用$Na_2S_2O_3$(500mL)洗涤,用盐水(2×200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(18%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(24g,18%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H];$C_{25}H_{30}BrIN_2O_3$的计算值:613.06;实验值:614.7

[3554] 步骤4:乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3555] 在氩气气氛下在室温下向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-{5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(9g,14.674mmol)、(S)-八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪(2.469g,17.609mmol)、Cs_2CO_3(11.953g,36.685mmol)和BINAP(456.9mg,0.734mmol)于甲苯(63mL)中的搅拌溶液中添加$Pd(OAc)_2$(329.44mg,1.467mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌6h。过滤后,用EtOAc(100mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(8% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(6.9g,75%产率)。$C_{32}H_{43}BrN_4O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:627.25;实验值:627.4。

[3556] 步骤5:乙酸3-(1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3557] 在氩气气氛下在室温下向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(3.2g,5.115mmol)、KOAc(1.51g,15.345mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(2.60g,10.230mmol)于甲苯(48mL)中的搅拌溶液中

分多次添加Pd(dppf)Cl_2(0.37g,0.512mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌1.5h。过滤所得混合物,用EtOAc(100mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(8% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(3.0g,88%产率)。$C_{38}H_{55}BN_4O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:675.43;实验值:675.1

[3558] 步骤6:(S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3559] 在氩气气氛下在室温下向乙酸3-(1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(5g,7.433mmol)和K_3PO_4(4.26g,20.067mmol)于甲苯(54mL)中的搅拌混合物中添加二噁烷(17.82mL,210.307mmol)和H_2O(17.82mL)。将所得混合物在70℃下搅拌2h。过滤所得混合物,用EtOAc(100mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩。用EtOAc(200mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(8% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(4.6g,66%产率)。$C_{49}H_{68}N_8O_9S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:945.49;实验值:945.7

[3560] 步骤7:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3561] 在0℃下向(S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(6g,6.361mmol)于THF(43mL)中的搅拌溶液中添加LiOH·H_2O(573.92mg,13.677mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。利用HCl(水溶液)将混合物酸化至pH 6。用EtOAc(3×100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(4g,粗制物)。$C_{45}H_{60}N_8O_9S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:889.43;实验值:889.7

[3562] 步骤8:((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

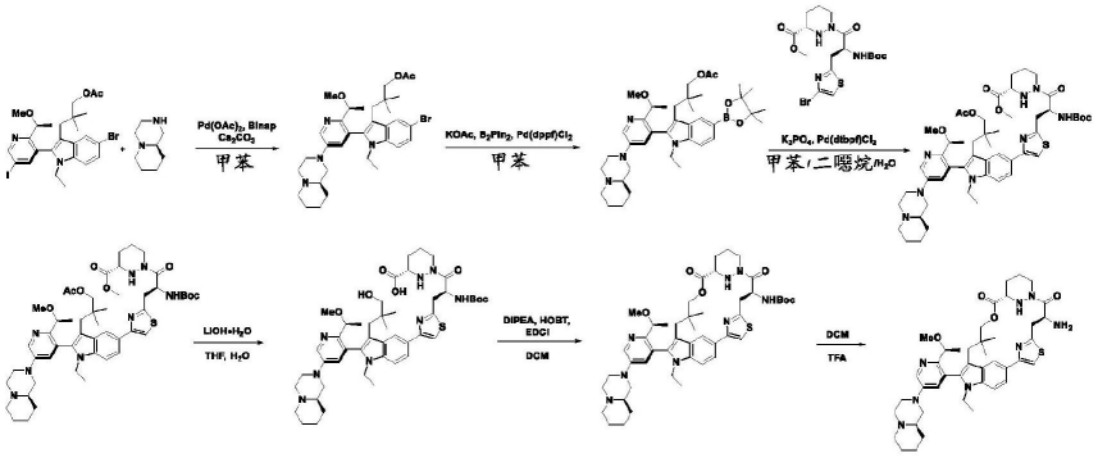
[3563] 在氩气气氛下在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(4g,4.51mmol)、HOBt(6.09g,45.09mmol)和DIPEA(23.31g,180.36mmol)于DCM(200mL)中的搅拌溶液中滴加于DCM(200mL)中的EDCI(25.93g,135.27mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h,然后在减压下浓缩。在0℃下用H_2O淬灭反应物,并用EtOAc(500mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(8% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(2.0g,52%产率)。$C_{46}H_{62}N_8O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M

+H]计算值:870.4;实验值:871.8

[3564] 步骤9:(6^3S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3565] 在氩气气氛下在0℃下向((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(316mg,0.345mmol)于DCM(3mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(1mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用EtOAc(3×80mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。粗产物混合物不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{41}H_{54}N_8O_5S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:771.4;实验值:771.6

[3566] 中间体F13:(6^3S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3567] 

[3568] 步骤1:乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3569] 在氩气气氛下在室温下向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-{5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(9g,14.674mmol)、(R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪(2.469g,17.609mmol)、Cs_2CO_3(11.9523g,36.685mmol)和BINAP(456.85mg,0.734mmol)于甲苯(63mL)中的搅拌溶液中分多次添加Pd(OAc)2(329.44mg,1.467mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌6h,然后过滤所述混合物,用EtOAc(100mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(8%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(6g,65%产率)。$C_{33}H_{45}BrN_4O_3$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:625.28;实验值:627.4。

[3570] 步骤2:乙酸3-(1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3571] 在氩气气氛下在室温下向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯

(3.2g,5.115mmol)、KOAc(1.51g,15.345mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(2.60g,10.230mmol)于甲苯(48mL)中的搅拌溶液中分多次添加Pd(dppf)Cl_2(0.37g,0.512mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌1.5h。过滤所得混合物,用EtOAc(100mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩并通过制备型TLC(8% MeOH/DCM)进行纯化,得到呈固体的产物(3.1g,81%产率)。$C_{39}H_{57}BN_4O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:673.45;实验值:673.4

[3572] 步骤3:(S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3573] 在氩气气氛下在室温下向乙酸3-(1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(5g,7.433mmol)、(S)-1-((S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(3.89g,8.176mmol)和K_3PO_4(4.26g,20.067mmol)于甲苯(54mL)、二噁烷(18mL)和H_2O(18mL)中的搅拌混合物中添加Pd(dtbpf)Cl_2(969mg,1.486mmol)。将所得混合物在70℃下搅拌2h。过滤所述混合物,用EtOAc(100mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩,并用EtOAc(200mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(8% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(6.8g,83%产率)。$C_{50}H_{70}N_8O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:943.51;实验值:943.4

[3574] 步骤4:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3575] 在氩气气氛下在0℃下向(S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(6g,6.361mmol)于THF(43mL)中的搅拌溶液中滴加LiOH·H_2O(573.92mg,13.677mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。利用HCl(水溶液)将混合物酸化至pH 6。用EtOAc(3×150mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(4g,粗制物)。$C_{47}H_{66}N_8O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:887.49;实验值:887.6

[3576] 步骤5:((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

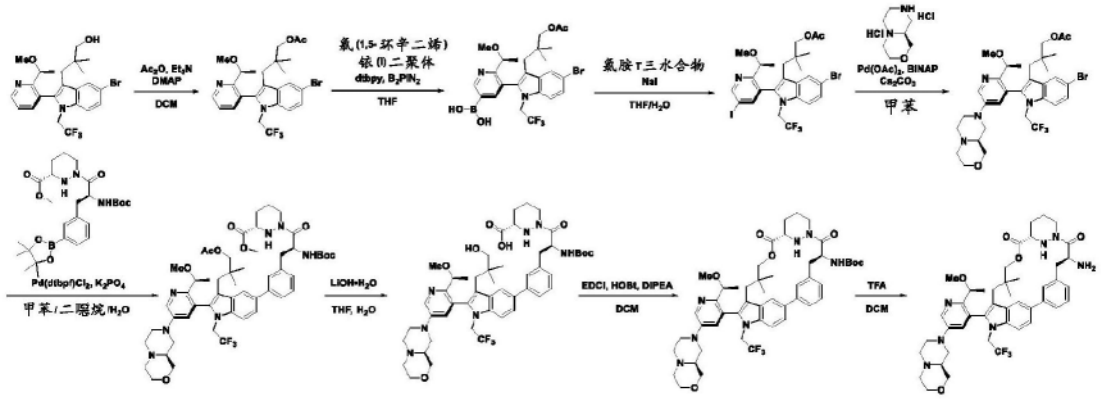
[3577] 在氩气气氛下在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(4g,4.509mmol)、HOBt(6.09g,45.090mmol)和DIPEA(23.31g,180.360mmol)于DCM(200mL)中的搅拌溶液中滴加于DCM(200mL)中的EDCI(25.93g,135.270mmol)。将所得混合物在室温下搅

拌16h。在减压下浓缩所得混合物并且在0℃下用H_2O淬灭,并用EtOAc(500mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(8% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(2.0g,49%产率)。$C_{47}H_{64}N_8O_6S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:869.47;实验值:869.8

[3578] 步骤6:(6^3S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3579] 在0℃下向((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(900mg,1.035mmol)于DCM(9mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(3mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH=8,并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到产物(800mg),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{42}H_{56}N_8O_4S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:769.42;实验值:769.5

[3580] 中间体F14:(6^3S,4S)-4-氨基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3581] 

[3582] 步骤1:(S)-乙酸3-(5-溴-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3583] 在氩气气氛下在0℃下向(S)-3-(5-溴-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(60g,0.12mol)和Et_3N(24.33g,0.24mol)于DCM(600mL)中的搅拌溶液中滴加DMAP(1.46g,0.012mol)和乙酸酐(14.7g,144mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。在减压下浓缩所得混合物,并用HCl(500mL)洗涤。用饱和$NaHCO_3$水溶液(500mL)洗涤所得混合物。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈油状物的产物(59.6g,92%产率)。$C_{25}H_{28}BrF_3N_2O_3$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:541.13;实验值:543.2

[3584] 步骤2:(S)-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸的合成

[3585] 在氩气气氛下在室温下向(S)-乙酸3-(5-溴-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(55.1g,101.771mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(38.77g,152.656mmol)于THF(40mL)中的搅拌混合物中分多次添加dtbpy(4.10g,15.266mmol)和氯(1,5-环辛二烯)铱(I)二聚体(3.42g,5.089mmol)。将所得混合物在75℃下搅拌5h。在减压下浓缩所得混合物,得到呈油状物的产物(102.4g,粗制物)。$C_{25}H_{29}BBrF_3N_2O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:585.14;实验值:585.2

[3586] 步骤3:(S)-乙酸3-(5-溴-2-(5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3587] 在氩气气氛下在0℃下向(S)-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸(51.2g,87.487mmol)和氯[(4-甲基苯)磺酰基]氮烷化钠(197g,699.896mmol)于THF(258mL)中的搅拌溶液中滴加于H_2O(129mL)中的NaI(104.91g,699.896mmol)。将所得混合物在55℃下搅拌16h。在减压下浓缩所得混合物,并用CH_3Cl(2×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(20% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(15.3g,26%产率)。$C_{32}H_{40}BrF_3N_4O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:666.0;实验值:667.3

[3588] 步骤4:(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3589] 在氩气气氛下在室温下向(S)-乙酸3-(5-溴-2-(5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(2.70g,4.046mmol)和(S)-八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪二盐酸盐(1.044g,4.855mmol)于甲苯(18.9mL)中的搅拌混合物中分多次添加Cs_2CO_3(5932.38mg,18.207mmol)和BINAP(125.97mg,0.202mmol)。向上述混合物中分多次添加$Pd(OAc)_2$(90.84mg,0.405mmol)。将所得混合物在90℃下再搅拌16h。使混合物冷却至室温,然后过滤,用EtOAc(2×20mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(10%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(2.3g,83%产率)。$C_{32}H_{40}BrF_3N_4O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:681.23;实验值:681.4

[3590] 步骤5:(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3591] 在空气气氛下在室温下向250mL 3颈圆底烧瓶中添加(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(2.33g,4.512mmol)和K_3PO_4(1.59g,7.490mmol)。在室温下向H_2O(8.20mL)和二噁烷(8.20mL)于甲苯中的搅拌混合物中分多次添加Pd(dtbpf)Cl_2(0.29g,0.451mmol)。将所得混合物在65℃下搅拌3h。过滤所得混合物,用EtOAc

(2×100mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩。用EtOAc(2×100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(2×150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(3%→4% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(2.7g,90%产率)。$C_{52}H_{68}F_3N_7O_9$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:991.5;实验值:992.7

[3592] 步骤6:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3593] 在室温下向100mL 3颈圆底烧瓶中添加(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(3g,3.024mmol)和THF(30mL)。接着在0℃下分多次添加于H_2O(12.7mL)中的LiOH(0.30g,12.701mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。利用1N HCl将混合物酸化至pH 5。用EtOAc(2×100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(2×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(2.7g,粗制物)。$C_{49}H_{64}F_3N_7O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:936.48;实验值:936.7

[3594] 步骤7:((6^{3}S,4S)-12-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

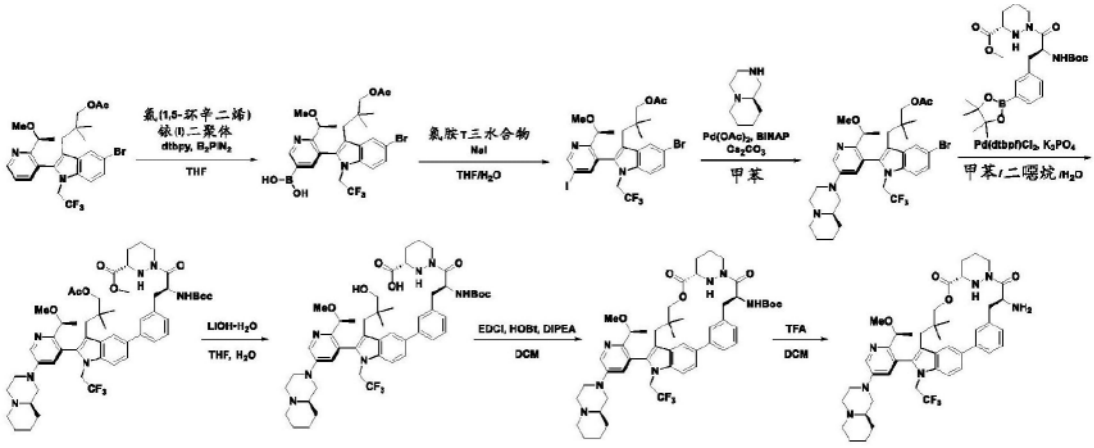
[3595] 在室温下向2L 3颈圆底烧瓶中添加(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(3.12g,3.333mmol)和DCM(624mL)。在0℃下向上述混合物中分多次添加DIPEA(17.23g,133.320mmol)和HOBt(4.50g,33.330mmol)。将所得混合物再搅拌30min。在室温下经16h向上述混合物中分多次添加EDCI(19.17g,99.990mmol)。在减压下浓缩所得混合物。在0℃下用H_2O淬灭反应物。用EtOAc(3×100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(3%→4% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(3g,98%产率)。$C_{49}H_{62}F_3N_7O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:918.47;实验值:918.8

[3596] 步骤8:(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3597] 在氩气气氛下在0℃下向((6^{3}S,4S)-12-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(930mg,1.013mmol)于DCM(15mL)中的搅拌溶液中滴加溶解于DCM(5mL)中的TFA(5mL,67.315mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌2h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将残余物碱化至pH 8。用DCM萃取所得混合物,将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(880mg,粗制物)。$C_{44}H_{54}F_3N_7O_5$

的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:818.42;实验值:818.6

[3598] 中间体F15:(6^3S,4S)-4-氨基-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3599] 

[3600] 步骤1:(S)-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸的合成

[3601] 在室温下向100mL 3颈圆底烧瓶中添加乙酸3-(5-溴-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(10g,18.470mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(8.44g,33.25mmol)和dtbpy(0.89g,3.325mmol)。向上述混合物中添加氯(1,5-环辛二烯)铱(I)二聚体(0.74g,1.108mmol)和THF(40mL)。将所得混合物在80℃下再搅拌16h。在减压下浓缩所得混合物。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{25}H_{29}BBrF_3N_2O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:585.14;实验值:585.0

[3602] 步骤2:(S)-乙酸3-(5-溴-2-(5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3603] 在氮气气氛下在0℃下向(S)-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸(17.9g,30.586mmol)于THF(89.5mL)中的搅拌溶液中滴加于H_2O(44.75mL)中的氯[(4-甲基苯)磺酰基]氮烷化钠(68.93g,244.688mmol)和NaI(36.68g,244.688mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌20min,然后加热至50℃持续16h。在减压下浓缩所得混合物,并用$CHCl_3$(300mL)洗涤。过滤后,用$CHCl_3$(3×100mL)洗涤滤饼。用$CHCl_3$(3×200mL)萃取滤液。将合并的有机层用$Na_2S_2O_3$(300mL)和盐水(2×150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(16% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(6.6g,32%产率)。$C_{25}H_{27}BrF_3IN_2O_3$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:667.03;实验值:668.7

[3604] 步骤3:乙酸3-(5-溴-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3605] 向(S)-乙酸3-(5-溴-2-(5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(1.4g,2.098mmol)和(R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]

吡嗪(353.04mg,2.518mmol)于甲苯(10mL)中的搅拌混合物中添加Cs_2CO_3(3076.05mg,9.441mmol)、BINAP(65.32mg,0.105mmol)和$Pd(OAc)_2$(47.10mg,0.210mmol)。将所得混合物在氩气气氛下在90℃下搅拌过夜。用H_2O(100mL)淬灭反应物。用DCM(3×100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用H_2O(3×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(5% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈油状物的产物(1g,49%产率)。$C_{33}H_{42}BrF_3N_4O_3$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:679.25;实验值:679.5

[3606] 步骤4:(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3607] 向乙酸3-(5-溴-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(1g,1.471mmol)和(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(913.62mg,1.765mmol)于甲苯(9mL)中的搅拌混合物中添加二噁烷(6mL)、H_2O(3mL)、K_3PO_4(780.82mg,3.678mmol)和Pd(dtbpf)Cl_2(95.90mg,0.147mmol),将所得混合物在氮气气氛下在70℃下搅拌2h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×30mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用H_2O(3×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(20%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(1.2g,74%产率)。$C_{53}H_{70}F_3N_7O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:990.53;实验值:990.8

[3608] 步骤5:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3609] 在0℃下向(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(1.2g,1.212mmol)和LiOH(252mg,10.523mmol)于THF(6mL)中的搅拌混合物中分多次添加H_2O(6mL)。将所得混合物在0℃下搅拌过夜。利用1N HCl(水溶液)将混合物酸化至pH 7。用DCM(3×30mL)萃取水层。将合并的有机层用H_2O(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(1.2g,84%产率)。$C_{50}H_{66}F_3N_7O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:934.51;实验值:935.0

[3610] 步骤6:((6^{3}S,4S)-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3611] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(1.2g,1.285mmol)和DIPEA(7.83mL,44.975mmol)于DCM(100mL)中的搅拌混合物中分多次添加HOBt(0.87g,6.425mmol)和EDCI·HCl(5.58g,35.980mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌过

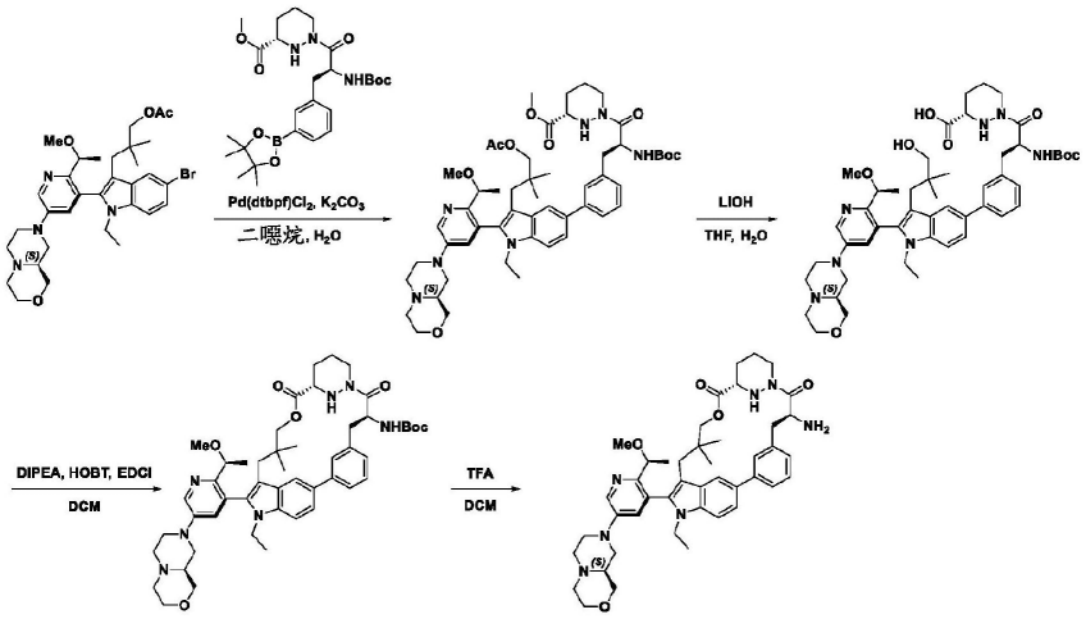
夜。用DCM(30mL)稀释所述混合物。将合并的有机层用H_2O(3×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(5% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(850mg,65%产率)。$C_{50}H_{64}F_3N_7O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:916.49;实验值:917.0

[3612] 步骤7:(6^3S,4S)-4-氨基-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3613] 在0℃下向((6^3S,4S)-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(1000mg,1.092mmol)于DCM(4mL)中的搅拌混合物中添加TFA(4mL)。将所得混合物在氮气气氛下在0℃下搅拌1h。在减压下浓缩所得混合物。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将残余物碱化至pH 8。用DCM(3×30mL)萃取水层。使合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(800mg,80%产率)。$C_{45}H_{56}F_3N_7O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:816.44,实验值:816.6

[3614] 中间体F16:(6^3S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3615]



[3616] 步骤1:(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3617] 在氩气气氛下在室温下向500mL 3颈圆底烧瓶中添加乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(14.2g,22.625mmol)、(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(17.56g,33.938mmol)、H_2O(30mL)、二噁烷(150mL)、$Pd(dtbpf)Cl_2$(1.47g,2.263mmol)。

将所得混合物在65℃下搅拌3h,并且然后冷却至室温。过滤所述混合物,用EtOAc(2×200mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩,并且然后用EtOAc(2×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×250mL)洗涤,并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(3%→4% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(17.2g,81%产率)。$C_{52}H_{71}N_7O_9$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:938.54;实验值:938.8

[3618] 步骤2:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3619] 在室温下向250mL 3颈圆底烧瓶中添加(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(17.2g,18.33mmol)和THF(175mL)。在0℃下向LiOH(1.88g,78.343mmol)于H_2O(78.34mL,4348.526mmol)中的搅拌混合物中分多次。将所得混合物在室温下搅拌16h。利用1N HCl将混合物酸化至pH 5。用EtOAc(2×200mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(2×200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。呈固体的粗制混合物(17g,粗制物)不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{49}H_{67}N_7O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:882.51;实验值:882.8

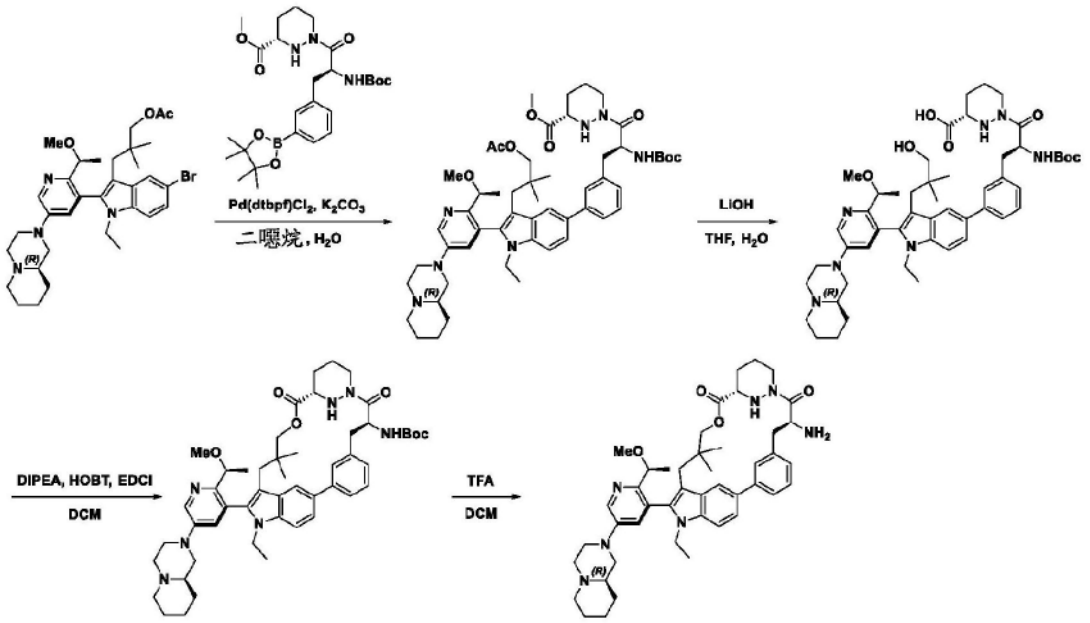
[3620] 步骤3:((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-11H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3621] 在室温下向5L 3颈圆底烧瓶中添加(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(16.8g,19.045mmol)和DCM(2.52L)。在0℃下向上述混合物中分多次添加DIPEA(98.46g,761.800mmol)和HOBt(25.73g,190.450mmol)。将所得混合物在0℃下再搅拌30min。接着在0℃下分多次添加EDCI(109.53g,571.350mmol)。将混合物在室温下搅拌16h,然后在减压下浓缩。在0℃下用冷H_2O(500mL)淬灭反应物,并用EtOAc(3×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×500mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法(3%→4% MeOH/DCM)进行纯化,得到呈固体的产物(13.4g,81%产率)。$C_{49}H_{65}N_7O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:864.50;实验值:864.8

[3622] 步骤4:(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3623] 向100mL圆底烧瓶中添加((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(300mg,0.347mmol)和DCM(3mL),在0℃下向上述溶液中添加TFA(1.5mL)。1h后,利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 9。用DCM(3×50mL)萃取所得混合物。将合并

的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(242mg,粗制物)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{44}H_{57}N_7O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:764.45;实验值:764.4中间体F17:(6^3S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3624] 

[3625] 步骤1:(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3626] 在室温下向40mL小瓶中添加于二噁烷(20mL)中的乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(2g,3.196mmol)、(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(1.98g,3.836mmol)和H_2O(5mL)。向上述混合物中分多次添加K_2CO_3(883mg,6.392mmol)和Pd(dtbpf)Cl_2(208mg,0.32mmol)。将所得混合物在65℃下再搅拌4h,然后过滤,并用EtOAc(2×200mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩。用EtOAc(3×100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(2×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(50% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(2.11g,70%产率)。$C_{53}H_{73}N_7O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:936.56;实验值:936.7

[3627] 步骤2:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3628] 在室温下向100mL 3颈圆底烧瓶中添加(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(2.1g,2.245mmol)和THF(21mL)。在0℃下向上述混合物中分多次添加于H_2O(7mL)

中的LiOH·H_2O(283mg,6.735mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。利用1N HCl将混合物酸化至pH 5。用EtOAc(3×150mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(2×150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到产物(1.8g,粗制物)。$C_{50}H_{69}N_7O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:880.53;实验值:880.8

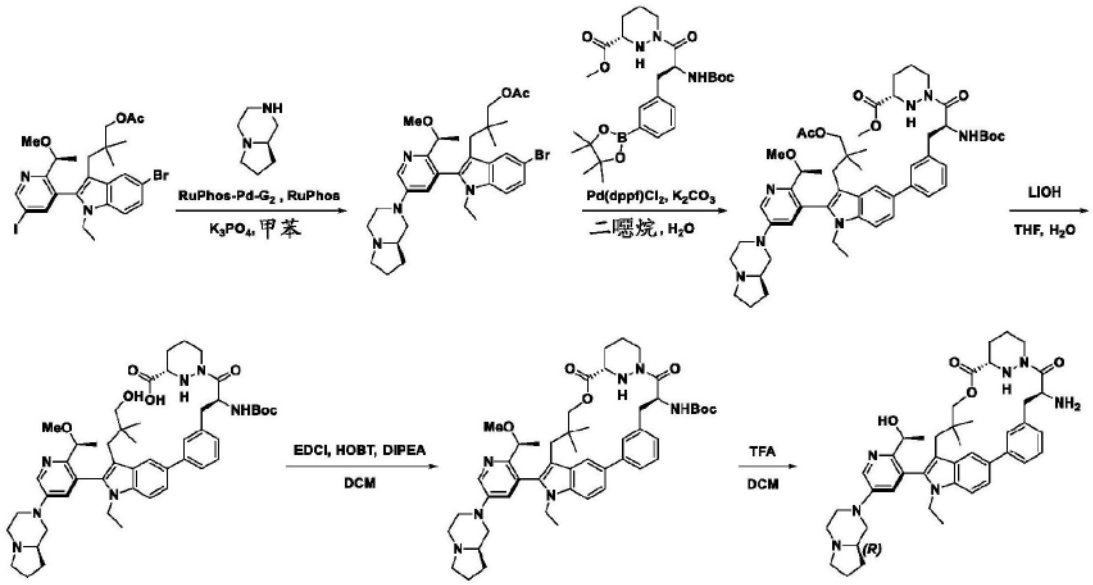
[3629] 步骤3:((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)苯基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3630] 在室温下向2L 3颈圆底烧瓶中添加(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(1.8g,2.09mmol)和DCM(360mL),接着在0℃下分多次添加DIPEA(24.28mL,139.394mmol)和HOBt(4.71g,34.857mmol)。将所得混合物在0℃下再搅拌30min。在0℃下经5min向上述混合物中分多次添加EDCI(8.67g,37.63mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后在减压下浓缩。在0℃下用H_2O淬灭反应物。用EtOAc(3×300mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(2×250mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(623mg,34%产率)。$C_{51}H_{68}N_6O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:861.53;实验值:862.8

[3631] 步骤4:(6³S,4S)-4-氨基-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3632] 在0℃下向100mL圆底烧瓶中添加((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)苯基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(350mg,0.406mmol)和DCM(4mL)。然后向上述混合物中添加TFA(1mL)。1h后,利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 9。用DCM(3×5mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到产物(300mg,粗制物)。$C_{45}H_{59}N_7O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:762.47;实验值:762.3

[3633] 中间体F18:(6³S,4S)-4-氨基-1¹-乙基-1²-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3634] 

[3635] 步骤1:乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3636] 在室温下向100mL 3颈圆底烧瓶中添加于甲苯(100mL)中的(S)-乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(10g,16.304mmol)、K_3PO_4(8.65g,40.760mmol)、(R)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪(2.67g,21.195mmol)。经1min向上述混合物中分多次添加RuPhos-Pd-G2(2.53g,3.261mmol)、RuPhos(2.28g,4.891mmol)。将所得混合物在90℃下再搅拌3h。通过在室温下添加H_2O(50mL)淬灭反应物。用EtOAc(3×600mL)萃取水层。在减压下浓缩所得混合物。通过硅胶柱色谱法(12% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(7g,70%产率)。$C_{32}H_{43}BrN_4O_3$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:611.26;实验值:611.3

[3637] 步骤2:(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3638] 向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(5g,8.175mmol)和(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(5.07g,9.81mmol)于二噁烷(125mL)和H_2O(25mL)中的溶液中添加K_2CO_3(2824mg,20.438mmol)和Pd(dppf)Cl_2(1196mg,1.635mmol)。在氮气气氛下在70℃下搅拌2h后,通过过滤收集沉淀固体,并用EtOAc(3×100mL)洗涤。在减压下浓缩所得混合物。通过硅胶柱色谱法(13% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(4g,53%产率)。$C_{52}H_{71}N_7O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:922.54;实验值:922.6

[3639] 步骤3:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3640] 在0℃下向100mL圆底烧瓶中添加(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡

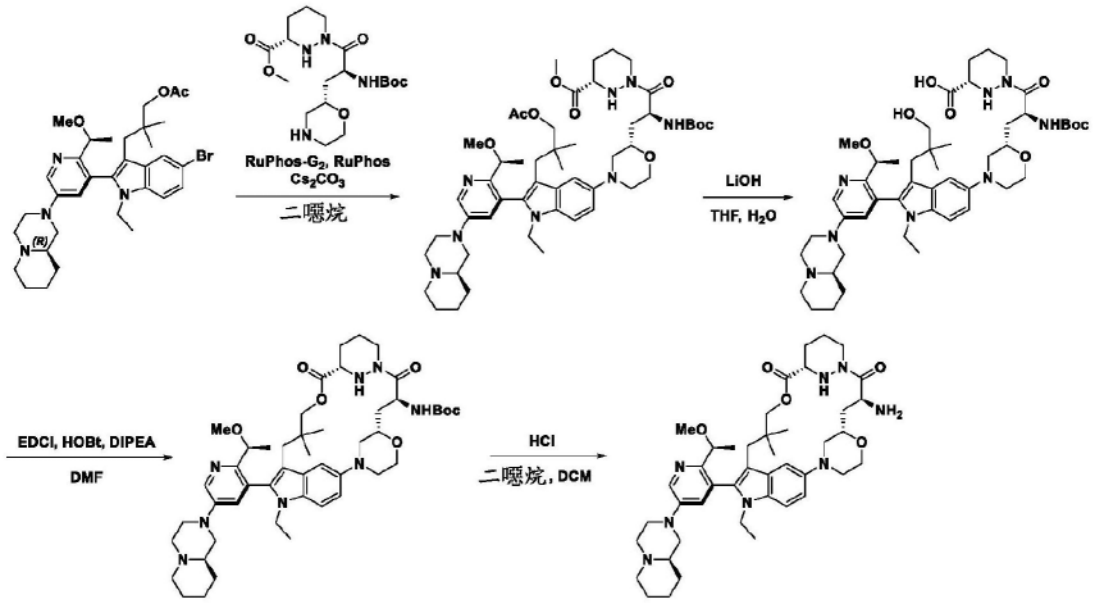
啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(3g,3.2501mmol)和THF(30mL)和LiOH·H_2O(0.55g,13.012mmol)。将所得混合物在氩气气氛下在室温下搅拌过夜。利用HCl(水溶液)将混合物酸化至pH 6。用EtOAc(3×100mL)萃取水层。在减压下浓缩所得混合物,得到呈固体的产物(2.96g,92%产率)。$C_{49}H_{67}N_7O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:866.52;实验值:866.6

[3641] 步骤4:((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3642] 在0℃下向500mL圆底烧瓶中添加(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(2.9g,3.348mmol)、DCM(200mL)和DIPEA(8.65g,66.960mmol)。在0℃下经5min向上述混合物中分多次添加HOBt(2.26g,16.740mmol)、EDCI(6.42g,33.480mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。用H_2O(3×200mL)洗涤所得混合物。用EtOAc(3×20mL)萃取水层。在减压下浓缩所得混合物。通过硅胶柱色谱法(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(1.2g,42%产率)。$C_{49}H_{65}N_7O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:848.51;实验值:847.6

[3643] 步骤5:(6³S,4S)-4-氨基-1¹-乙基-1²-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3644] 在0℃下向40mL小瓶中添加((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(400mg,0.472mmol)、DCM(8mL)和TFA(4mL)。将所得混合物在0℃下搅拌3h。在减压下浓缩所得混合物,得到呈固体的产物(300mg,85%产率)。$C_{44}H_{57}N_7O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:747.4;实验值:748.4中间体F19:(2²S,6³S,4S)-4-氨基-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3645] 

[3646] 步骤1:(S)-1-((S)-3-((S)-1-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)哌啶-3-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3647] 在氮气气氛下在室温下向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(13g,20.778mmol)和(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((S)-吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(10.82g,27.011mmol)于二噁烷(130mL)中的搅拌溶液中添加氯(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(1.61g,2.078mmol)、RuPhos(1.94g,4.156mmol)和Cs_2CO_3(13.54g,41.556mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌3h。用H_2O(300mL)稀释所得混合物并用EtOAc(3×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(8% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(18.8g,95%产率)。$C_{52}H_{78}N_8O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:945.58;实验值:945.5

[3648] 步骤2:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((S)-4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3649] 在0℃下向(S)-1-((S)-3-((S)-1-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)哌啶-3-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(18.8g,19.890mmol)于THF(85mL)和H_2O(85mL)中的搅拌溶液中添加LiOH·H_2O(4.17g,99.450mmol)。将所得混合物在室温下搅拌,然后用H_2O(300mL)稀释。用MTBE(3×100mL)洗涤所得混合物,并用DCM(3×200mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(11.2g,粗制物)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{48}H_{72}N_8O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:889.56;实验值:889.5

[3650] 步骤3:((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡

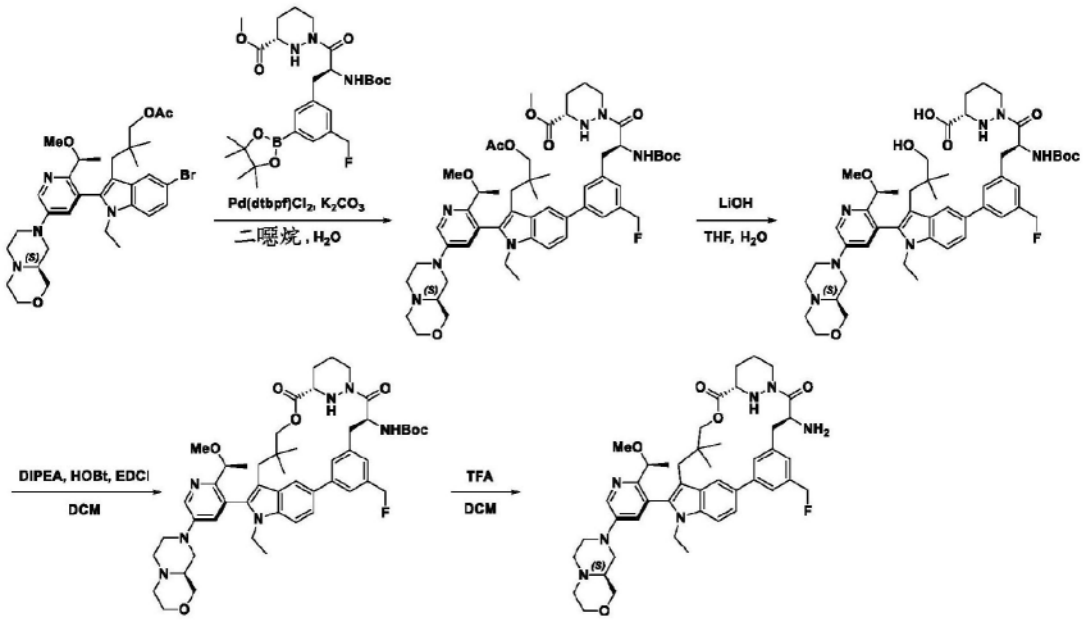
啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3651] 在氮气气氛下在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((S)-4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(5.57g,6.264mmol)和DIPEA(64.77g,501.120mmol)于DMF(557mL)中的搅拌溶液中添加HOBt(33.86g,250.560mmol)和EDCI(72.05g,375.840mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。用H_2O(1L)稀释所得混合物。用EtOAc(3×1L)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(5×1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(10%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(4g,73%产率)。$C_{48}H_{70}N_8O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:871.54;实验值:871.6

[3652] 步骤4:(2^2S,6^3S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3653] 在0℃下向(((2^2S,6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(750mg,0.861mmol)于DCM(5mL)中的搅拌混合物中滴加HCl(4M于二噁烷中)(5mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h,然后在减压下浓缩。此产生呈固体的产物(830mg,粗制物)。$C_{43}H_{62}N_8O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:771.49;实验值:771.7

[3654] 中间体F20:(6^3S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3655] 

[3656] 步骤1:(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-

((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3657] 在氮气气氛下在室温下向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(700mg,1.115mmol)、K_3PO_4(592mg,2.788mmol)和(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-(氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(1.225g,2.230mmol)于甲苯(6mL)、二噁烷(4mL)和H_2O(2mL)中的溶液中添加Pd(dtbpf)Cl_2(73mg,0.112mmol)。将所得混合物在70℃下搅拌2h。在减压下浓缩所述混合物,用H_2O(200mL)稀释,并用(DCM:MeOH 10%)(4×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(1.062g,98%产率)。$C_{53}H_{72}FN_7O_9$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:970.55;实验值:970.4

[3658] 步骤2:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3659] 在0℃下向(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(1g,1.031mmol)于THF(5mL)和H_2O(5mL)中的溶液中添加LiOH(0.12g,5.155mmol)。将所得混合物搅拌过夜。利用0.5N HCl(水溶液)将混合物调整至pH 7。用10%MeOH/DCM(4×100mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(5×20mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(810mg,86%产率)。$C_{50}H_{68}FN_7O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:914.52;实验值:914.4

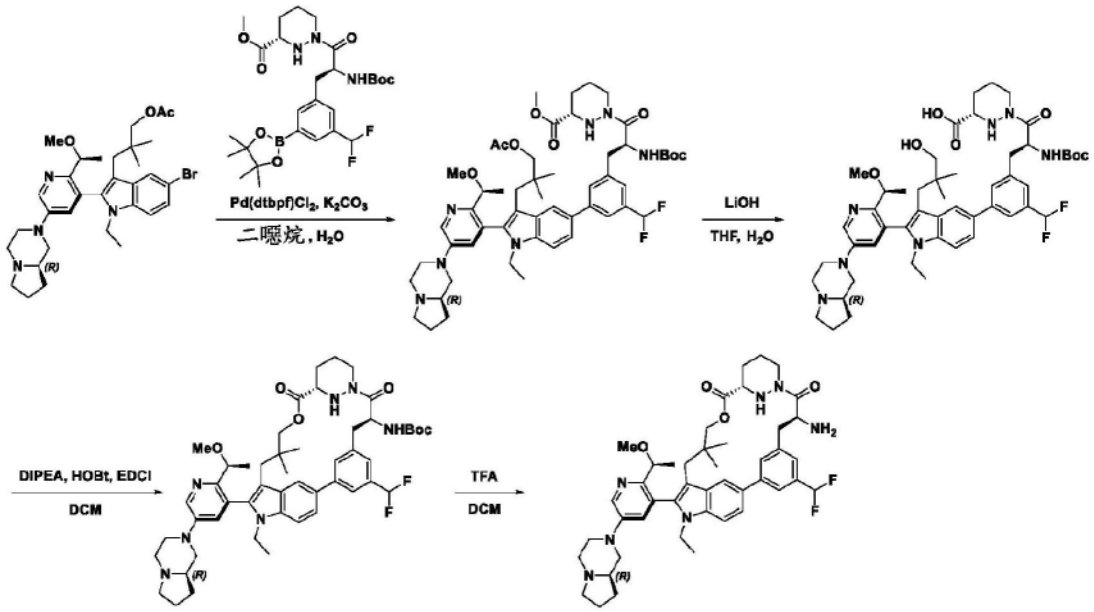
[3660] 步骤3:((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-16-(氟甲基)-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3661] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(620mg,0.678mmol)和DIPEA(3068mg,23.730mmol)于DCM(60mL)中的溶液中添加EDCI(3640.55mg,18.984mmol)和HOBt(458mg,3.390mmol)。将所得混合物搅拌过夜。用盐水(5×20mL)洗涤所述混合物,并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过反相色谱法(0→100% MeCN/H_2O,0.1%NH_4HCO_3)纯化残余物,得到呈固体的产物(420mg,69%产率)。$C_{50}H_{66}FN_7O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:896.51;实验值:896.7

[3662] 步骤4:(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3663] 在0℃下向((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-16-(氟甲基)-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(420mg,0.468mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(2.5mL)。将所得混合物在0℃下搅拌1h。在减压下浓缩所述混合物,并且利用饱和$NaHCO_3$水溶液酸化至pH 7。用10% MeOH/DCM(4×100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(400mg,95%产率)。$C_{45}H_{58}FN_7O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:796.46;实验值:796.2中间体F21:(6^{3}S,4S)-4-氨基-25-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3664]



[3665] 步骤1:(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(二氟甲基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3666] 在氩气气氛下向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(2g,3.270mmol)、(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(2.78g,4.905mmol)、K_3PO_4(2.08g,9.810mmol)和Pd(DtBPF)Cl_2(0.43g,0.654mmol)的搅拌溶液中添加二噁烷(50mL)和H_2O(10mL)。将所得混合物在70℃下搅拌2h。使混合物冷却至室温,通过添加冷H_2O(30mL)淬灭并用EtOAc(100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(20%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈油状物的产物(1.70g,53%产率)。$C_{53}H_{71}F_2N_7O_8$的LCMS(ESI)[M+H]计算值:972.54;实验值:973.1

[3667] 步骤2:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-2-

(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3668] 在0℃下向100mL圆底烧瓶中添加(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(二氟甲基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(1.30g,1.316mmol)、LiOH·H_2O(0.33g,7.896mmol)、H_2O(15mL)和THF(15mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h。过滤反应混合物,将滤液在减压下浓缩。在0℃下利用1M HCl将混合物调整至pH 7至8。用EtOAc(3×50mL)萃取混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(20% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(0.96g,78%产率)。$C_{50}H_{67}F_2N_7O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:916.51;实验值:916.5

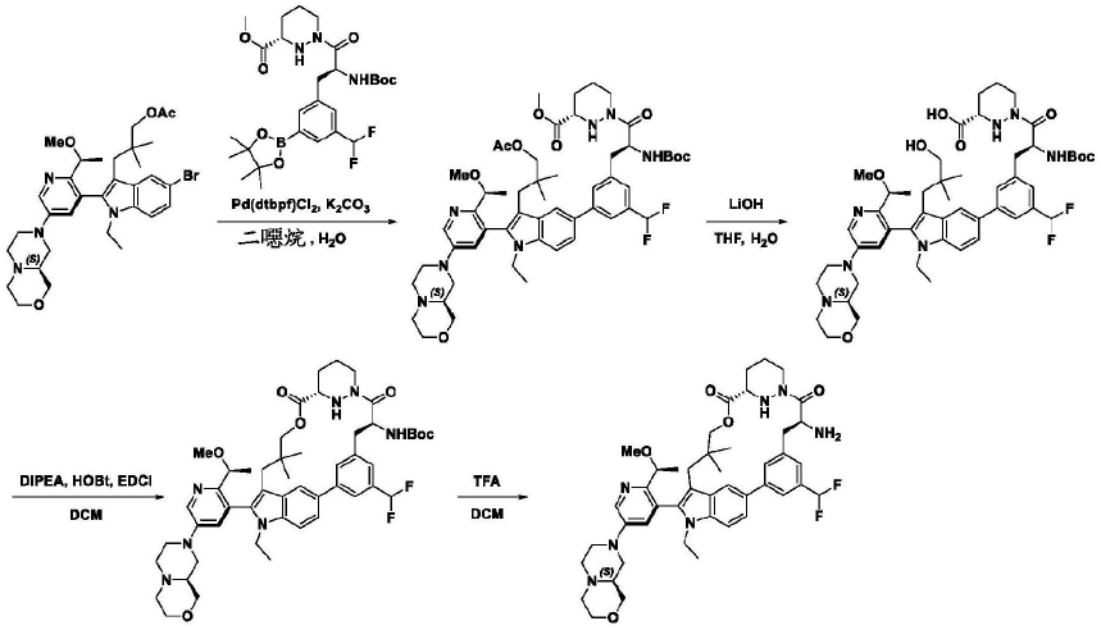
[3669] 步骤3:((6^{3}S,4S)-25-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3670] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(1.2g,1.310mmol)和DIPEA(5.93g,45.850mmol)于DCM(130mL)中的溶液中添加HOBt(0.88g,6.550mmol)和EDCl(7.03g,36.680mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌1h。用DCM(3×20mL)萃取混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×20mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(16% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(0.915g,78%产率)。$C_{50}H_{65}F_2N_7O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:898.50;实验值:898.1

[3671] 步骤4:(6^{3}S,4S)-4-氨基-25-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3672] 在0℃下向((6^{3}S,4S)-25-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(900mg,1.002mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(5mL)。将最终反应混合物在氮气气氛下在室温下搅拌1h。然后通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)淬灭混合物,并用EtOAc(100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×30mL)洗涤,并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(586mg,粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{45}H_{57}F_2N_7O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:798.45;实验值:798.2

[3673] 中间体F22:(6^{3}S,4S)-4-氨基-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3674] 

[3675] 步骤1:(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(二氟甲基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3676] 在氩气气氛下在室温下向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(1.00g,1.593mmol)、(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(1.36g,2.389mmol)、K_3PO_4(1.01g,4.779mmol)和Pd(dtbpf)Cl_2(207.69mg,0.319mmol)的搅拌溶液中滴加二噁烷(10mL)和H_2O(2mL)。将所得混合物在70℃下搅拌3h。然后使混合物冷却至室温,通过添加冷H_2O(30mL)淬灭,并用EtOAc(100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×50mL)洗涤,并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(16% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(1.30g,83%产率)。$C_{53}H_{71}F_2N_7O_9$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:988.54;实验值:988.6

[3677] 步骤2:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3678] 向100mL圆底烧瓶中添加(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(二氟甲基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(1.30g,1.316mmol)于THF(10mL)中的溶液,接着在0℃下添加LiOH•H_2O(0.33g,7.896mmol)于H_2O(10mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在0℃下利用0.5M HCl将混合物酸化至pH 7至8。用15%MeOH/DCM(3×50mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(15% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(1.20g,粗制物)。

$C_{50}H_{67}F_2N_7O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:932.51;实验值:932.6

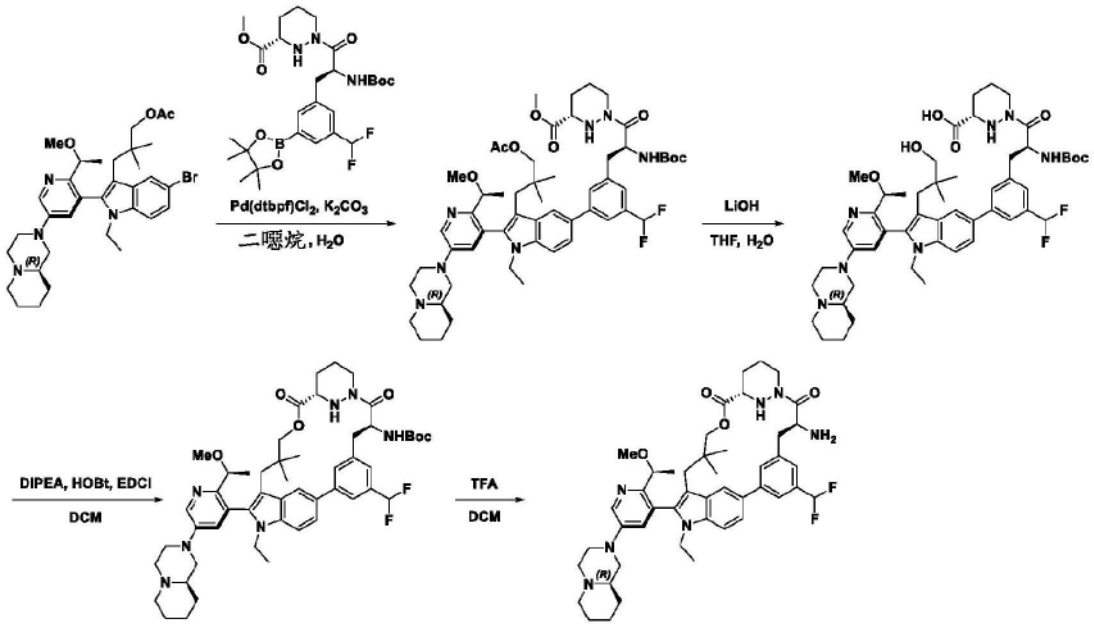
[3679] 步骤3:((6³S,4S)-2⁵-(二氟甲基)-1¹-乙基-1²-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3680] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(1.40g,1.502mmol)和DIPEA(6.79g,52.570mmol)于DCM(140mL)中的溶液中添加HOBt(1.01g,7.510mmol)和EDCl(8.06g,42.056mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌过夜。用DCM萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×20mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(579mg,42%产率)。$C_{50}H_{65}F_2N_7O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:914.50;实验值:914.5

[3681] 步骤4:(6³S,4S)-4-氨基-2⁵-(二氟甲基)-1¹-乙基-1²-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3682] 在0℃下向((6³S,4S)-2⁵-(二氟甲基)-1¹-乙基-1²-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(579.0mg,0.633mmol)于DCM(6mL)中的溶液中添加TFA(3mL)。将反应混合物在0℃下搅拌1h。然后在减压下浓缩所述混合物并通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$水溶液调整至pH 8,并用100mL(10% MeOH/DCM)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的粗产物(500mg,粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{45}H_{57}F_2N_7O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:814.45;实验值:814.8

[3683] 中间体F23:(6³S,4S)-4-氨基-2⁵-(二氟甲基)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3684] 

[3685] 步骤1:(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(二氟甲基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3686] 在氩气气氛下向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(1.50g,2.397mmol)、(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(2.04g,3.595mmol)、K_3PO_4(1.53g,7.191mmol)和Pd(DtBPF)Cl_2(0.31g,0.479mmol)的搅拌溶液中添加二噁烷(20mL)和H_2O(4mL)。将所得混合物在70℃下搅拌2h。使混合物冷却至室温,通过添加冷H_2O(30mL)淬灭并用EtOAc(100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(20%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈油状物的产物(1.20g,51%产率)。$C_{54}H_{73}F_2N_7O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:986.56;实验值:986.5

[3687] 步骤2:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3688] 在0℃下向100mL圆底烧瓶中添加(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(二氟甲基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(1.20g,1.217mmol)、LiOH·H_2O(0.31g,7.302mmol)、H_2O(15mL)和THF(15mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h。过滤反应混合物,将滤液在减压下浓缩。在0℃下利用1M HCl将混合物调整至pH 7至8,并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(20%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(0.98g,粗制物)。$C_{51}H_{69}F_2N_7O_7$的LCMS(ESI)

m/z[M+H]计算值:930.53;实验值:930.3

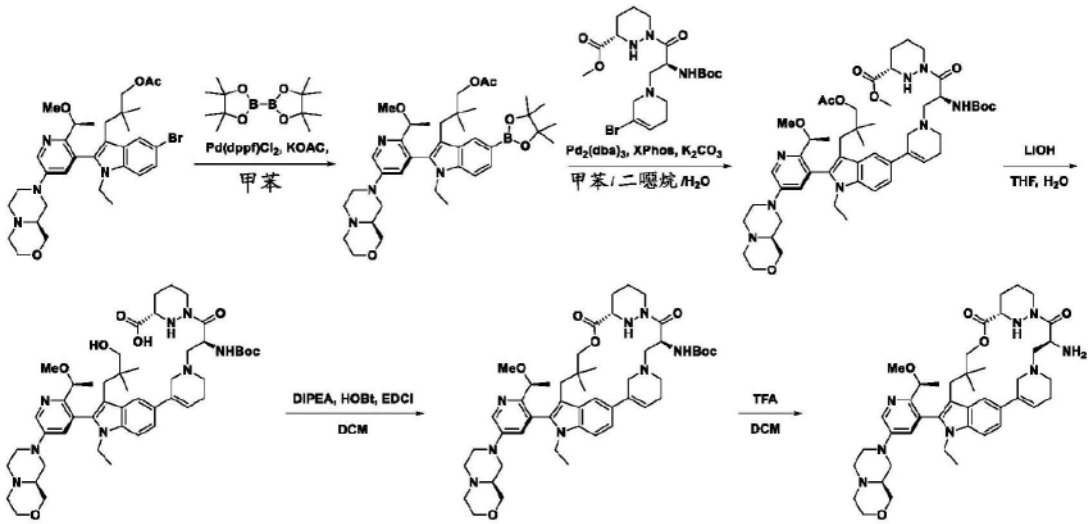
[3689] 步骤3:((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3690] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(980mg,1.054mmol)和DIPEA(4.09g,31.620mmol)于DCM(200mL)中的溶液中添加HOBt(711.82mg,5.270mmol)和EDCl(5.05g,26.350mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌1h。用DCM(3×20mL)萃取混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(14% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(869mg,90%产率)。$C_{51}H_{67}F_2N_7O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:912.52;实验值:912.6

[3691] 步骤4:(6^{3}S,4S)-4-氨基-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3692] 在0℃下向((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(869mg,0.953mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(5mL)。将最终反应混合物在氮气气氛下在室温下搅拌1h。通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)淬灭混合物,并用EtOAC(100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。呈固体的粗产物(706mg,粗制物)不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{46}H_{59}F_2N_7O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:812.47;实验值:812.4

[3693] 中间体F24:(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-12-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3694] 

[3695] 步骤1:乙酸3-(1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3696] 向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(2.16g,3.45mmol)于甲苯(40mL)中的搅拌溶液中添加KOAc(0.78g,7.967mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼烷(1.314g,5.175mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.23g,0.319mmol,0)。将所得混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌2h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×100mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×40mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(2% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(2g,86%产率)。$C_{38}H_{55}BN_4O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:675.43;实验值:675.5

[3697] 步骤2:(S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3698] 向乙酸3-(1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(2g,2.964mmol)和(S)-1-((S)-3-(5-溴-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(2.25g,4.742mmol)于甲苯(12.5mL)、二噁烷(8.3mL)和H_2O(4.1mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(1.02g,7.410mmol)、X-Phos(0.57g,1.186mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.81g,0.889mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在70℃下搅拌2h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×100mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(2%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(1.7g,55%产率)。$C_{51}H_{74}N_8O_9$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:943.57;实验值:943.7

[3699] 步骤3:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-

二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3700] 在0℃下向(S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(1.7g,1.802mmol)于THF(9mL)和H_2O(9mL)中的搅拌溶液中添加LiOH(0.19g,8.109mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌2h。利用浓HCl将混合物酸化至pH 6。然后用DCM(3×50mL)萃取混合物,并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的粗产物(1.2g,67%产率),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{48}H_{70}N_8O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:887.54;实验值:887.6

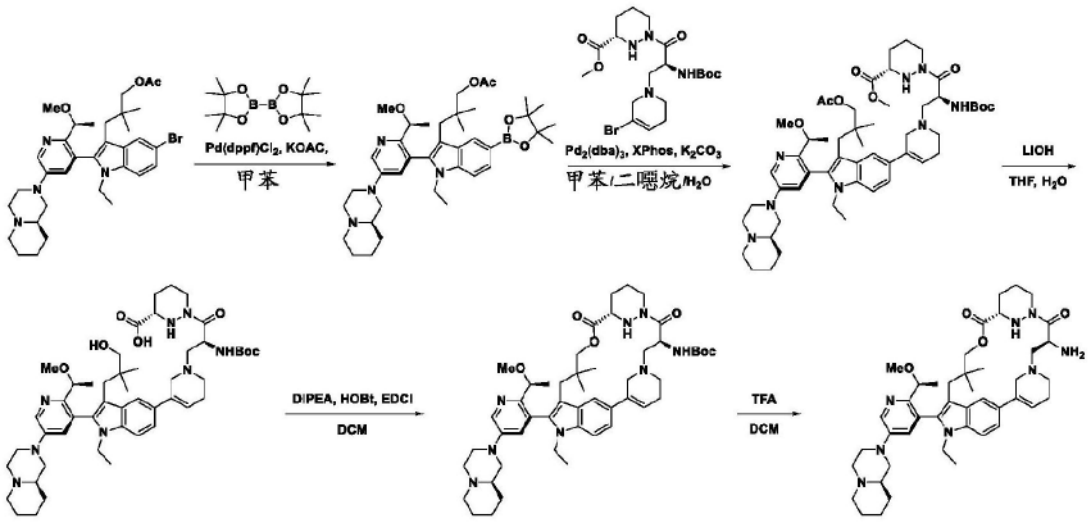
[3701] 步骤4:((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3702] 在氮气气氛下在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(1.2g,1.353mmol)和HOBt(0.91g,6.765mmol)于DCM(120mL)中的搅拌溶液中滴加EDC·HCl(7.26g,37.884mmol)和DIPEA(6.12g,47.355mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌2h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(3% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(880mg,67%产率)。$C_{48}H_{68}N_8O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:869.53;实验值:869.4

[3703] 步骤5:(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-12-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3704] 在0℃下向((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(880mg,1.013mmol)于DCM(8mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(8mL)。将所得混合物在0℃下搅拌1h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×50mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的粗产物(720mg,83%产率),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{43}H_{60}N_8O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:769.48;实验值:769.6

[3705] 中间体F25:(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3706] 

[3707] 步骤1:乙酸3-(1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3708] 向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(1g,1.598mmol)和B_2Pin_2(0.81g,3.196mmol)于甲苯(20mL)中的搅拌溶液中添加KOAc(0.39g,3.995mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.12g,0.16mmol)。将混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌2h。然后利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×40mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×40mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(2% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(0.9g,83%产率)。$C_{39}H_{57}BN_4O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:673.45;实验值:673.6

[3709] 步骤2:(S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3710] 向乙酸3-(1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(0.9g,1.338mmol)、(3S)-1-[(2S)-3-(3-溴-5,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(1.02g,2.141mmol)、K_2CO_3(0.46g,3.345mmol)和X-Phos(0.26g,0.535mmol)于甲苯(13.5mL)、二噁烷(90mL)和H_2O(4.5mL)中的搅拌溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(0.37g,0.401mmol)。将混合物在氮气气氛下在70℃下搅拌2h。然后利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×100mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(2%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(1.1g,87%产率)。$C_{52}H_{76}N_8O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:941.59;实验值:941.8

[3711] 步骤3:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3712] 在氮气气氛下在0℃下向(S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(1.1g,1.169mmol)于THF(8mL)中的搅拌溶液中滴加LiOH(0.14g,5.845mmol)于H_2O(8mL)中的溶液。将反应混合物搅拌16h。然后利用浓HCl使混合物酸化至pH 6。用DCM(3×50mL)萃取所得混合物,并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(1.0g,96%产率),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{49}H_{72}N_8O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:885.56;实验值:885.5

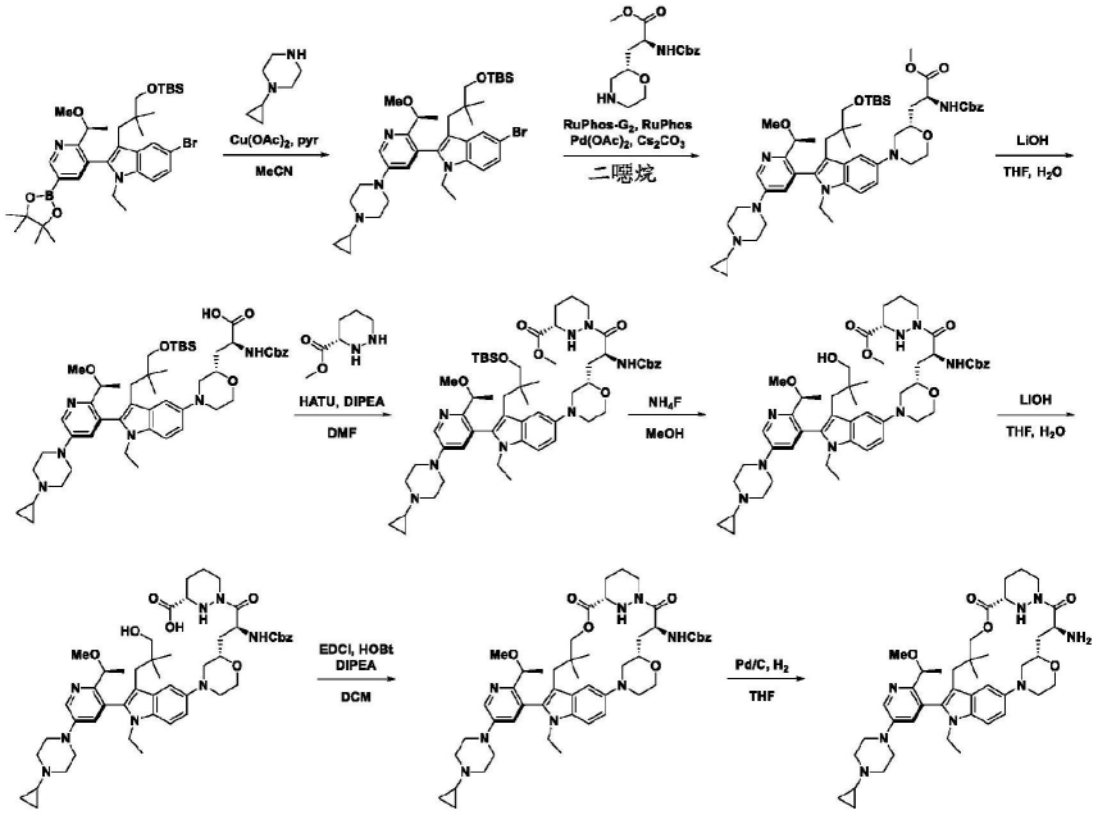
[3713] 步骤4:((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3714] 在氮气气氛下在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(1.0g,1.13mmol)和HOBt(0.76g,5.65mmol)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中滴加EDC·HCl(6.06g,31.64mmol)和DIPEA(5.11g,39.55mmol)。将反应混合物搅拌16h。然后利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×100mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(3% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(650mg,66%产率)。$C_{49}H_{70}N_8O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:867.55;实验值:867.5

[3715] 步骤5:(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3716] 在氮气气氛下在0℃下向((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(300mg,0.346mmol)于DCM(3mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(3mL)。将所得混合物在0℃下搅拌1h。然后利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×50mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(260mg,98%产率),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{44}H_{62}N_8O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:767.50;实验值:767.2

[3717] 中间体F26:(2^{2}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1^1-乙基-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3718] 

[3719] 步骤1:(S)-5-溴-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1H-吲哚的合成

[3720] 向(S)-5-溴-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚(20g,29.2mmol)于MeCN(100mL)中的溶液中添加1-环丙基哌嗪(5.53g,43.8mmol)、吡啶(6.93g,87.6mmol)和$Cu(OAc)_2$(10.61g,58.4mmol),接着添加4 Å MS(20g)。将反应物在O_2下在60℃下搅拌16h。然后过滤混合物并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(EtOAc/石油醚2:1,然后EtOAc/MeOH 10:1)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(6g,30%产率)。$C_{36}H_{55}BrN_4O_2Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:683.34;实验值:683.3。

[3721] 步骤2:(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酸甲基酯的合成

[3722] 向(S)-5-溴-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1H-吲哚(4g,5.8mmol)于二噁烷(40mL)中的溶液中添加(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-吗啉-2-基)丙酸甲基酯(2.8g,8.7mmol)、RuPhos(0.81g,1.7mmol)、Cs_2CO_3(5.67g,17.4mmol)、Ruphos Pd G2(0.45g,0.6mmol)和$Pd(OAc)_2$(0.13g,0.6mmol)。将反应物在N_2下在105℃下搅拌4h。将混合物在减压下浓缩并通过柱色谱法(碱性Al_2O_3,EtOAc/石油醚1:1)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(2g,38%产率)。$C_{52}H_{76}N_6O_7Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:925.56;实验值:925.5。

[3723] 步骤3:(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅

烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酸的合成

[3724] 在0℃下向(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酸甲基酯(2g,2.2mmol)于THF(20mL)和H_2O(6mL)中的溶液中添加LiOH(0.26g.11mmol)。将反应物在室温下搅拌3h。利用1N HCl将混合物调整至pH 6,并用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的(1.8g粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{51}H_{74}N_6O_7Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:911.55;实验值:911.5。

[3725] 步骤4:(S)-1-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3726] 在0℃下向(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酸(1.8g,2.0mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加(3S)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(0.43g,3mmol)和DIPEA(1.3g,10mmol)于DMF(5mL)中的溶液,接着添加HATU(0.91g,2.4mmol)。将反应物在0℃下搅拌2h。用EtOAc(40mL)稀释混合物并用H_2O(30mL)淬灭。将有机层用H_2O(2×30mL)和盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过正相柱色谱法(EtOAc/MeOH 20:1)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(1.8g,85%产率)。$C_{57}H_{84}N_8O_8Si$的LCMS(ESI)m/z[M/2+H]计算值:519.32;实验值:519.4。

[3727] 步骤5:(S)-1-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3728] 向(S)-1-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(1.8g,1.7mmol)于MeOH(20mL)中的溶液中添加NH_4F(2.52g,67.9mmol)。将反应物在80℃下搅拌16h。在减压下浓缩混合物,并用DCM(30mL)稀释残余物。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物(1.7g粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{51}H_{70}N_8O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:923.54;实验值:923.4。

[3729] 步骤6:(S)-1-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3730] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(1.8g,1.9mmol)于THF(20mL)和H_2O(5mL)中的溶液中添加LiOH(0.23g,9.5mmol)。将反应物在室温下搅拌3h。利用1N HCl

将混合物调整至pH约7。将所得溶液在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物(1.8g粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{50}H_{68}N_8O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:909.53;实验值:909.5。

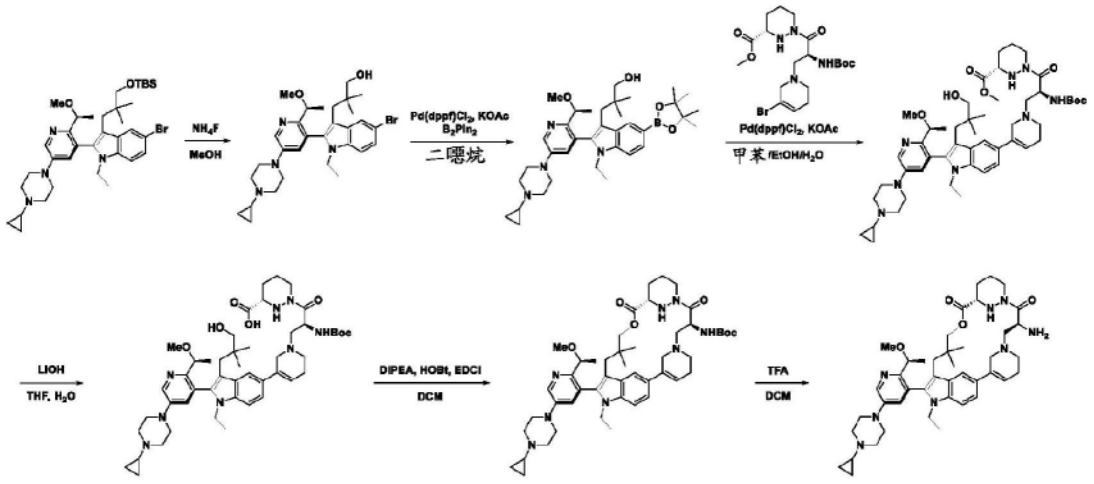
[3731] 步骤7:((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸苄基酯的合成

[3732] 向(S)-1-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(1.6g,1.8mmol)于DCM(160mL)中的溶液中添加DIPEA(6.98g,54mmol)、HOBt(2.43g,18mmol)和EDCI(10.4g,54mmol)。将反应物在30℃下搅拌16h。在减压下浓缩混合物,用EtOAc(50mL)稀释残余物。将有机层用H_2O(2×40mL)和盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过正相柱色谱法(EtOAc/MeOH 10:1)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(0.8g,50%产率)。$C_{50}H_{66}N_8O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:891.52;实验值:891.6。

[3733] 步骤8:(2²S,6³S,4S)-4-氨基-1²-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-10,10-二甲基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3734] 向((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸苄基酯(700mg,0.79mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加10%Pd/C(350mg)。将反应物在H_2(1atm)下搅拌6h。过滤混合物并在减压下浓缩。通过正相柱色谱法(EtOAc(1% NH_3H_2O)/MeOH(1%NH_3H_2O)10:1)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(420mg,71%产率)。$C_{42}H_{60}N_8O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:757.48;实验值:757.5。

[3735] 中间体F27:(6³S,4S)-4-氨基-1²-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-10,10-二甲基-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-十氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3736] 

[3737] 步骤1:(S)-3-(5-溴-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-

基)-1-乙基-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇的合成

[3738] 将(S)-5-溴-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1H-吲哚(3g,4mmol)和NH_4F(6.5g,176mmol,40当量)于MeOH(30mL)中的溶液在80℃下搅拌16h。用EtOAc(50mL)稀释反应混合物并用H_2O(2×50mL)洗涤。将有机相在减压下浓缩,得到(4.2g,95%产率),其呈固体。$C_{30}H_{41}BrN_4O_2$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:569.25;实验值:569.3。

[3739] 步骤2:(S)-3-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇的合成

[3740] 向(S)-3-(5-溴-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(3g,5.3mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(1.5g,5.8mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的溶液中添加KOAc(1g,10.5mmol),接着在N_2气氛下添加Pd(dppf)Cl_2·DCM(860mg,1.1mmol)。将所得混合物在85℃下搅拌6小时。在压力下浓缩所述混合物,得到残余物。通过正相柱色谱法(EtOAc/石油醚5:1)纯化残余物,得到呈油状物的所需产物(2g,61%产率)。$C_{36}H_{53}BN_4O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:617.43;实验值:617.3。

[3741] 步骤3:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3742] 向(S)-3-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(1.7g,2.8mmol)和(S)-1-((S)-3-(5-溴-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(1.4g,3mmol)于甲苯(20mL)、EtOH(4mL)和H_2O(1mL)中的溶液中添加K_2CO_3(1.2g,8.4mmol),接着在N_2气氛下添加Pd(dppf)Cl_2·DCM(230mg,0.28mmol)。将所得混合物在N_2气氛下在85℃下搅拌6小时。在减压下浓缩所述混合物,得到残余物。通过正相柱色谱法(EtOAc/石油醚5:1)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(1g,40%产率)。$C_{49}H_{72}N_8O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:885.56;实验值:885.5。

[3743] 步骤4:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3744] 向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(900mg,1mmol)于THF(4mL)中的溶液中添加氢氧化锂(260mg,6.1mmol)于H_2O(1mL)中的溶液。将所得混合物搅拌3小时。在0℃下用1N HCl将反应混合物处理成pH至4。用DCM(2×20mL)萃取混合物,并且将有机层用盐水洗涤。将溶液在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物(1.0g),其直接用于下一步骤中。$C_{48}H_{70}N_8O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:871.55;实验值:871.5。

[3745] 步骤5:((6^{3}S,4S)-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1^1-乙基-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧

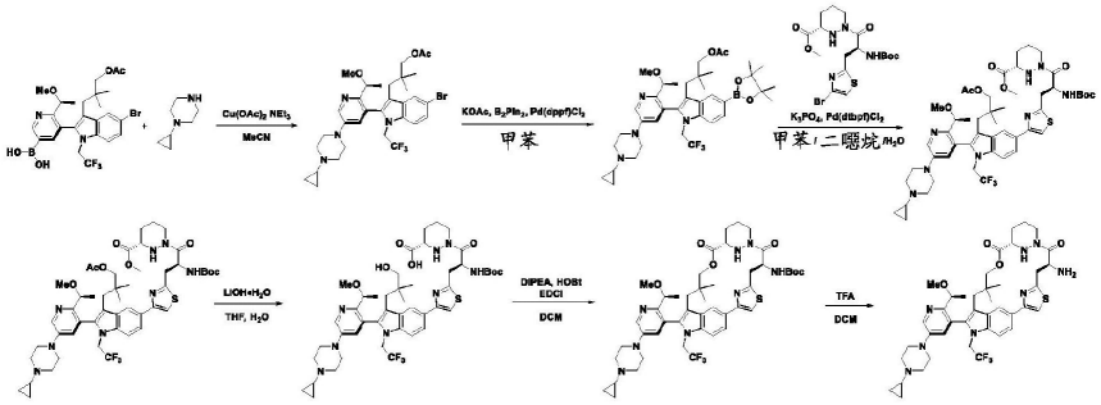
杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3746] 向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(900mg,1mmol)和DIPEA(4g,30mmol)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中添加EDCI(5.9g,30mmol)和HOBt(1.4g,10mmol)。将所得混合物在氩气气氛下在35℃下搅拌16小时。在减压下浓缩所得混合物并通过正相柱色谱法(石油醚/EtOAc/$NH_3 \cdot H_2O$(1:5:0.05)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(450mg,53%产率)。$C_{48}H_{68}N_8O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:853.54;实验值:853.4。

[3747] 步骤6:(6^3S,4S)-4-氨基-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1^1-乙基-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3748] 向((6^3S,4S)-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1^1-乙基-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(230mg,0.024mmol)于DCM(1.5mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL)。将溶液搅拌1h并且然后在减压下浓缩,得到所需产物(280mg)。$C_{43}H_{60}N_8O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:753.48;实验值:753.5。

[3749] 中间体F28:(6^3S,4S,Z)-4-氨基-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3750] 

[3751] 步骤1:(S)-乙酸3-(5-溴-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3752] 在氧气气氛下向(S)-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸(40g,61.514mmol)和NEt_3(12.45g,123.028mmol)于MeCN(1000mL)中的搅拌溶液中分多次添加4 ÅMS(8g)和1-环丙基哌嗪(38.82g,307.570mmol)。将所得混合物在氧气气氛下在室温下搅拌1h。向上述混合物中添加$Cu(OAc)_2$(22.35g,123.028mmol),并且然后将容器抽真空,用氧气回填,并且然后在室温下搅拌过夜。过滤所得混合物并在减压下浓缩。用EtOAc(300mL)稀释残余物,并且将有机层用$NH_3 \cdot H_2O$(4×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(23.7g,56%产率)。$C_{32}H_{40}BrF_3N_4O_3$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值665.23;实验值:666.0。

[3753] 步骤2:(S)-乙酸3-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3754] 向(S)-乙酸3-(5-溴-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(26g,39.063mmol)和KOAc(13.42g,136.721mmol)于二噁烷(260mL)中的溶液中添加B_2Pin_2(37.7g,148.4mmol)和Pd(dppf)Cl_2(2.86g,3.906mmol)。将所得混合物抽真空并用氩气回填,然后在90℃下搅拌3h。过滤所得混合物,用EtOAc(2×200mL)洗涤滤饼,并且将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(80% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(17g,61%产率)。$C_{38}H_{52}BF_3N_4O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值713.41;实验值:713.3。

[3755] 步骤3:(S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3756] 在氩气气氛下向(S)-乙酸3-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(17g,23.854mmol)、(S)-1-((S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(13.66g,28.625mmol)和K_3PO_4(12.66g,59.635mmol)于甲苯(170mL)、二噁烷(57mL)和H_2O(57mL)中的溶液中分多次添加1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(1.55g,2.385mmol)。向混合物中添加。将所得混合物在70℃下搅拌2h。过滤所述混合物,用EtOAc(3×100mL)洗涤滤饼。用EtOAc(3×200mL)萃取水层,并且将合并的有机层用盐水(2×200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(3% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(20.4g,87%产率)。$C_{49}H_{65}F_3N_8O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值983.47;实验值:983.6。

[3757] 步骤4:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3758] 在0℃下向(S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(20g,20.343mmol)于THF(200mL)中的溶液中添加LiOH(2.56g,61.029mmol)于H_2O(61mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后利用1N HCl(水溶液)将混合物酸化至pH 6,并且然后用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物(18.8g),其不经纯化即直接用于下一步骤中。$C_{46}H_{61}F_3N_8O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值927.44;实验值:927.3。

[3759] 步骤5:($(6^3S,4S,Z)$-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

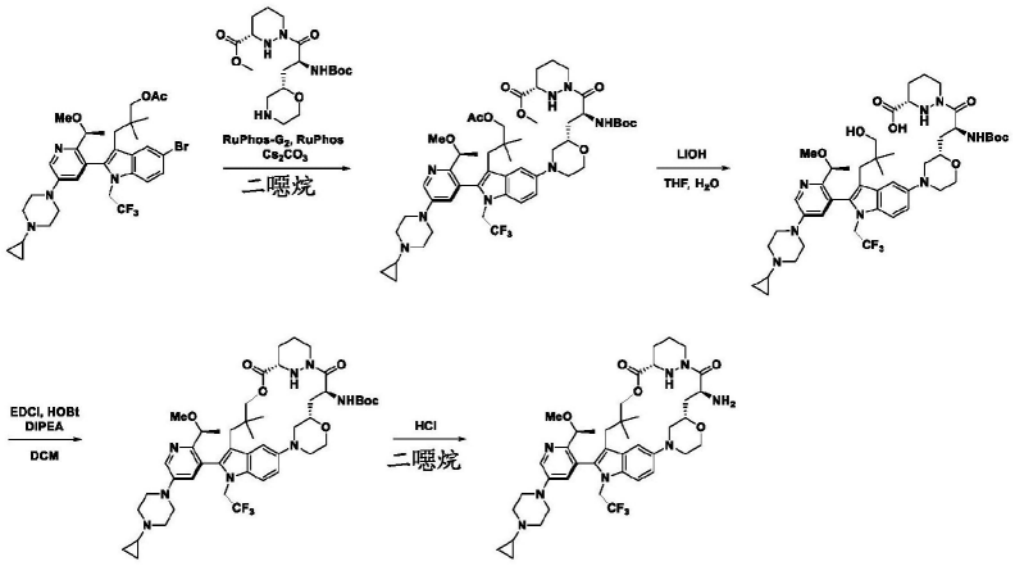
[3760] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟

乙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(15g,16.179mmol)、DIPEA(112.73mL,647.160mmol)和HOBt(43.72g,323.580mmol)于DCM(768mL)中的溶液中添加EDCI(93.05g,485.370mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过添加冷H_2O(500mL)淬灭反应混合物。用EtOAc(3×500mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(2×500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(3% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(7.5g,51%产率)。$C_{46}H_{59}F_3N_8O_6S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值909.43;实验值:909.3。

[3761] 步骤6:(6^3S,4S,Z)-4-氨基-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3762] 在0℃下向((6^3S,4S,Z)-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(8.2g,9.02mmol)于DCM(80mL)中的溶液中添加TFA(40mL,538.52mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。然后将混合物在减压下浓缩,并且利用饱和$NaHCO_3$(水溶液)将残余物调整至pH 8。用EtOAc(3×300mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物(8.0g,98%产率)。$C_{41}H_{51}F_3N_8O_4S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值809.38;实验值:809.5。

[3763] 中间体F29:(2^2S,6^3S,4S)-4-氨基-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3764] 

[3765] 步骤1:(S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3766] 向3(S)-乙酸3-(5-溴-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(65.0g,97.66mmol)和(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((S)-吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯

(78.2g,0.195mol)于二噁烷(650mL)中的溶液中添加RuPhos(27.3g,58.60mmol)、RuPhos-G2-Pd(22.7g,29.30mmol)和Cs_2CO_3(95.5g,0.29mol)。将所得混合物在80℃下搅拌过夜。然后过滤反应混合物,用EtOAc(3×300mL)洗涤滤饼,并且将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的所需产物(63g,65%产率)。$C_{50}H_{71}F_3N_8O_9$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值985.54;实验值:985.8。

[3767] 步骤2:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((S)-4-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3768] 在0℃下向(S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(79g,80.19mmol)于THF(700mL)中的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(16.7g,0.398mol)于H_2O(150mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌5h。然后利用1M HCl将混合物酸化至pH 5。用DCM(3×500mL)萃取水层,并且使有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物(70g,粗制物)。$C_{47}H_{67}F_3N_8O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值929.51;实验值:929.4。

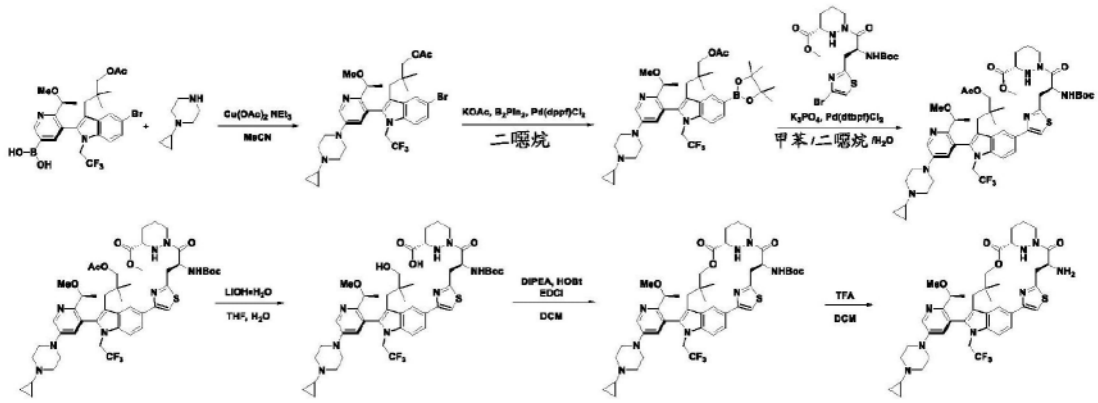
[3769] 步骤3:((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3770] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((S)-4-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(55.7g,59.95mmol)和DIPEA(208.8mL,1.199mol)于DCM(6500mL)中的溶液中添加EDCI(229.9g,1.199mol)和HOBt(40.5g,0.299mol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过添加冷H_2O(500mL)淬灭反应混合物,并用EtOAc(3×800mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(2×500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的所需产物(35.0g,64%产率)。$C_{47}H_{65}F_3N_8O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值911.50;实验值:911.3。

[3771] 步骤4:(2^{2}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3772] 在0℃下向((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(33g,36.07mmol)于DCM(180mL)中的溶液中添加于1,4-二噁烷中的HCl(180mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h,并且然后在减压下浓缩所述混合物,得到呈固体的所需产物(33g,粗制物)。$C_{42}H_{57}F_3N_8O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值811.45;实验值:811.3。

[3773] 中间体30:(6^{3}S,4S,Z)-4-氨基-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3774] 

[3775] 步骤1:(S)-乙酸3-(5-溴-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3776] 在氧气气氛下向(S)-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸(40g,61.514mmol)和NEt_3(12.45g,123.028mmol)于MeCN(1000mL)中的溶液中分多次添加4 ÅMS(8g)和1-环丙基哌嗪(38.82g,307.570mmol)。将所得混合物在氧气气氛下在室温下搅拌1h。向上述混合物中添加$Cu(OAc)_2$(22.35g,123.028mmol),并且然后将容器抽真空,用氧气回填,并且然后在室温下搅拌过夜。过滤所得混合物并在减压下浓缩。用EtOAc(300mL)稀释残余物,并且将有机层用$NH_3 \cdot H_2O$(4×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(23.7g,56%产率)。$C_{32}H_{40}BrF_3N_4O_3$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值665.23;实验值:666.0。

[3777] 步骤2:(S)-乙酸3-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3778] 向(S)-乙酸3-(5-溴-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(26g,39.063mmol)和KOAc(13.42g,136.721mmol)于二噁烷(260mL)中的溶液中添加B_2Pin_2(37.7g,148.4mmol)和Pd(dppf)Cl_2(2.86g,3.906mmol)。将所得混合物抽真空并用氩气回填,然后在90℃下搅拌3h。过滤所得混合物,用EtOAc(2×200mL)洗涤滤饼,并且将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(80% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(17g,61%产率)。$C_{38}H_{52}BF_3N_4O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值713.41;实验值:713.3。

[3779] 步骤3:(S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3780] 在氩气气氛下向(S)-乙酸3-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(17g,23.854mmol)、(S)-1-((S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(13.66g,28.625mmol)和K_3PO_4(12.66g,59.635mmol)于甲苯(170mL)、二噁烷(57mL)和H_2O(57mL)中的溶液中分多次添加1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(1.55g,2.385mmol)。向混合物中添加。将所得混合物在

70℃下搅拌2h。过滤所述混合物,用EtOAc(3×100mL)洗涤滤饼。用EtOAc(3×200mL)萃取水层,并且将合并的有机层用盐水(2×200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(3% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(20.4g,87%产率)。$C_{49}H_{65}F_3N_8O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值983.47;实验值:983.6。

[3781] 步骤4:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3782] 在0℃下向(S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(20g,20.343mmol)于THF(200mL)中的溶液中添加LiOH(2.56g,61.029mmol)于H_2O(61mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后利用1N HCl(水溶液)将混合物酸化至pH 6,并且然后用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物(18.8g),其不经纯化即直接用于下一步骤中。$C_{46}H_{61}F_3N_8O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值927.44;实验值:927.3。

[3783] 步骤5:((6^{3}S,4S,Z)-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3784] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(15g,16.179mmol)、DIPEA(112.73mL,647.160mmol)和HOBt(43.72g,323.580mmol)于DCM(768mL)中的溶液中添加EDCI(93.05g,485.370mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过添加冷H_2O(500mL)淬灭反应混合物。用EtOAc(3×500mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(2×500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(3% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(7.5g,51%产率)。$C_{46}H_{59}F_3N_8O_6S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值909.43;实验值:909.3。

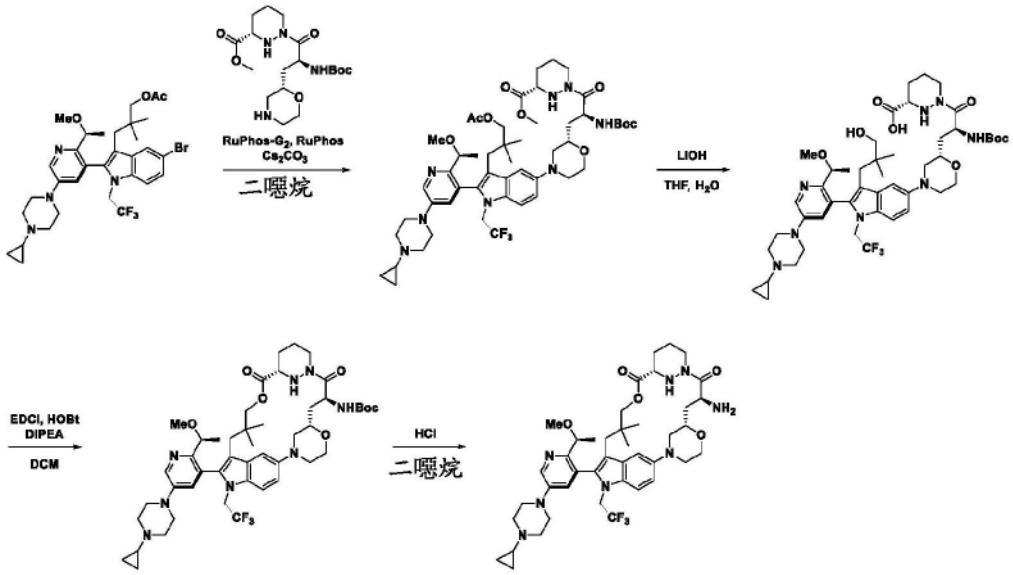
[3785] 步骤6:(6^{3}S,4S,Z)-4-氨基-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3786] 在0℃下向((6^{3}S,4S,Z)-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(8.2g,9.02mmol)于DCM(80mL)中的溶液中添加TFA(40mL,538.52mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。然后将混合物在减压下浓缩,并且利用饱和$NaHCO_3$(水溶液)将残余物调整至pH 8。用EtOAc(3×300mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物(8.0g,98%产率)。$C_{41}H_{51}F_3N_8O_4S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值809.38;实验值:809.5。

[3787] 中间体F31:(2^{2}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧

基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3788]



[3789] 步骤1:(S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3790] 向3(S)-乙酸3-(5-溴-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(65.0g,97.66mmol)和(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((S)-吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(78.2g,0.195mol)于二噁烷(650mL)中的溶液中添加RuPhos(27.3g,58.60mmol)、RuPhos-G2-Pd(22.7g,29.30mmol)和Cs_2CO_3(95.5g,0.29mol)。将所得混合物在80℃下搅拌过夜。然后过滤反应混合物,用EtOAc(3×300mL)洗涤滤饼,并且将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的所需产物(63g,65%产率)。$C_{50}H_{71}F_3N_8O_9$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值985.54;实验值:985.8。

[3791] 步骤2:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((S)-4-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3792] 在0℃下向(S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(79g,80.19mmol)于THF(700mL)中的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(16.7g,0.398mol)于H_2O(150mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌5h。然后利用1M HCl将混合物酸化至pH 5。用DCM(3×500mL)萃取水层,并且使有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物(70g,粗制物)。$C_{47}H_{67}F_3N_8O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值929.51;实验值:929.4。

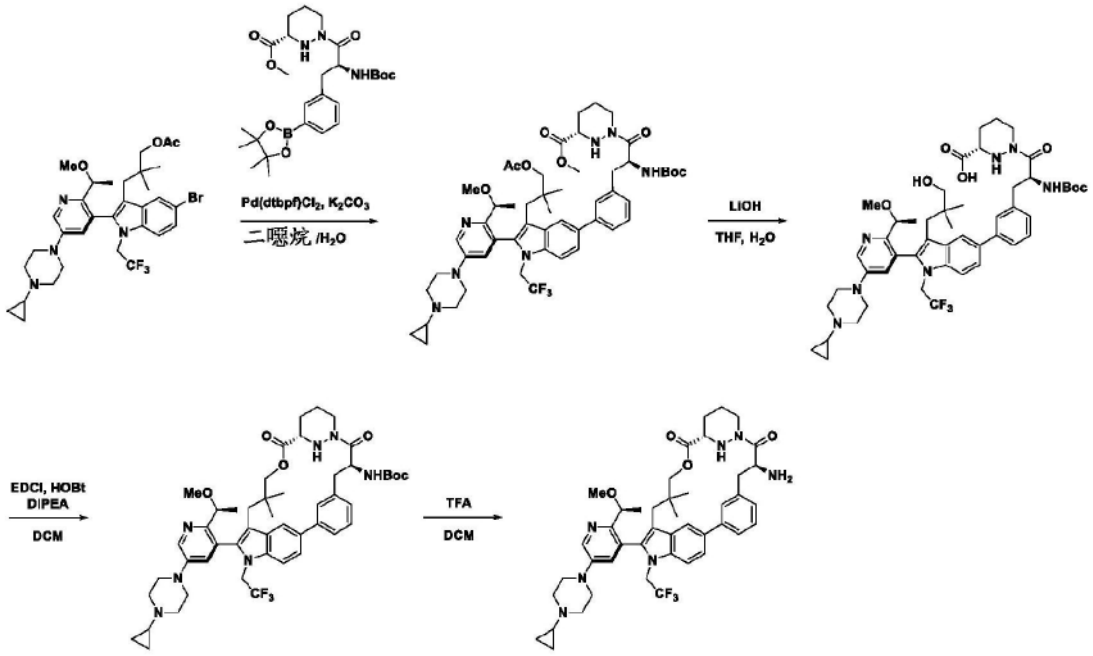
[3793] 步骤3:((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3794] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((S)-4-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(55.7g,59.95mmol)和DIPEA(208.8mL,1.199mol)于DCM(6500mL)中的溶液中添加EDCI(229.9g,1.199mol)和HOBt(40.5g,0.299mol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过添加冷H_2O(500mL)淬灭反应混合物,并用EtOAc(3×800mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(2×500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈固体的所需产物(35.0g,64%产率)。$C_{47}H_{65}F_3N_8O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值911.50;实验值:911.3。

[3795] 步骤4:(2^2S,6^3S,4S)-4-氨基-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3796] 在0℃下向((2^2S,6^3S,4S)-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(33g,36.07mmol)于DCM(180mL)中的溶液中添加于1,4-二噁烷中的HCl(180mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h,并且然后在减压下浓缩所述混合物,得到呈固体的所需产物(33g,粗制物)。$C_{42}H_{57}F_3N_8O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值811.45;实验值:811.3。

[3797] 中间体F32:(6^3S,4S)-4-氨基-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3798] 

[3799] 步骤1:(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3800] 向3(S)-乙酸3-(5-溴-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(1g,1.502mmol)、(S)-1-

((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(1.14g,2.253mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和H_2O(2mL)中的溶液中添加K_2CO_3(415.28mg,3.004mmol)和Pd(dtbpf)Cl_2(97.92mg,0.150mmol)。将所得混合物在65℃下搅拌3h。通过过滤收集沉淀固体并用DCM(30mL)洗涤。用EtOAc(3×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(2×20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(860mg,90%产率)。$C_{52}H_{68}F_3N_7O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值976.52;实验值:976.9。

[3801] 步骤2:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3802] 在0℃下向(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(6.8g,6.963mmol)于THF(68mL)中的溶液中添加LiOH·H_2O(4.096mmol)于H_2O(13.9mL)中的溶液。将所得混合物搅拌过夜,并且然后利用1M HCl酸化至pH 5。用DCM(3×50mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(2×50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物(6g,90%产率)。$C_{49}H_{64}F_3N_7O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值920.49;实验值:920.9。

[3803] 步骤3:((6^{3}S,4S)-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

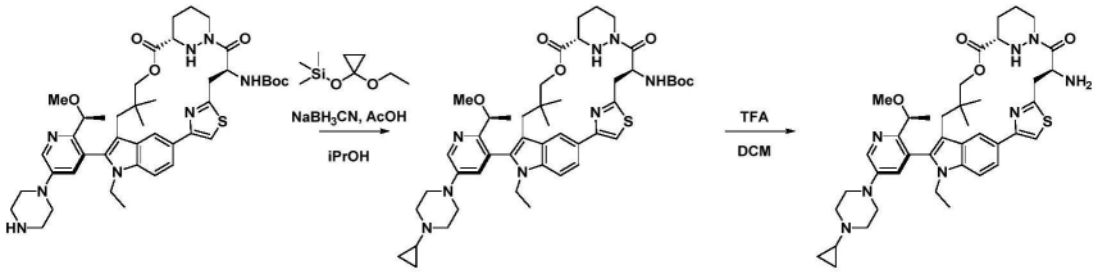
[3804] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(5g,5.434mmol)于DCM(40mL)中的溶液中添加DIPEA(28.09g,217.360mmol)和HOBt(7.34g,54.34mmol)。向混合物中添加EDCI(31.25g,163.020mmol)于DCM(10mL)中的溶液。使所得混合物升温至室温并搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,并且使残余物吸收于EtOAc(100mL)中。将有机层用盐水(2×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(3% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(4.2g,79%产率)。$C_{49}H_{62}F_3N_7O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值902.48;实验值:902.1。

[3805] 步骤4:(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3806] 在0℃下向((6^{3}S,4S)-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.8g,1.995mmol)于DCM(16mL)中的溶液中添加TFA(4mL)。将所得混合物在0℃下搅拌1h,并且然后利用饱和$NaHCO_3$(水溶液)将混合物中和至pH 7。用DCM(100mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(2×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物(1.5g,89%产率)。$C_{44}H_{54}F_3N_7O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值802.43;实验值:

802.8。

[3807] 中间体F33：(6^{3}S,4S,Z)-4-氨基-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1^1-乙基-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3808] 

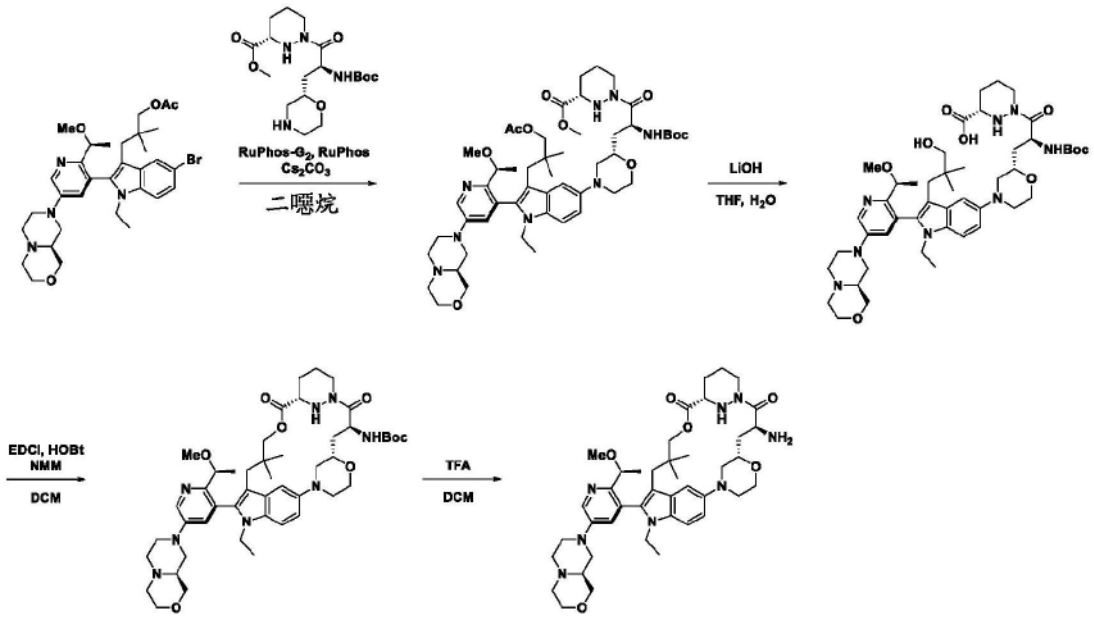
[3809] 步骤1：((6^{3}S,4S,Z)-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1^1-乙基-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3810] 在室温下向((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(2g,2.454mmol)和(1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷(0.86g,4.908mmol)于2-丙醇(20mL)中的溶液中添加$NaBH_3CN$(0.46g,7.362mmol)和AcOH(0.28mL,4.908mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌16h,并且然后使反应混合物冷却至0℃并添加饱和NH_4Cl(30mL)。用EtOAc(2×20mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(2×20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(3% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(1.5g,71%产率)。$C_{46}H_{62}N_8O_6S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值855.46;实验值:856.4。

[3811] 步骤2：(6^{3}S,4S,Z)-4-氨基-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1^1-乙基-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3812] 将((6^{3}S,4S,Z)-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1^1-乙基-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.56g,1.824mmol)和TFA(4mL)于DCM(16mL)中的溶液在室温下搅拌2h,并且然后在减压下浓缩。将残余物溶解于EtOAc(30mL)中,并且利用饱和$NaHCO_3$(水溶液)将混合物碱化至pH 8。用EtOAc(3×40mL)萃取水层,并且将合并的有机层用盐水(2×20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物(1.36g,粗制物)。$C_{41}H_{54}N_8O_4S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值755.41;实验值:755.3。

[3813] 中间体F34：(2^{2}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3814] 

[3815] 步骤1:(S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3816] 向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(15g,23.900mmol)和(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((S)-吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(12.44g,31.070mmol)于二噁烷(150mL)中的溶液中添加RuPhos(2.23g,4.780mmol)、RuPhos-G2-Pd(1.86g,2.390mmol)和Cs_2CO_3(3.64g,47.800mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌过夜。然后过滤反应混合物,用EtOAc(3×100mL)洗涤滤饼,并且将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(9%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(15.3g,33%产率)。$C_{50}H_{74}N_8O_{10}$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值947.56;实验值:947.4。

[3817] 步骤2:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((S)-4-(1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3818] 向(S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(7.6g,8.024mmol)于THF(34mL)和H_2O(34)中的溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(0.96g,40.120mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后利用HCl(1M)将混合物酸化至pH 5。用DCM(3×100mL)萃取水层,并且将有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物(6.4g,89%产率)。$C_{47}H_{70}N_8O_9$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值891.54;实验值:891.5。

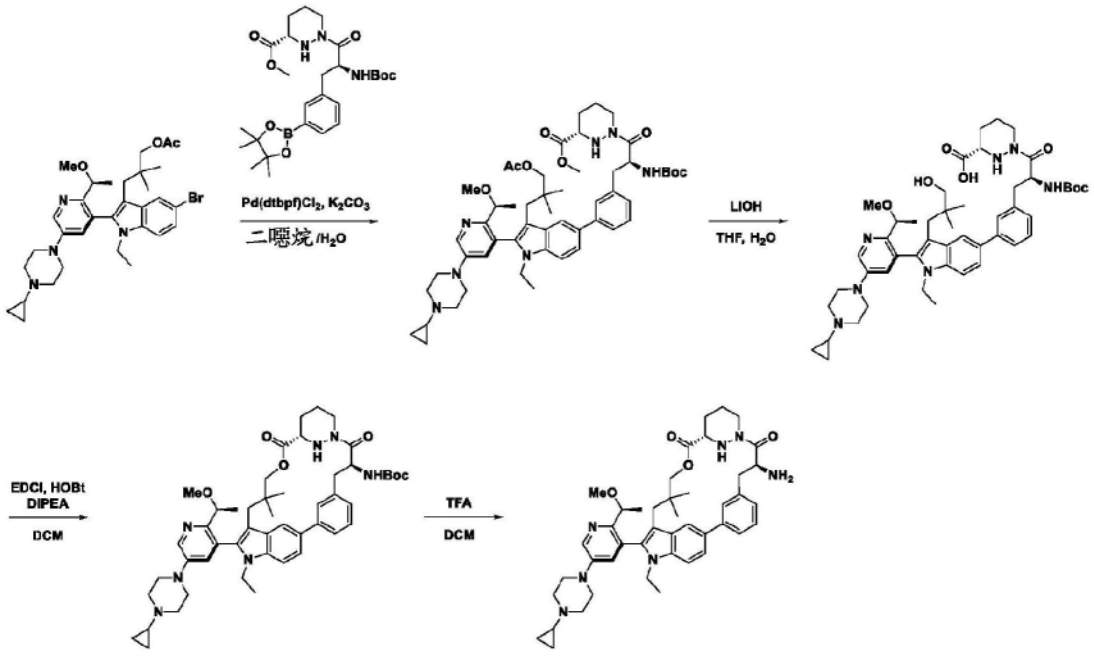
[3819] 步骤3:((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3820] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((S)-4-(1-乙基-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(6.4g,7.182mmol)和NMM(58.11g,574.560mmol)于DCM(640mL)中的溶液中添加EDCI(82.61g,430.920mmol)和HOBt(14.6g,75.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩并且吸收于EtOAc(3×300mL)中。将有机层用盐水(3×200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(8% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(3.2g,51%产率)。$C_{47}H_{68}N_8O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值873.53;实验值:873.4。

[3821] 步骤4:(2^2S,6^3S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3822] 在0℃下向((2^2S,6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(1g,1.145mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加TFA(10mL)。将所得混合物在0℃下搅拌3h,并且然后在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物。$C_{42}H_{60}N_8O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值773.47;实验值:773.5。

[3823] 中间体F35:(6^3S,4S)-4-氨基-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1^1-乙基-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3824] 

[3825] 步骤1:(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3826] 向(S)-乙酸3-(5-溴-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-

基)-1-乙基-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(10g,16.350mmol)和(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(12.69g,24.525mmol)于1,4-二噁烷(110mL)和H_2O(20mL)中的溶液中添加K_2CO_3(4.52g,32.700mmol)和Pd(dtbpf)Cl_2(1.07g,1.635mmol)。将所得混合物在70℃下搅拌3h。通过过滤收集沉淀固体并用DCM(2×200mL)洗涤。用EtOAc(100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(2×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(8.5g,56%产率)。$C_{52}H_{71}N_7O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值922.55;实验值:922.7。

[3827] 步骤2:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3828] 在0℃下向(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(7g,7.591mmol)于THF(70mL)中的溶液中添加LiOH·H_2O(0.96g,22.773)于H_2O(22mL)中的溶液。将所得混合物搅拌过夜,并且然后利用1M HCl酸化至pH 6。用DCM(2×100mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(2×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物。$C_{49}H_{67}N_7O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值866.52;实验值:866.4。

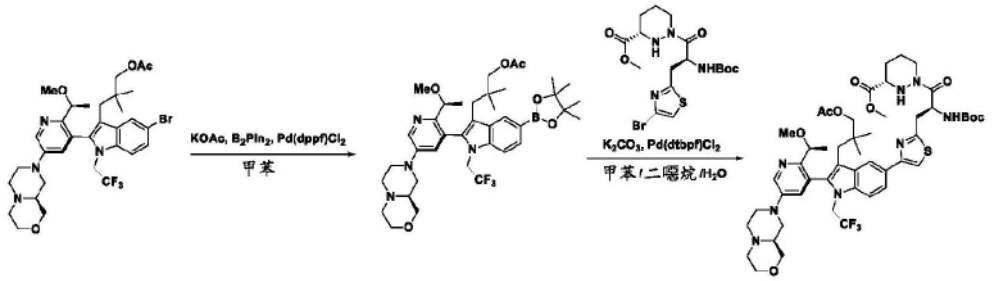
[3829] 步骤3:((6^{3}S,4S)-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1^1-乙基-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3830] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(6g,6.927mmol)于DCM(240mL)中的溶液中添加DIPEA(35.81g,277.080mmol)和HOBt(9.36g,69.270mmol)。向混合物中添加EDCI(39.84g,207.810mmol)于DCM(240mL)中的溶液。使所得混合物升温至室温并搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,并且使残余物吸收于EtOAc(200mL)中。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过制备型TLC(8% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(43.8g,64%产率)。$C_{49}H_{65}N_7O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值848.51;实验值:848.7。

[3831] 步骤4:(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1^1-乙基-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3832] 在0℃下向((6^{3}S,4S)-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1^1-乙基-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.5g,1.769mmol)于DCM(15mL)中的溶液中添加TFA(7mL)。将所得混合物在0℃下搅拌1h,并且然后利用饱和$NaHCO_3$(水溶液)将混合物中和至pH 8。用DCM(3×100mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物。$C_{44}H_{57}N_7O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值748.45;实验值:748.4。

[3833] 中间体F36:(6[3]S,4S,Z)-4-氨基-1[2]-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1[1]-(2,2,2-三氟乙基)-6[1],6[2],6[3],6[4],6[5],6[6]-六氢-1[1]H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3834] 

[3835] 步骤1:乙酸3-(2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3836] 在氩气气氛下在室温下向乙酸3-(5-溴-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(26.5g,38.879mmol)、KOAc(9.54g,97.197mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(19.75g,77.758mmol)于甲苯(300mL)中的溶液中分多次添加Pd(dppf)Cl_2(2.84g,3.888mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌3h。过滤所得混合物,用DCM(3×500mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(20% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(325g,83%产率)。$C_{38}H_{52}BF_3N_4O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:729.40;实验值:729.5。

[3837] 步骤2:(S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3838] 向乙酸3-(2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(25g,34.310mmol)、(S)-1-((S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(19.65g,41.172mmol)和K_2CO_3(11.85g,85.775mmol)于甲苯(200mL)中的搅拌混合物中添加二噁烷(100mL)和H_2O(50mL),添加Pd(dtbpf)Cl_2(2.24g,3.431mmol)。将所得混合物在70℃下搅拌2h。过滤所得混合物,用DCM(3×500mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩。用DCM(3×200mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(20% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(32g,84%产率)。

$C_{49}H_{65}F_3N_8O_9S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:999.46;实验值:999.8。

[3839] 步骤3:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3840] 在0℃下向(S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(32g,32.027mmol)于THF(320mL)和H_2O(300mL)中的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(5.38g,128.108mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。利用HCl(水溶液)将混合物中和至pH 7。用DCM(3×500mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×500mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(30g,89%产率)。$C_{46}H_{61}F_3N_8O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:943.43;实验值:943.8

[3841] 步骤4:((6^{3}S,4S,Z)-12-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3842] 在氩气气氛下在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(30g,31.810mmol)、HOBt(25.79g,190.860mmol)和DIPEA(164.45g,1272.400mmol)于DCM(3L)中的溶液中添加EDCI(182.94g,954.300mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,并且然后添加冷H_2O(5L)。然后用DCM(3×1L)萃取混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×1L)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(20%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(20g,64%产率)。$C_{46}H_{59}F_3N_8O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:925.43;实验值:925.5

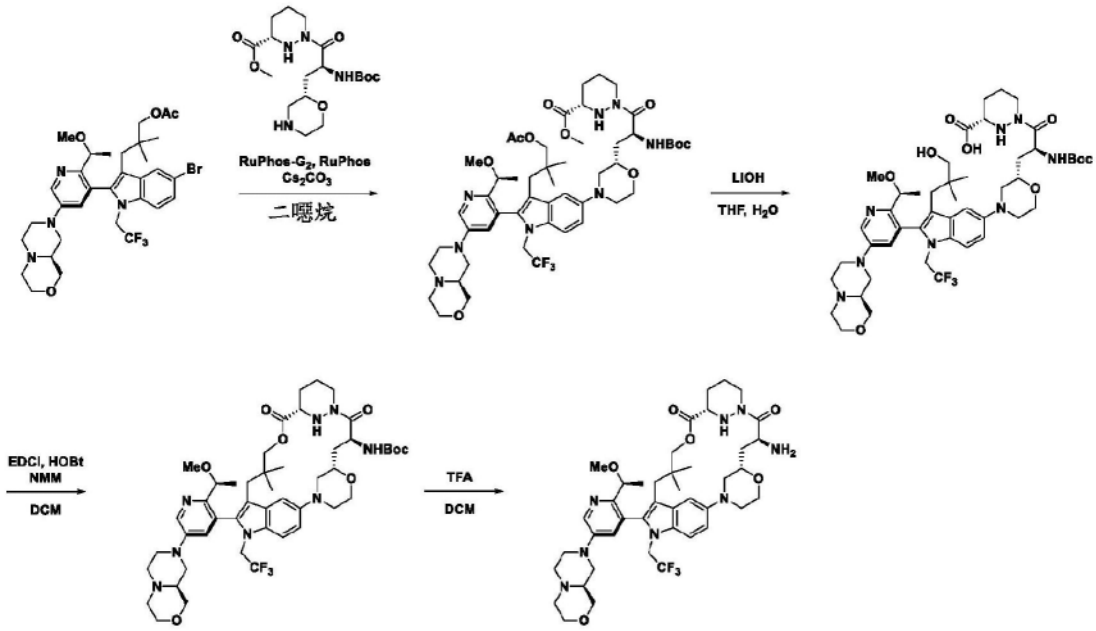
[3843] 步骤5:(6^{3}S,4S,Z)-4-氨基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3844] 在氩气气氛下在0℃下向((6^{3}S,4S,Z)-12-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(977mg,0.843mmol)于DCM(8mL)中的溶液中滴加TFA(8mL)。将所得混合物在0℃下搅拌1h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物(766mg,88%产率)。$C_{41}H_{51}F_3N_8O_5S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:825.38;实验值:825.6。

[3845] 中间体F37:(2^{2}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,

$6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3846]



[3847] 步骤1:(S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3848] 向乙酸3-(5-溴-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(9.5g,13.938mmol)和(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((S)-吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(11.16g,27.876mmol)于二噁烷(95mL)中的溶液中添加RuPhos(1.30g,2.788mmol)、RuPhos-G2-Pd(1.08g,1.394mmol)和Cs_2CO_3(9.08g,27.876mmol)。将所得混合物在80℃下3h。然后过滤反应混合物,用EtOAc(3×300mL)洗涤滤饼,并且将滤液用盐水(3×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(5%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(10g,70%产率)。$C_{50}H_{71}F_3N_8O_{10}$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值1001.53;实验值:1001.7。

[3849] 步骤2:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((S)-4-(2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3850] 在0℃下向(S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(10g,9.988mmol)于THF(50mL)和H_2O(50mL)中的溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(2.10g,49.940mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,并且然后添加H_2O(100mL)。用MTBE(3×300mL)萃取水层,并且然后利用HCl(1M)将水层酸化至pH 6并用DCM(3×500mL)萃取。

将合并的有机层用盐水(3×200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物(7.1g)。$C_{47}H_{67}F_3N_8O_9$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值945.51;实验值:945.3。

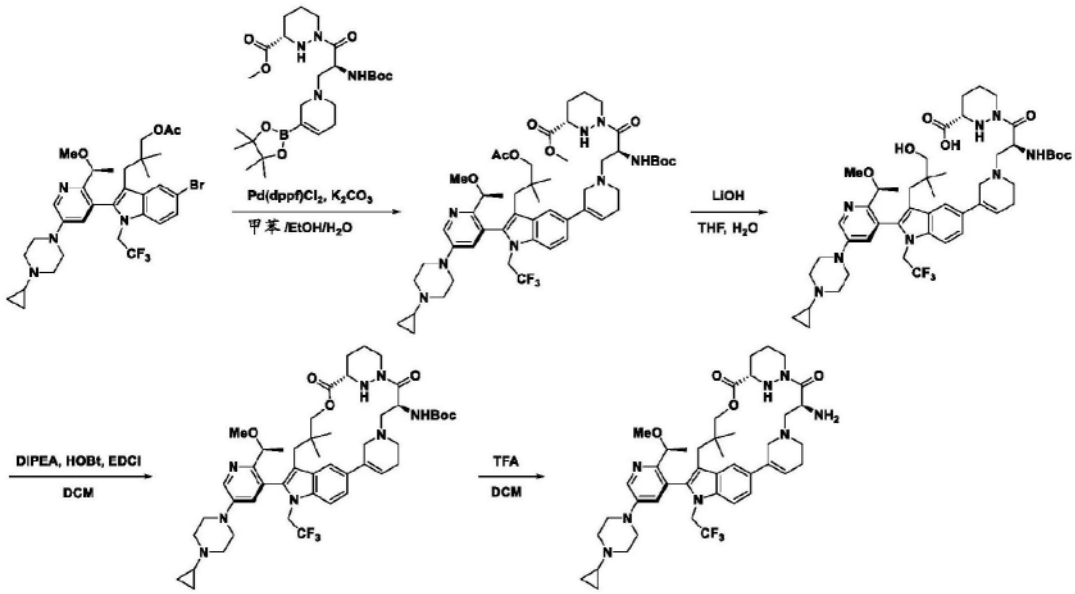
[3851] 步骤3:((2²S,6³S,4S)-1²-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1¹-(2,2,2-三氟乙基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[3852] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((S)-4-(2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(7.1g,7.512mmol)和NMM(12.16g,120.192mmol)于DCM(710mL)中的溶液中添加EDCI(11.52g,60.096mmol)和HOBt(4.06g,30.048mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,并且然后添加H_2O(500mL)。用DCM(3×500mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×1L)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(8% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(3g,48%产率)。$C_{47}H_{65}F_3N_8O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值927.50;实验值:927.3。

[3853] 步骤4:(2²S,6³S,4S)-4-氨基-1²-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1¹-(2,2,2-三氟乙基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3854] 在0℃下向((2²S,6³S,4S)-1²-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1¹-(2,2,2-三氟乙基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(3g,3.236mmol)于DCM(30mL)中的溶液中添加TFA(15mL)。将所得混合物在0℃下搅拌2h,并且然后利用饱和$NaHCO_3$(水溶液)碱化至pH 8。用DCM(3×100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物。$C_{42}H_{57}F_3N_8O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值827.45;实验值:827.5。

[3855] 中间体F38:(6³S,4S)-4-氨基-1²-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1¹-(2,2,2-三氟乙基)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-十氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3856] 

[3857] 步骤1:(S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3858] 向(S)-乙酸3-(5-溴-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(9g,13.522mmol)、(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(7.14g,16.226mmol)和K_2CO_3(8.41g,60.849mmol)于甲苯(90mL)、二噁烷(60mL)和H_2O(30mL)中的溶液中添加Pd(dtbpf)Cl_2(2.97g,4.057mmol)。将所得混合物在70℃下搅拌3h,并且然后添加冷H_2O(1L)。用DCM(3×500mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(5% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(9g,67%产率)。$C_{51}H_{71}F_3N_8O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:981.54;实验值:981.3。

[3859] 步骤2:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3860] 在0℃下向(S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(9g,9.173mmol)于THF(70mL)和H_2O(50mL)中的溶液中添加LiOH·H_2O(0.88g,36.692mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,并且然后利用HCl(水溶液)中和至pH 7。用DCM(3×200mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物(7.5g,88%产率)。$C_{48}H_{67}F_3N_8O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:925.52;实验值:925.6。

[3861] 步骤3:((6^{3}S,4S)-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基

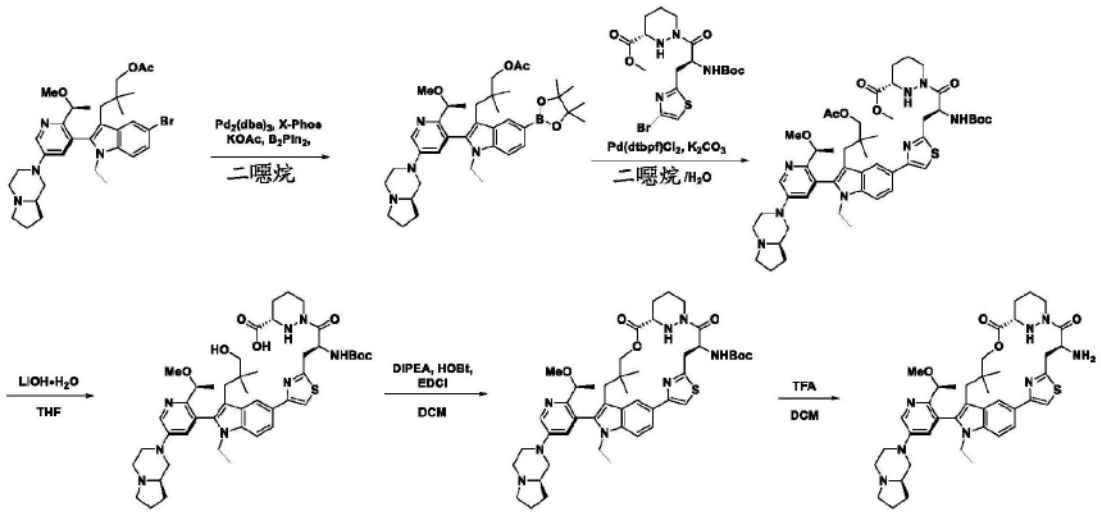
酯的合成

[3862] 在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(7.5g,8.107mmol)和DIPEA(41.91g,324.280mmol)于DCM(750mL)中的溶液中添加EDCI(46.62g,243.210mmol)和HOBt(16.57g,48.642mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,并且然后添加冷H_2O(1L)。用DCM(3×500mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(20% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(6g,73%产率)。$C_{48}H_{65}F_3N_8O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:907.51;实验值:907.6

[3863] 步骤4:(6^3S,4S)-4-氨基-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3864] 在0℃下向((6^3S,4S)-1^2-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(2g,2.205mmol)于DCM(15mL)中的溶液中添加TFA(15mL)。将所得混合物在0℃下搅拌1h,并且然后利用饱和$NaHCO_3$(水溶液)将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×100mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物(1.65g,83%产率)。$C_{43}H_{57}F_3N_8O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:807.46;实验值:807.7。

[3865] 中间体F39:(6^3S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3866] 

[3867] 步骤1:乙酸3-(1-乙基-2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯的合成

[3868] 向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-

((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(7g,11.445mmol)、KOAc(2.81g,28.613mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(5.81g,22.890mmol)于二噁烷(70mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(2.10g,2.289mmol)和X-Phos(2.18g,4.578mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌3h,并且然后添加冷H_2O(50mL)。用EtOAc(3×30mL)萃取水层,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(5.2g,69%产率)。$C_{38}H_{55}BN_4O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值659.44;实验值:659.7。

[3869] 步骤2:(S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯的合成

[3870] 向乙酸3-(1-乙基-2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(5.2g,7.894mmol)、(S)-1-((S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(47.11mg,0.099mmol)和K_2CO_3(2.73g,19.735mmol)于二噁烷(52mL)和H_2O(11mL)中的搅拌混合物中添加Pd(dtbpf)Cl_2(0.51g,0.789mmol)。将所得混合物在70℃下搅拌2h,并且然后添加H_2O。用EtOAc(3×50mL)萃取水层,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(10%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(3g,74%产率)。$C_{49}H_{68}N_8O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值929.50;实验值:930.1。

[3871] 步骤3:(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(1-乙基-2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸的合成

[3872] 在0℃下向(S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲基酯(3g,3.2501mmol)于THF(30mL)中的溶液中添加LiOH·H_2O(0.55g,13.012mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。利用HCl(水溶液)将混合物中和至pH 7。用EtOAc(3×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(2.96g,92%产率)。$C_{46}H_{64}N_8O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:873.47;实验值:873.6。

[3873] 步骤4:((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

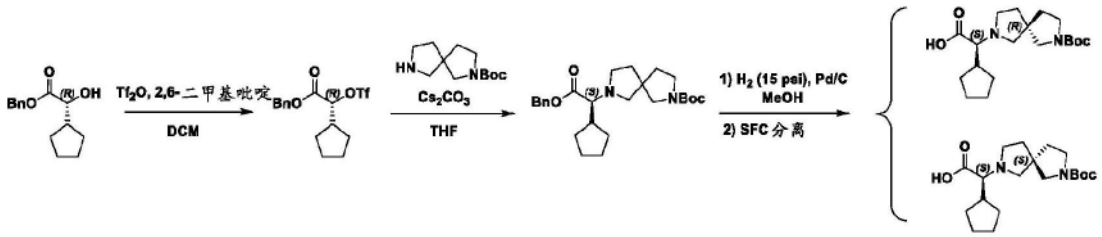
[3874] 在氩气气氛下在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(1-乙基-2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(2.9g,3.348mmol)、HOBt(2.26g,16.740mmol)和DIPEA(8.65g,66.960mmol)于DCM(30mL)中的溶液中添加EDCI(6.42g,33.480mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,并且然后添加冷H_2O

(40mL)。用DCM(3×20mL)萃取混合物,并且将合并的有机层用盐水(3×20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的所需产物(900mg,37%产率)。$C_{46}H_{62}N_8O_6S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:855.46;实验值:855.1

[3875] 步骤5:(6^3S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮的合成

[3876] 在0℃下向((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(900mg,1.052mmol)于DCM(8mL)中的溶液中添加TFA(4mL)。将所得混合物在0℃下搅拌3h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的所需产物(850mg,81%产率)。$C_{41}H_{54}N_8O_4S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:755.41;实验值:755.5。

[3877] 中间体A-1和A-2:(S)-2-((R)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸和(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸的合成

[3878] 

[3879] 步骤1:(R)-2-环戊基-2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)乙酸苄基酯的合成

[3880] 在N_2下在0℃下向(R)-2-环戊基-2-羟基乙酸苄基酯(3g,12.8mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加Tf_2O(3.79g,13.44mmol)和2,6-二甲基吡啶(1.51g,14.09mmol),并且将混合物在0℃下搅拌2h。用H_2O(30mL)稀释残余物并用DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩得到产物,其不经进一步纯化即直接使用。

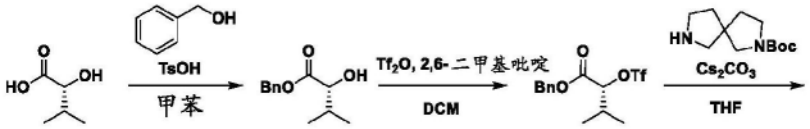
[3881] 步骤2:7-((S)-2-(苄基氧基)-1-环戊基-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[3882] 向(R)-2-环戊基-2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)乙酸苄基酯(4.86g,13.26mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(2g,8.84mmol)和Cs_2CO_3(8.64g,26.51mmol)。将混合物在室温下搅拌30min。用H_2O(30mL)稀释残余物并用EtOAc(3×30mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水(2×40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(20%→100% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(2.6g,66%产率)。$C_{26}H_{38}N_2O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:443.3;实验值:443.2。

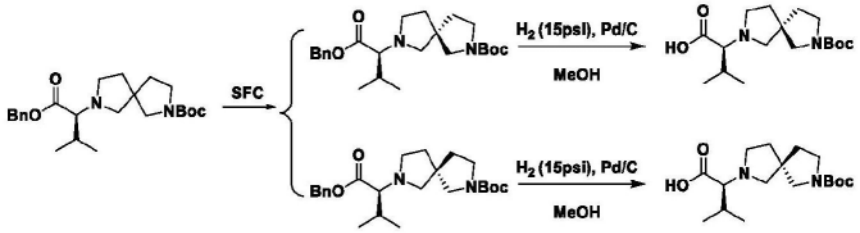
[3883] 步骤3:(S)-2-((R)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸和(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸的合成

[3884] 在N_2气氛下向7-((S)-2-(苄基氧基)-1-环戊基-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(2.6g,5.87mmol)于MeOH(30mL)中的溶液中添加Pd/C(0.5g,碳载10%w/w)。使悬浮液脱气并用H_2吹扫。将混合物在H_2(15psi)下在室温下搅拌4h。过滤所述混合物并且将滤液在减压下浓缩,得到残余物。将残余物溶解于EtOAc(5mL)中,并且将混合物搅拌10min。然后过滤所述混合物,并且使滤饼在减压下干燥。通过SFC分离(CO_2/MeOH(0.1% NH_4O))纯化固体,得到(S)-2-((R)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸(450mg,22%产率)和(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸(450mg,22%产率)。

[3885] 中间体A-3和A-4:(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸和(S)-2-((R)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸



[3886]



[3887] 步骤1:(R)-2-羟基-3-甲基丁酸苄基酯的合成

[3888] 在N_2下在室温下向苄醇(19.22g,177.77mmol)于甲苯(200mL)中的搅拌溶液中分多次添加TsOH·H_2O(2.92g,16.93mmol)。将混合物在80℃下搅拌30min,然后使混合物冷却至室温并且添加(R)-2-羟基-3-甲基丁酸(20g,169.30mmol,1当量)。将所得混合物在80℃下搅拌3h。在减压下浓缩反应混合物,得到呈无色油状物的粗产物。通过硅胶柱色谱法(20%→100% EtOAc/石油醚)纯化粗产物,得到呈油状物的产物(25g,71%产率)。

[3889] 步骤2:(R)-3-甲基-2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)丁酸苄基酯的合成

[3890] 使(R)-2-羟基-3-甲基丁酸苄基酯(15g,72.03mmol)于DCM(225mL)中的溶液冷却至0℃,并且然后在N_2下用Tf_2O(21.34g,75.63mmol)和2,6-二甲基吡啶(8.49g,79.23mmol)处理。将所得混合物在0℃下搅拌1h。将反应混合物添加至H_2O(300mL)中。用DCM(3×100mL)萃取混合物,并且将合并的有机层用盐水(400mL)洗涤,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物。通过硅胶柱色谱法(5%→10% EtOAc/石油醚:EtOAc)纯化粗产物,得到呈油状物的产物(20g,82%产率)。

[3891] 步骤3:7-((S)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[3892] 在0℃下向(R)-3-甲基-2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)丁酸苄基酯(20g,58.77mmol)和2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(11.08g,48.97mmol)、Cs_2CO_3(47.87g,146.92mmol)于THF(300mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌2h。过滤反应混合物,并用THF(3×100mL)洗涤滤饼。然后将滤液在减压下浓缩,得到呈油状物的粗产物。通过硅胶柱色谱法(10%→30% EtOAc/石油醚)纯化所述油状物,得到产物(13.2g,64%产

率)。$C_{24}H_{37}N_2O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:417.27;实验值:417.2

[3893] 步骤4:(S)-7-((S)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯和(R)-7-((S)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[3894] 通过SFC分离纯化7-((S)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(10g),得到(S)-7-((S)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(3.4g)和(R)-7-((S)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(3.9g)。

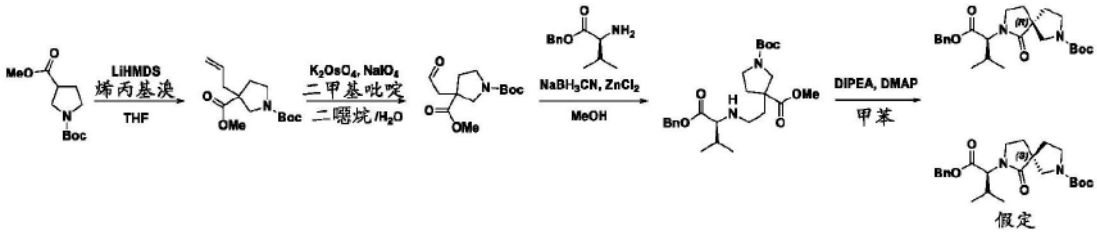
[3895] 步骤5:(S)-2-((R)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸的合成

[3896] 在Ar下向(R)-7-((S)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(2.5g,6.00mmol)于MeOH(25mL)中的溶液中添加Pd/C(1.5g,10%纯度)。使悬浮液在减压下脱气并用H_2吹扫若干次。将混合物在H_2(15psi)下在室温下搅拌1h。过滤反应混合物并且然后将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(1.9g,粗制物)。

[3897] 步骤6:(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸的合成

[3898] 在Ar下向(S)-7-((S)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(3g,7.20mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加Pd/C(1g,10%纯度)。使悬浮液在减压下脱气并用H_2吹扫若干次。将混合物在H_2(15psi)下在室温下搅拌1h。过滤反应混合物并且然后将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(2.3g,98%产率)。

[3899] 中间体A-5和A-6:(R)-7-((S)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯和(S)-7-((S)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[3900] 

[3901] 步骤1:3-烯丙基吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲基酯的合成

[3902] 在-78℃下向吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲基酯(10g,43.616mmol)于THF(100mL)中的混合物中滴加1M LiHMDS(65.42mL,65.424mmol)。将所得混合物在-78℃下搅拌1h,并且然后经10min滴加烯丙基溴(7.91g,65.423mmol)于THF中的溶液。将所得混合物在-78℃下再搅拌2h,并且然后通过在0℃下添加饱和NH_4Cl水溶液淬灭。用EtOAc(3×100mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(2×80mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(20% EtOAc/石油醚)进行纯化得到所需产物(10g,76%产率)。

[3903] 步骤2:3-(2-氧代乙基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲基酯的合成

[3904] 在0℃下向3-烯丙基吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲基酯(11.0g,40.84mmol)和2,6-二甲基吡啶(8.75g,81.68mmol)于二噁烷(190mL)和H_2O(19mL)中的混合

物中添加$K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$(0.75g,2.04mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌15min,并且然后分多次添加$NaIO_4$(34.94g,163.36mmol)。使混合物升温至室温并再搅拌3h,然后通过在0℃下添加饱和Na_2S2O_3水溶液淬灭。用EtOAc(3×300mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过反相色谱法(0→40%MeCN/H_2O,0.1% HCO_2H)进行纯化得到所需产物(6.4g,51%产率)。

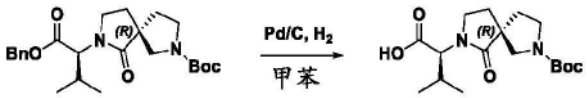
[3905] 步骤3:3-(2-(((S)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)乙基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲基酯的合成

[3906] 在0℃下向3-(2-氧代乙基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲基酯(6.30g,23.220mmol)和L-缬氨酸苄基酯(7.22g,34.831mmol)于MeOH(70mL)中的混合物中添加$ZnCl_2$(4.75g,34.831mmol)。使所得混合物升温至室温并搅拌30min,然后冷却至0℃。分多次添加$NaBH_3CN$(2.92g,46.441mmol),然后使混合物升温至室温并搅拌2h。通过在0℃下添加饱和NH_4Cl水溶液淬灭反应物,并且然后用EtOAc(3×200mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(33% EtOAc/石油醚)进行纯化得到所需产物(6.4g,53%产率)。$C_{25}H_{38}N_2O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:463.28;实验值:463.3。

[3907] 步骤4:(R)-7-((S)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯和(S)-7-((S)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[3908] 向3-(2-(((S)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)乙基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲基酯(4.50g,9.728mmol)和DIPEA(16.6mL,97.28mmol)于甲苯(50mL)中的混合物中添加DMAP(1.19g,9.728mmol),并且然后将混合物加热至80℃。24h后,使反应物冷却至室温并在减压下浓缩,并通过反相色谱法(10%→50%MeCN/H_2O,0.1% HCO_2H)纯化残余物。然后通过手性制备型SFC(30%EtOH/CO_2)分离非对映异构体,得到(R)-7-((S)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(1.0g,32%产率,$C_{24}H_{34}N_2O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:431.26;实验值:431.2)和(S)-7-((S)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(1.0g,32%产率,$C_{24}H_{34}N_2O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:431.26;实验值:431.2)。

[3909] 中间体A-7:(S)-2-((R)-7-(叔丁氧基羰基)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸的合成

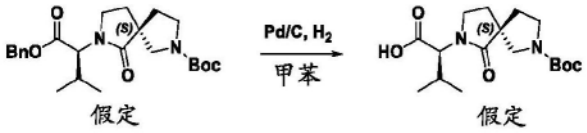
[3910] 

假定 假定

[3911] 向(R)-7-((S)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(600mg,1.4mmol)于甲苯(20mL)中的溶液中添加Pd/C(120mg,1.1mmol)。将反应混合物在50℃下加热并且在氢气气氛(1atm)下搅拌3h。过滤混合物,并用MeOH(3×20mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩,得到所需产物(550mg,粗制物)。$C_{17}H_{28}N_2O_5$的LCMS(ESI)m/z[M-H]计算值:339.19;实验值:339.1。

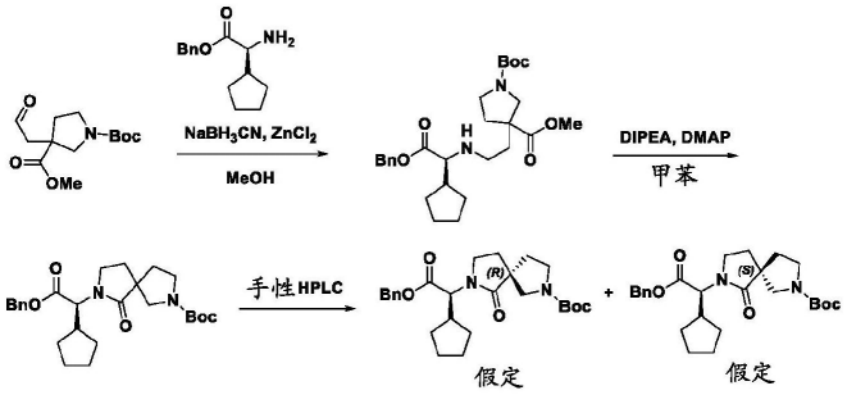
[3912] 中间体A-8:(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-

基)-3-甲基丁酸的合成

[3913] 

[3914] 向(S)-7-((S)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(550mg,1.3mmol)于甲苯(30mL)中的溶液中添加Pd/C(120mg,1.1mmol)。将反应混合物在50℃下加热并且在氢气气氛(1atm)下搅拌3h。过滤混合物,并用MeOH(3×20mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩,得到所需产物(550mg,粗制物)。$C_{17}H_{28}N_2O_5$的LCMS(ESI)m/z[M-H]计算值:339.19;实验值:339.2。

[3915] 中间体A-9和A-10:(R)-7-((S)-2-(苄基氧基)-1-环戊基-2-氧代乙基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯和(S)-7-((S)-2-(苄基氧基)-1-环戊基-2-氧代乙基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[3916] 

[3917] 步骤1:3-(2-(((S)-2-(苄基氧基)-1-环戊基-2-氧代乙基)氨基)乙基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲基酯的合成

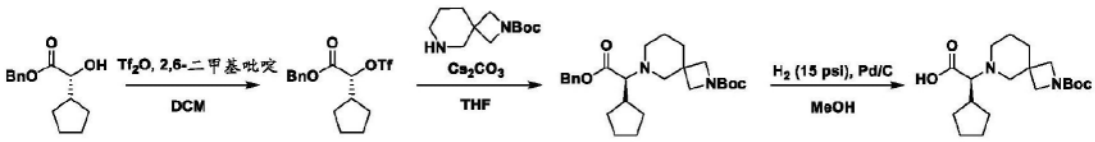
[3918] 在0℃下向3-(2-氧代乙基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲基酯(9.60g,35.4mmol)于MeOH(100mL)中的溶液中添加(S)-2-氨基-2-环戊基乙酸苄基酯(12.38g,53.075mmol)和氯化锌(7.23g,53.1mmol)。30min后,添加$NaBH_3CN$(4.45g,70.8mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌2h,在减压下浓缩并用H_2O(150mL)稀释残余物。用EtOAc(3×50mL)萃取水层,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且然后在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(20%EtOAc/石油醚)进行纯化得到所需产物(11.1g,64%产率)。$C_{27}H_{40}N_2O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:489.30;实验值:489.3。

[3919] 步骤2:(R)-7-((S)-2-(苄基氧基)-1-环戊基-2-氧代乙基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯和(S)-7-((S)-2-(苄基氧基)-1-环戊基-2-氧代乙基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[3920] 向3-(2-(((S)-2-(苄基氧基)-1-环戊基-2-氧代乙基)氨基)乙基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯3-甲基酯(11.1g,22.7mmol)于甲苯(120mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(39.6mL,227mmol)和DMAP(2.78g,22.7mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌2天,并且然后在减压下浓缩。通过反相色谱法(20%→70% MeCN/H_2O,0.1% HCO_2H)进行纯化得到所需产物的混合物。通过制备型SFC(30% EtOH/CO_2)分离非对映异构体,得到(R)-7-((S)-2-(苄基氧基)-1-环戊基-2-氧代乙基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(3.73g,

44%产率)$C_{26}H_{36}N_2O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:457.27;实验值:457.3和(S)-7-((S)-2-(苄基氧基)-1-环戊基-2-氧代乙基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(3.87g,46%产率))$C_{26}H_{36}N_2O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:457.27;实验值:457.3。

[3921] 中间体A-11:(S)-2-(2-(叔丁氧基羰基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)-2-环戊基乙酸的合成

[3922] 

[3923] 步骤1:(R)-2-环戊基-2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)乙酸苄基酯的合成

[3924] 使(R)-2-环戊基-2-羟基乙酸苄基酯(500mg,2.13mmol)于DCM(5mL)中的溶液冷却至0℃,并且在N_2下用Tf_2O(632.22mg,2.24mmol)和2,6-二甲基吡啶(251.54mg,2.35mmol)处理。将所得混合物在0℃下搅拌1h。将反应混合物添加至H_2O(10mL)中。然后用DCM(3×5mL)萃取混合物并且进行分离。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,过滤并在减压下浓缩,得到呈褐色油状物的产物(880mg,粗制物)。

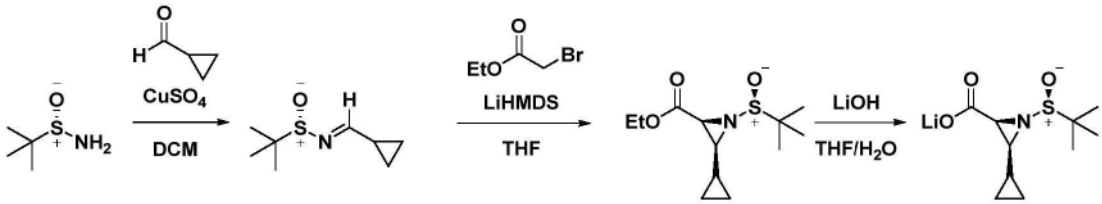
[3925] 步骤2:(S)-6-(2-(苄基氧基)-1-环戊基-2-氧代乙基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[3926] 在0℃下向(R)-2-环戊基-2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)乙酸苄基酯(880mg,2.11mmol)和2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(367.99mg,1.63mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(1.59g,4.88mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。过滤反应混合物,并用THF(3×20mL)洗涤滤饼。然后将滤液在减压下浓缩,得到呈无色油状物的粗产物。通过硅胶柱色谱法(0→30% EtOAc/石油醚)纯化粗制油状物,得到呈油状物的产物(505mg,70%产率)。$C_{26}H_{39}N_2O_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:443.3;实验值:443.3。

[3927] 步骤3:(S)-2-(2-(叔丁氧基羰基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)-2-环戊基乙酸的合成

[3928] 在Ar下向(S)-6-(2-(苄基氧基)-1-环戊基-2-氧代乙基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(500mg,1.13mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加Pd/C(300mg,10%纯度)。使悬浮液在减压下脱气并用H_2吹扫若干次。将混合物在H_2(15psi)下在室温下搅拌2h。经由硅藻土垫过滤悬浮液,并用MeOH(5×30mL)洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(380mg,95%产率),其直接用于下一步骤中。

[3929] 中间体B-1:(2S,3S)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-甲酸的合成

[3930] 

[3931] 步骤1:(E)-N-(环丙基亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

[3932] 向(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.0g,33.0mmol)和$CuSO_4$(15.80g,99.01mmol)于DCM(200.0mL)中的悬浮液中添加环丙烷甲醛(4.63g,66.0mmol)。将所得混合物搅拌过夜并且然后过滤,用DCM(3×100mL)洗涤滤饼,并且将滤液在减压下浓缩,得到所需产物(3.5g,

61％产率)。$C_8H_{15}NOS$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:174.10;实验值:174.1。

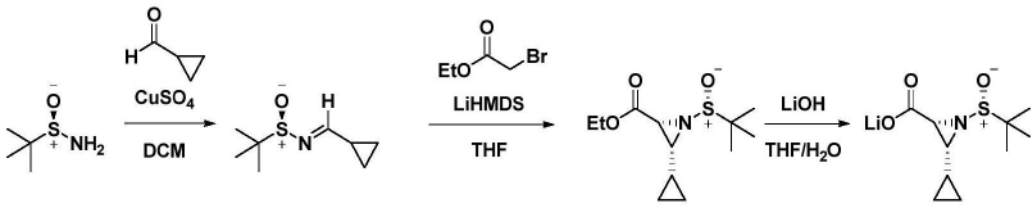
[3933] 步骤2:(2S,3S)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-甲酸乙基酯的合成

[3934] 在-78℃下向溴乙酸乙酯(481.91mg,2.886mmol)于THF(5.0mL)中的溶液中添加LiHMDS(2.90mL,2.90mmol)。将所得混合物在-78℃下搅拌2h,并且然后添加(E)-N-(环丙基亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的溶液(250.0mg,1.443mmol)。将所得混合物在-78℃下搅拌2h,并且然后在0℃下用H_2O淬灭。用EtOAc(3×50mL)萃取水层,并且使合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过制备型TLC(17％ EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(250mg,67％产率)。$C_{12}H_{21}NO_3S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:260.13;实验值:260.1。

[3935] 步骤3:(2S,3S)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-甲酸的合成

[3936] 在0℃下向(2S,3S)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-甲酸乙基酯(500.0mg,1.928mmol)于THF(2.0mL)和H_2O(2.0mL)中的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(121.34mg,2.89mmol)。将反应混合物搅拌1h,并且然后利用1M HCl(水溶液)酸化至pH 6。用EtOAc(2×10mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到所需产物(400mg,90％产率)。$C_{10}H_{17}NO_3S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:232.10;实验值:232.0。

[3937] 中间体B-2.(2R,3R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-甲酸的合成

[3938] 

[3939] 步骤1:(R,E)-N-(环丙基亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

[3940] 在室温下向(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0g,8.25mmol)和环丙烷甲醛(1.16g,16.55mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加$CuSO_4$(3.95g,24.75mmol)。将所得混合物搅拌过夜。然后过滤反应混合物,用EtOAc洗涤滤饼,并且将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(17％EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(1.4g,98％产率)。LCMS(ESI)m/z:$C_8H_{15}NOS$的[M+H]计算值:174.10;实验值174.1。

[3941] 步骤2:(2R,3R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-甲酸乙基酯的合成

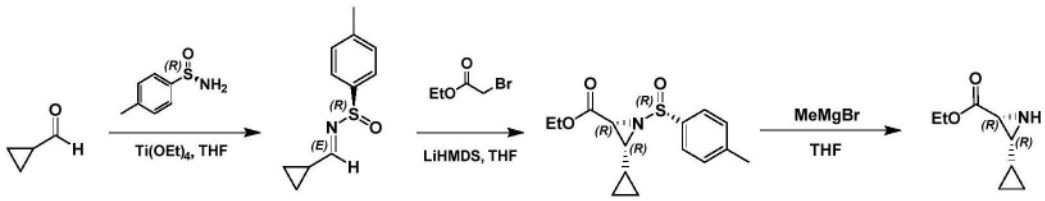
[3942] 在-78℃下向1M LiHMDS(23mL,23mmol)于THF(50.0mL)中的溶液中添加溴乙酸乙酯(3.83g,22.95mmol)。使所得混合物升温至-70℃并搅拌1h。然后向反应混合物中添加(R,E)-N-(环丙基亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.0g,11.48mmol)。将所得混合物在-70℃下搅拌1h。使反应混合物升温至0℃并用H_2O淬灭。用EtOAc(3×100mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过制备型TLC(25％ EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到所需产物(1.8g,61％产率)。LCMS(ESI)m/z:$C_{12}H_{21}NO_3S$的[M+H]计算值:306.14;实验值260.13。

[3943] 步骤3:(2R,3R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-甲酸的合成

[3944] 在0℃下向(2R,3R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-甲酸乙基酯

(900.0mg,3.47mmol)于THF(3.0mL)和H_2O(3.0mL)中的溶液中添加LiOH•H_2O(218.4mg,5.21mmol)。将所得混合物搅拌1h,并且然后通过H_2O淬灭。用EtOAc(3×50)萃取水层,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到期望粗产物(400mg,30%产率)。LCMS(ESI)m/z:$C_{10}H_{17}NO_3S$的[M+H]计算值:232.10;实验值232.1。

[3945] 中间体B-3:(2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-甲酸乙基酯的合成

[3946] 

[3947] 步骤1:(R,E)-N-(环丙基亚甲基)-4-甲基苯亚磺酰胺的合成

[3948] 在N_2下在室温下向环丙烷甲醛(6g,85.60mmol)于THF(120mL)中的溶液中添加(R)-4-甲基苯亚磺酰胺(13.29g,85.60mmol)和Ti(OEt)$_4$(39.05g,171.21mmol)。将混合物在75℃下搅拌2h。在0℃-15℃下将反应混合物倒入盐水/H_2O(1:1,600mL)中。经由硅藻土垫过滤混合物,并且将垫用EtOAc(6×200mL)洗涤。用EtOAc(2×200mL)萃取合并的滤液。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(0→10% EtOAc/石油醚)纯化粗产物,得到呈固体的产物(14.6g,82%产率)。

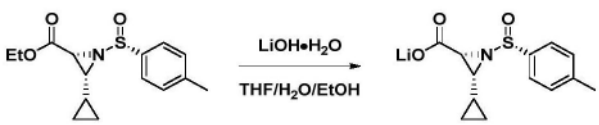
[3949] 步骤2:(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸乙基酯的合成

[3950] 在N_2下在-70℃下经10min向2-溴乙酸乙基酯(23.52g,140.86mmol)于THF(700mL)中的溶液中添加LiHMDS(1M,140.86mL)。将混合物在-70℃下搅拌20min。将(R,E)-N-(环丙基亚甲基)-4-甲基苯亚磺酰胺(14.6g,70.43mmol)于THF(150mL)中的溶液在-70℃下添加至反应溶液中持续10min。然后将混合物在N_2下在-70℃下搅拌1h20min。将反应混合物倒入冷H_2O(1.2L)中并且在室温下搅拌5min。用EtOAc(3×300mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(0→10% EtOAc/石油醚)纯化粗产物,得到呈油状物的产物(11g,53%产率)。$C_{15}H_{20}NO_3S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:294.11;实验值:294.1。

[3951] 步骤3:(2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-甲酸乙基酯的合成

[3952] 将(2R,3R)-3-环丙基-1-[(R)-对甲苯基亚磺酰基]氮丙啶-2-甲酸乙基酯(6g,20.45mmol)溶解于无水THF(300mL)中。在N_2下在-65℃下经40min滴加MeMgBr(3M,13.63mL)。将反应混合物搅拌5min。在-65℃下滴加饱和NH_4Cl水溶液(90mL)。去除冷却浴,并且使反应混合物升温至室温。添加EtOAc(300mL),并且分离有机层并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→50% EtOAC/石油醚)纯化残余物,得到呈油状物的产物。

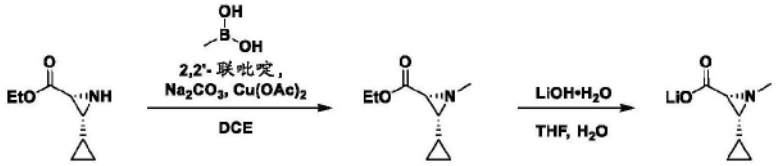
[3953] 中间体B-4:(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸锂的合成

[3954] 

[3955] 在0℃下向(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸乙基酯(380mg,1.30mmol)于THF(1.6mL)、H_2O(1.2mL)和EtOH(1.2mL)中的溶液中添加LiOH•H_2O

(163.06mg,3.89mmol),然后将混合物在室温下搅拌1h。添加H_2O(5mL),并且将反应混合物直接冻干,得到呈固体的产物(430mg,粗制物),其直接用于下一步骤中。$C_{13}H_{16}NO_3S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:266.08;实验值:266.1

[3956] 中间体B-5:(2R,3R)-3-环丙基-1-甲基氮丙啶-2-甲酸的合成

[3957] 

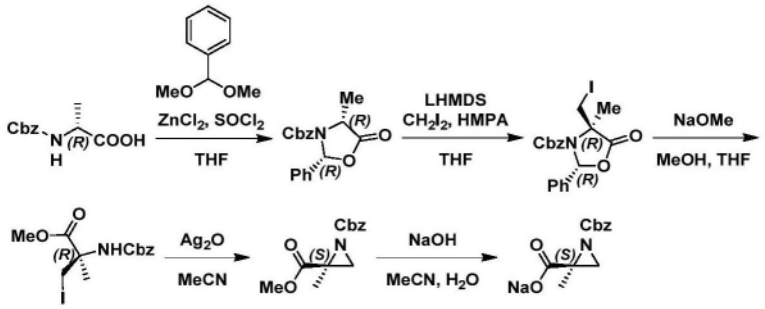
[3958] 步骤1:(2R,3R)-3-环丙基-1-甲基氮丙啶-2-甲酸乙基酯

[3959] 向(2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-甲酸乙基酯(400mg,2.58mmol)于DCE(8mL)中的溶液中添加甲基硼酸(462.85mg,7.73mmol)、2,2'-联吡啶(402.54mg,2.58mmol)、$Cu(OAc)_2$(468.14mg,2.58mmol)和Na_2CO_3(819.54mg,7.73mmol)。将反应混合物在45℃下搅拌40h。将混合物倒入NH_4Cl水溶液(15mL)中并用DCM(3×15mL)萃取,将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→50% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈油状物的产物(230mg,53%产率)。$C_9H_{16}NO_2$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:170.1;实验值:170.1。

[3960] 步骤2:(2R,3R)-3-环丙基-1-甲基氮丙啶-2-甲酸

[3961] 向(2R,3R)-3-环丙基-1-甲基氮丙啶-2-甲酸乙基酯(230mg,1.36mmol)于THF(2mL)中的溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(114.07mg,2.72mmol)于H_2O(1mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌1h。在0℃下利用0.5N HCl将pH调整至约8,并且将溶液直接冻干,得到呈固体的产物(230mg,粗制物)。

[3962] 中间体B-6:(S)-1-((苄基氧基)羰基)-2-甲基氮丙啶-2-甲酸的合成

[3963] 

[3964] 步骤1:(2R,4R)-4-甲基-5-氧代-2-苯基噁唑烷-3-甲酸苄基酯的合成

[3965] 在0℃下向((苄基氧基)羰基)-D-丙氨酸(5g,22.40mmol)和(二甲氧基甲基)苯(3.75g,24.64mmol)于THF(35mL)中的混合物中一次性添加$SOCl_2$(2.93g,24.64mmol)。将混合物搅拌10min后,向溶液中添加$ZnCl_2$(3.36g,24.64mmol)。然后将混合物在0℃下搅拌4h。通过滴加冷H_2O淬灭反应混合物,并且利用饱和$NaHCO_3$水溶液调整至pH 5,然后用EtOAc(3×50mL)萃取。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→20% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈油状物的产物(3.19g,46%产率)。$C_{18}H_{18}NO_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:311.14;实验值:312.1。

[3966] 步骤2:(2R,4R)-4-(碘甲基)-4-甲基-5-氧代-2-苯基噁唑烷-3-甲酸苄基酯的合成

[3967] 在N_2下在室温下向THF(50mL)、HMPA(8.50g,47.44mmol)的混合物中添加LiHMDS(1M,10.55mL)。使此溶液冷却至-70℃,并且滴加(2R,4R)-4-甲基-5-氧代-2-苯基-噁唑烷-3-甲酸苄基酯(3.19g,10.25mmol)于THF(14mL)中的溶液。再搅拌30min后,滴加二碘甲烷(8.23g,30.74mmol)于THF(14mL)中的溶液。将混合物在-70℃下搅拌90min。在0℃下向反应混合物中添加饱和NH_4Cl水溶液(50mL),并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→20%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈油状物的产物(3.03g,66%产率)。$C_{19}H_{19}INO_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:451.26;实验值:452.0。

[3968] 步骤3:(R)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-碘-2-甲基丙酸甲基酯的合成

[3969] 在N_2下在-40℃下经10min向(2R,4R)-4-(碘甲基)-4-甲基-5-氧代-2-苯基-噁唑烷-3-甲酸苄基酯(3g,6.65mmol)于THF(50mL)中的溶液中滴加于MeOH(22.5mL)中的NaOMe(2.39g,13.30mmol)。将混合物在-40℃下搅拌2h,然后升温至室温并搅拌30min。通过添加H_2O(50mL)淬灭反应物,并用EtOAc(3×30mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→20% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈油状物的产物(2.04g,81%产率)。$C_{13}H_{17}INO_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:377.18;实验值:378.0。

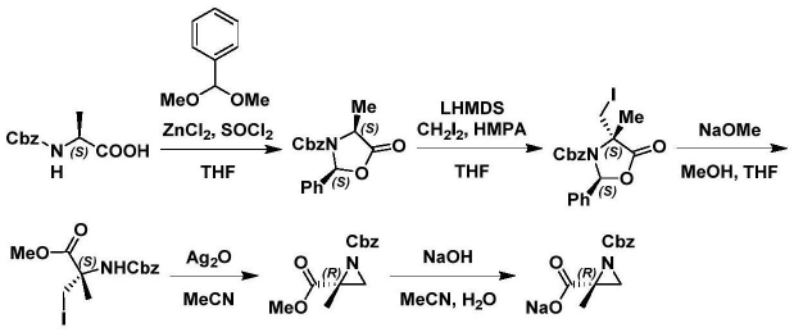
[3970] 步骤4:(S)-2-甲基氮丙啶-1,2-二甲酸1-苄基酯2-甲基酯的合成

[3971] 在室温下向(R)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-碘-2-甲基丙酸甲基酯(1g,2.65mmol)于MeCN(100mL)中的溶液中添加Ag_2O(1.84g,7.95mmol)。将混合物在90℃下加热30min。使反应物冷却至室温后,经由硅藻土过滤混合物并且将滤液在减压下浓缩。用EtOAc(100mL)萃取此残余物,并且经由硅藻土过滤有机层并在减压下浓缩,得到呈油状物的产物(630mg,粗制物)。$C_{13}H_{16}NO_4$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:249.27;实验值:250.1。

[3972] 步骤5:(S)-1-((苄基氧基)羰基)-2-甲基氮丙啶-2-甲酸的合成

[3973] 在0℃下向(S)-2-甲基氮丙啶-1,2-二甲酸1-苄基酯2-甲基酯(630mg,2.53mmol)于MeCN(3.2mL)中的溶液中添加NaOH(151.65mg,3.79mmol)于H_2O(3.2mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌30min。用H_2O(10mL)稀释反应混合物并冻干,得到呈固体的产物(652.65mg,粗制物)。

[3974] 中间体B-7:(R)-1-((苄基氧基)羰基)-2-甲基氮丙啶-2-甲酸的合成

[3975] 

[3976] 步骤1:(2S,4S)-4-甲基-5-氧代-2-苯基噁唑烷-3-甲酸苄基酯的合成

[3977] 在0℃下向((苄基氧基)羰基)-L-丙氨酸(5g,22.40mmol)和(二甲氧基甲基)苯(3.51g,23.07mmol)于THF(36mL)中的溶液中一次性添加$SOCl_2$(2.93g,24.64mmol)。将混合物搅拌10min,并且然后添加$ZnCl_2$(1.15mL,24.64mmol)。然后将混合物在0℃下搅拌4h。通

过滴加冷H_2O淬灭反应混合物,利用饱和$NaHCO_3$调整至pH 5,然后用EtOAc(2×30mL)萃取。将有机相用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→20% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈油状物的产物(3.7g,53%产率)。

[3978] 步骤2:(2S,4S)-4-(碘甲基)-4-甲基-5-氧代-2-苯基噁唑烷-3-甲酸苄基酯的合成

[3979] 将HMPA(9.33g,52.05mmol)和LiHMDS(1M,11.58mL)于THF(52mL)中的混合物在N_2下在室温下搅拌,并且然后冷却至-70℃。滴加(2S,4S)-4-甲基-5-氧代-2-苯基噁唑烷-3-甲酸苄基酯(3.5g,11.24mmol)于THF(15mL)中的溶液。搅拌30min后,滴加二碘甲烷(9.03g,33.73mmol)于THF(7mL)中的溶液。将混合物在-70℃下搅拌90min,然后在0℃下向反应混合物中添加饱和NH_4Cl(50mL),并用EtOAc(3×30mL)萃取溶液。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法(0→20%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈油状物的产物(2.39g,47%产率)。

[3980] 步骤3:(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-碘-2-甲基丙酸甲基酯的合成

[3981] 在N_2下在-40℃下经10min向(2S,4S)-4-(碘甲基)-4-甲基-5-氧代-2-苯基噁唑烷-3-甲酸苄基酯(2.39g,5.30mmol)于THF(40mL)中的溶液中滴加于MeOH(19mL)中的NaOMe(1.91g,10.59mmol)。将混合物在-40℃下搅拌2h,然后升温至-20℃并搅拌0.5h。通过添加H_2O(50mL)淬灭反应物,并用EtOAc(3×30mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(0→20% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈油状物的产物(1.37g,69%产率)。

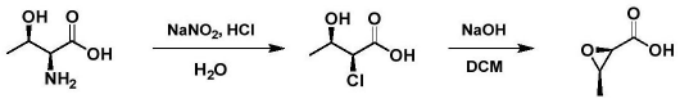
[3982] 步骤4:(R)-2-甲基氮丙啶-1,2-二甲酸1-苄基酯2-甲基酯的合成

[3983] 在室温下向(2S)-2-(苄基氧基羰基氨基)-3-碘-2-甲基-丙酸甲基酯(1.37g,3.63mmol)于MeCN(14mL)中的混合物中一次性添加Ag_2O(2.53g,10.90mmol)。将混合物在90℃下搅拌30min,然后经由硅藻土真空过滤混合物并且将滤液在减压下浓缩,得到呈油状物的产物(790mg,87%产率)。LCMS:$C_{13}H_{16}NO_4$的(ESI)m/z[M+H]计算值:250.10;实验值250.1。

[3984] 步骤5:(R)-1-((苄基氧基)羰基)-2-甲基氮丙啶-2-甲酸的合成

[3985] 在N_2下在0℃下向(R)-2-甲基氮丙啶-1,2-二甲酸1-苄基酯2-甲基酯(790mg,3.17mmol)于MeCN(7.6mL)和H_2O(7.6mL)中的混合物中一次性添加NaOH(126.77mg,3.17mmol)。将混合物在0℃下搅拌0.5h。向反应物中添加H_2O(8mL)并冻干,得到呈白色固体的(R)-1-((苄基氧基)羰基)-2-甲基氮丙啶-2-甲酸(850mg,粗制物,Na)。

[3986] 中间体B-8:(2R,3R)-3-甲基氧杂环丙烷-2-甲酸的合成

[3987] 

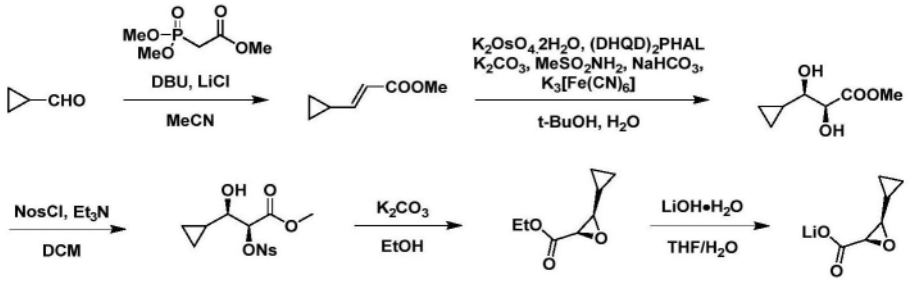
[3988] 步骤1:(2S,3R)-2-氯-3-羟基丁酸的合成

[3989] 在0℃下向(2S,3R)-2-氨基-3-羟基-丁酸(25g,209.87mmol)于HCl(148.50g,1.55mol)和H_2O中的混合物中添加$NaNO_2$(54.30g,314.81mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌3h,并且然后用EtOAc(3×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈油状物的产物(27g,粗制物),其直接用于下一步骤。$C_4H_6ClO_3$的LCMS(ESI)m/z[M-H]计算值:137.01;实验值:137.0。

[3990] 步骤2:(2R,3R)-3-甲基氧杂环丙烷-2-甲酸的合成

[3991] 在10℃下向(2S,3R)-2-氯-3-羟基-丁酸(27g,194.88mmol)于DCM(300mL)中的混合物中添加NaOH(48.99g,428.73mmol)。将混合物在10℃下搅拌3h。用DCM(2×50mL)萃取水层。通过添加25% HCl将水层的pH调整至约1-2,并且然后用EtOAc(4×100mL)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈油状物的产物(6g,30%产率),其直接用于下一步骤。$C_4H_5O_3$的LCMS(ESI)m/z[M-H]计算值:101.03;实验值:101.0

[3992] 中间体B-9:(2R,3R)-3-环丙基氧杂环丙烷-2-甲酸锂的合成

[3993] 

[3994] 步骤1:(E)-3-环丙基丙烯酸甲基酯的合成

[3995] 在0℃下向2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲基酯(31.18g,171.21mmol)于MeCN(100mL)中的混合物中添加DBU(26.06g,171.21mmol)和LiCl(9.07g,214.01mmol),接着添加环丙烷甲醛(10g,142.67mmol)。将混合物在室温下搅拌12h,然后用H_2O(300mL)淬灭并用EtOAc(2×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(0→20% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈油状物的产物(9g,50%产率)。

[3996] 步骤2:(2S,3R)-3-环丙基-2,3-二羟基丙酸甲基酯的合成

[3997] 将$K_3[Fe(CN)_6]$(27.40g,83.23mmol)、K_2CO_3(11.50g,83.23mmol)、$MeSO_2NH_2$(2.64g,27.74mmol)、$NaHCO_3$(6.99g,83.23mmol)于t-BuOH(210mL)和H_2O(140mL)中的混合物在室温下搅拌10min。然后添加$K_2OsO_4.2H_2O$(40.89mg,110.98μmol)和$(DHQD)_2PHAL$(216.12mg,277.44μmol)。将混合物在下搅拌30min,然后冷却至0℃。向混合物中添加于t-BuOH(70mL)中的(E)-3-环丙基丙烯酸甲基酯(3.5g,27.74mmol,1当量)并且在室温下搅拌15h。用饱和$Na_2S_2O_3$(100mL)淬灭混合物,并且然后用EtOAc(3×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤并且经Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(0→50% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(4.2g,47%产率)。

[3998] 步骤3:(2S,3R)-3-环丙基-3-羟基-2-(((4-硝基苯基)磺酰基)氧基)丙酸甲基酯的合成

[3999] 在0℃下向(2S,3R)-3-环丙基-2,3-二羟基丙酸甲基酯(4g,24.97mmol)和Et_3N(3.79g,37.46mmol)于DCM(40mL)中的混合物中滴加于DCM(10mL)中的4-硝基苯磺酰氯(6.09g,27.47mmol),并且在室温下搅拌12h。将混合物倒入H_2O(50mL)中并用DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(0→100%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈油状物的产物(5.82g,68%产率)。

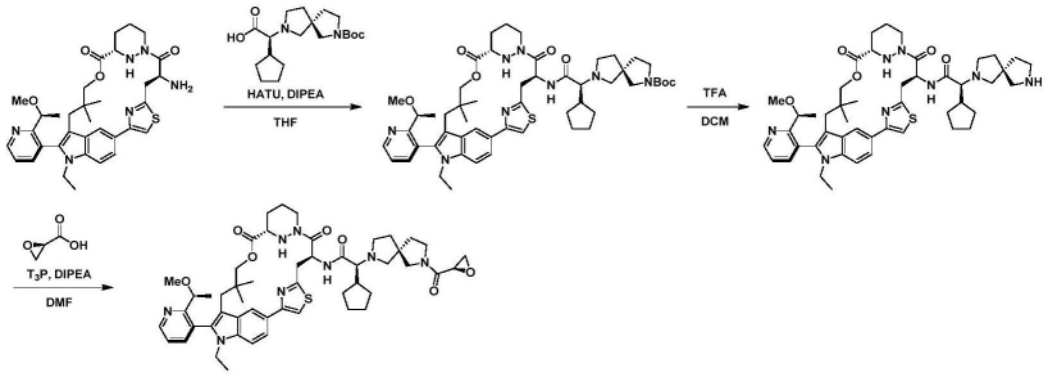
[4000] 步骤4:(2R,3R)-3-环丙基氧杂环丙烷-2-甲酸乙基酯的合成

[4001] 向(2S,3R)-3-环丙基-3-羟基-2-(((4-硝基苯基)磺酰基)氧基)丙酸甲基酯(1g,2.90mmol)于EtOH(20mL)中的混合物中添加K_2CO_3(800.44mg,5.79mmol)。将混合物在15℃下搅拌12h。将混合物倒入饱和$NaHCO_3$(50mL)中并用DCM(3×40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(0→30% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈油状物的产物(0.3g,粗制物),其直接用于下一步骤中。

[4002] 步骤5:(2R,3R)-3-环丙基氧杂环丙烷-2-甲酸锂的合成

[4003] 向(2R,3R)-3-环丙基氧杂环丙烷-2-甲酸乙基酯(300mg,1.92mmol)于THF(3mL)中的溶液中添加于H_2O(1.5mL)中的$LiOH \cdot H_2O$(161.20mg,3.84mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h。添加H_2O(20mL),并且将混合物直接冻干,得到呈固体的产物(200mg,粗制物)。$C_6H_7O_2$的LCMS(ESI)m/z[M-H]计算值:127.0;实验值:127.0。

[4004] (2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-7-((R)-氧杂环丙烷-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4005] 

[4006] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4007] 在0℃下向(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸(239.71mg,680.09μmol)于THF(6.6mL)中的溶液中添加HATU(278.48mg,732.41μmol)和DIPEA(202.84mg,1.57mmol)。将混合物在室温下搅拌30min,并且然后添加(6^{3}S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮(330mg,523.15μmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物倒入冷H_2O(30mL)中,并用EtOAc(3×10mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物,其直接用于下一步骤中。$C_{53}H_{73}N_8O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:965.5;实验值:965.6

[4008] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺

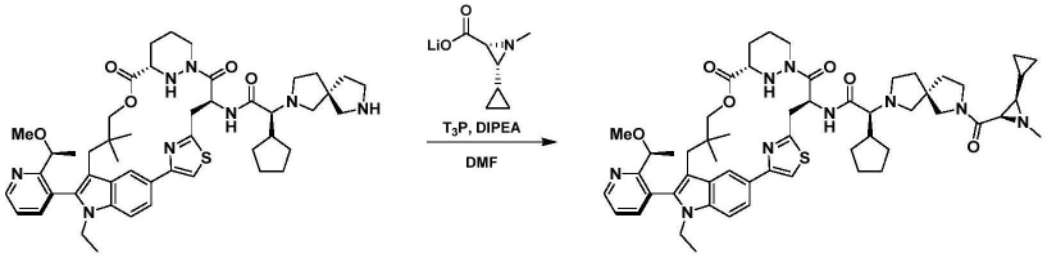
的合成

[4009] 在0℃下向(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(700mg,725.20μmol)于DCM(7mL)中的溶液中添加TFA(1.65g,14.50mmol),然后将反应物在室温下搅拌1h。将反应混合物在0℃下滴加至饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)中。用DCM(3×30mL)萃取混合物,并且将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(400mg,粗制物),其直接用于下一步骤中。$C_{48}H_{65}N_8O_5S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:865.5;实验值:865.5。

[4010] 步骤3:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-7-((R)-氧杂环丙烷-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4011] 在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(400mg,416.12μmol)和(R)-氧杂环丙烷-2-甲酸(105.83mg,832.24μmol,K)于DMF(4mL)中的溶液中添加DIPEA(376.46mg,2.91mmol)和T_3P(317.76mg,499.34μmol),然后将反应物在室温下搅拌1h。将反应物倒入冷H_2O(50mL)中,并用EtOAc(3×30mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(2×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩并通过反相色谱法(45%→70% MeCN/H_2O,0.1% NH_4HCO_3)进行纯化,得到呈固体的产物(40.83mg,10%产率)。$C_{51}H_{67}N_8O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:935.49;实验值:935.4。

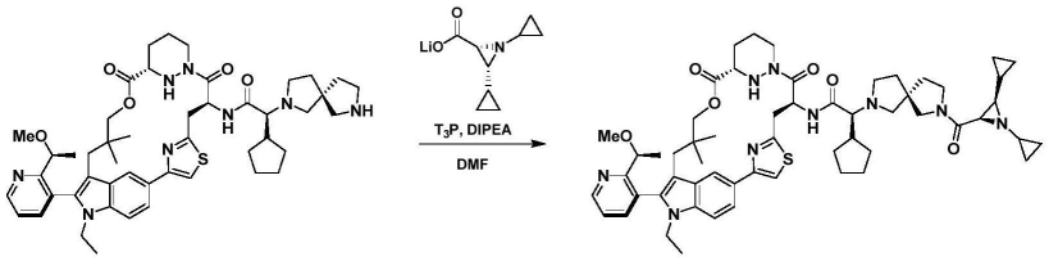
[4012] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-甲基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4013] 

[4014] 在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(250mg,288.97μmol)和(2R,3R)-3-环丙基-1-甲基氮丙啶-2-甲酸(64.20mg,346.77μmol Li)于DMF(2.5mL)中的溶液中添加DIPEA(261.43mg,2.02mmol)、T_3P(239.06mg,375.66μmol),然后将反应物在N_2下在室温下搅拌1h。将反应物倒入饱和NH_4Cl水溶液(30mL)中,并用EtOAc(3×10mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并

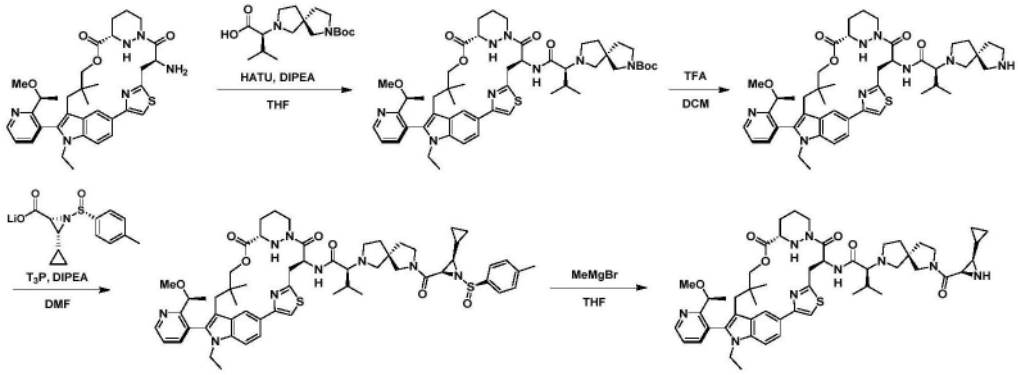
在减压下浓缩,得到粗产物,通过反相色谱法(50%→80%MeCN/H_2O,0.1% NH_4HCO_3)纯化所述粗产物,得到呈固体的产物(57.50mg,20%产率)。$C_{55}H_{74}N_9O_6S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:988.55;实验值:988.5。

[4015] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-1,3-二环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6³S,4S,Z)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4016] 

[4017] 向(2S)-2-环戊基-N-((6³S,4S,Z)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(350mg,404.56μmol)于THF(7mL)中的溶液中添加(2R,3R)-1,3-二环丙基氮丙啶-2-甲酸(84.54mg,485.47μmol,Li)、T_3P(334.68mg,525.93μmol)和DIPEA(366.01mg,2.83mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将混合物倒入NH_4Cl水溶液(10mL)中并用EtOAc(3×10mL)萃取,并且将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(50%→85%MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化残余物,得到呈固体的产物(51.7mg,12%产率)。$C_{57}H_{76}N_9O_6S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1014.57;实验值:1014.5。

[4018] (2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6³S,4S,Z)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

[4019] 

[4020] 步骤1:(5S)-7-((2S)-1-(((6³S,4S,Z)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4021] 在0℃下向(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基

丁酸(6.21g,19.02mmol)于THF(100mL)中的溶液中添加DIPEA(6.15g,47.56mmol)和HATU(7.53g,19.82mmol),然后将混合物在0℃下搅拌20min,并且添加(6^3S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮(10g,15.85mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h 30min。将混合物添加至饱和NH_4Cl(500mL)中,并用EtOAc(3×150mL)萃取混合物。将合并的有机相用盐水(2×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。然后通过硅胶柱色谱法(0→100% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(14.0g,80%产率)。

[4022] 步骤2:(2S)-N-((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)丁酰胺的合成

[4023] 在0℃下向(5S)-7-((2S)-1-((((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(14g,12.68mmol)于DCM(35mL)中的溶液中添加TFA(43.38g,380.47mmol)。将混合物在室温下搅拌30min。然后在减压下浓缩反应混合物,并且使残余物吸收于DCM(80mL)中。在0℃下将混合物滴加至饱和$NaHCO_3$(400mL)中。用DCM(3×150mL)萃取混合物,并且将合并的有机相用盐水(2×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(10.5g,85%产率),其直接用于下一步骤中。

[4024] 步骤3:(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

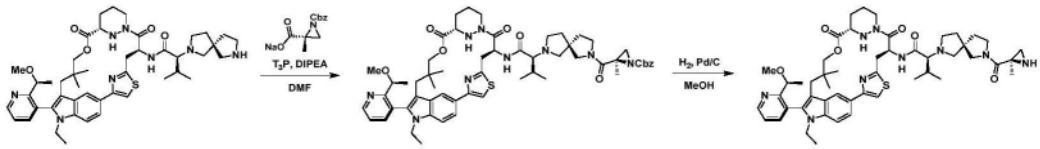
[4025] 在0℃下向(2S)-N-((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)丁酰胺(9.5g,11.32mmol)和(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸(4.01g,14.72mmol,Li)于DMF(95mL)中的溶液中添加DIPEA(8.78g,67.93mmol)和T_3P(10.81g,16.98mmol)。将混合物在室温下搅拌30min。将混合物添加至饱和NH_4Cl(500mL)中,并用EtOAc(3×200mL)萃取混合物。将合并的有机相用盐水(3×180mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→100% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(6.89g,54%产率)。

[4026] 步骤4:(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

[4027] 在N_2下在-78℃下向(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-

((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺(6.89g,6.34mmol)于THF(68.9mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,16.91mL)。将混合物在-78℃下搅拌1h。然后在0℃下将反应混合物添加至饱和NH_4Cl(50mL)中,并且然后用DCM(3×20mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→20% MeOH/EtOAc)纯化残余物,得到呈固体的产物(4.4g,70%产率)。$C_{52}H_{70}N_9O_6S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:948.52;实验值:948.6。

[4028] (2S)-2-环戊基-N-(((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-7-((R)-2-甲基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4029] 

[4030] 步骤1:(2R)-2-((5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-((((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-羰基)-2-甲基氮丙啶-1-甲酸苄基酯的合成

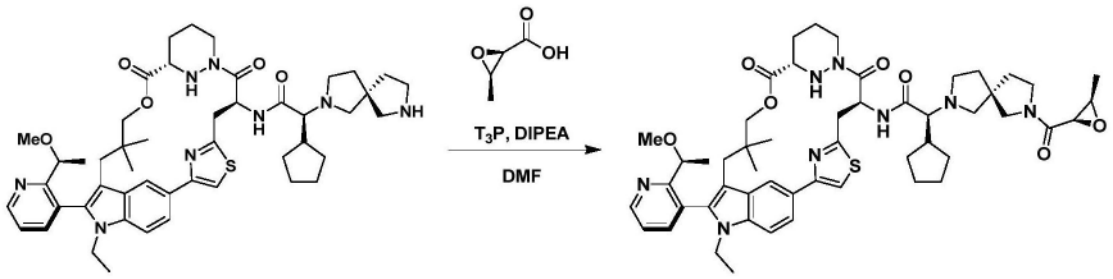
[4031] 在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-(((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(250mg,288.97μmol)和(R)-1-((苄基氧基)羰基)-2-甲基氮丙啶-2-甲酸(81.57mg,315.89μmol,Na)于DMF(2.5mL)中的溶液中添加DIPEA(186.74mg,1.44mmol)和T_3P(183.89mg,288.97μmol),将混合物在室温下搅拌1h,然后在0℃下添加饱和NH_4Cl(20mL)。用EtOAc(3×30mL)萃取混合物,并且将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物。通过硅胶柱色谱法(0→10% MeOH/EtOAc)纯化残余物,得到呈固体的产物(160mg,51%产率)。$C_{60}H_{76}N_9O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1082.55;实验值:1082.6。

[4032] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-(((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-7-((R)-2-甲基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4033] 向(2R)-2-((5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-((((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-羰基)-2-甲基氮丙啶-1-甲酸苄基酯(160mg,147.83μmol)于MeOH(2mL)中的溶液中添加Pd/C(160mg)。使悬浮液在减压下脱气并用H_2吹扫若干次。将混合物在H_2(15psi)下在室温下搅拌1h。经由硅藻土过滤反应物,并且将滤液在减压下浓缩。通过反相色谱法(40%→70% MeCN/H_2O 0.1%NH_4HCO_3)纯化残余物,得到呈固体的产物(56.07mg,

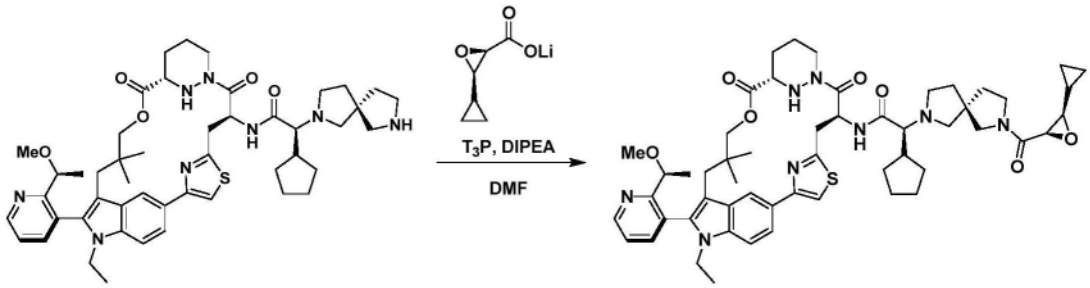
40%产率)。LCMS:$C_{52}H_{70}N_9O_6S$的(ESI)m/z[M+H]计算值:948.52;实验值:948.3。

[4034] (2S)-2-环戊基-N-((6³S,4S,Z)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-甲基氧杂环丙烷-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4035] 

[4036] 在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((6³S,4S,Z)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(0.2g,231.18μmol)和(2R,3R)-3-甲基氧杂环丙烷-2-甲酸(47.20mg,462.36μmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加DIPEA(89.63mg,693.53μmol)和T_3P(294.23mg,462.36μmol)。将混合物在室温下搅拌2h,然后添加H_2O(5mL)并用EtOAc(3×5mL)萃取混合物。将有机相用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(45%→85%MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化残余物,得到呈固体的产物(105mg,48%产率)。$C_{52}H_{69}N_8O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:949.50;实验值:949.5。

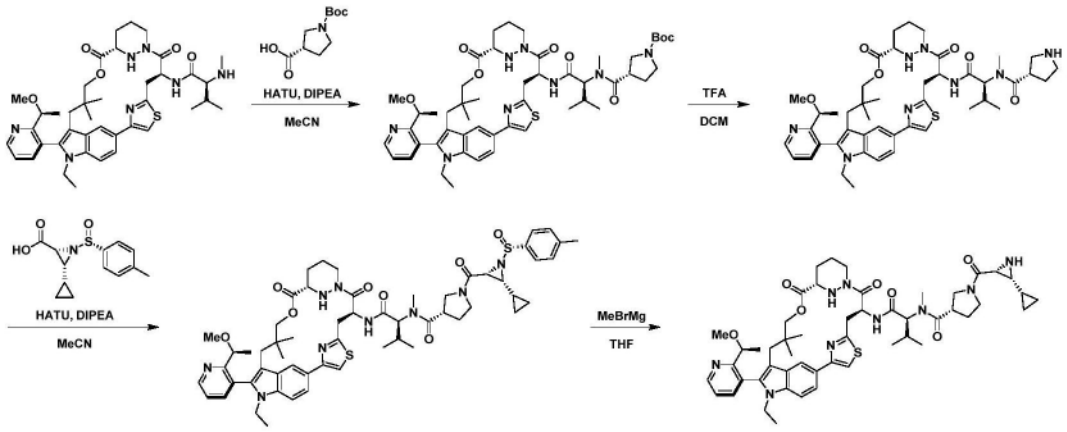
[4037] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氧杂环丙烷-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6³S,4S,Z)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4038] 

[4039] 在0℃下向(2R,3R)-3-环丙基氧杂环丙烷-2-甲酸锂(81.49mg,577.94μmol)和(2S)-2-环戊基-N-((6³S,4S,Z)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(250mg,288.97μmol)于DMF(3mL)中的溶液中添加T_3P(367.78mg,577.94μmol)和DIPEA(112.04mg,866.91μmol)。将混合物在室温下搅拌2h。用H_2O(10mL)淬灭反应物,然后用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到残余物。通过反相色谱法(45%→75% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化残余物,得到呈固体的产

物(85.23mg,30%产率)。$C_{54}H_{71}N_8O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:975.25;实验值:975.5。

[4040] (3S)-1-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-N-((2S)-1-(((6³S,4S,Z)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺的合成

[4041] 

[4042] 步骤1:(3S)-3-(((2S)-1-(((6³S,4S,Z)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)(甲基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯的合成

[4043] 在0℃下向(2S)-N-((6³S,4S,Z)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰胺(0.25g,336.04μmol)于MeCN(7mL)中的溶液中添加(S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-甲酸(216.99mg,1.01mmol)、HATU(383.32mg,1.01mmol)和DIPEA(130.29mg,1.01mmol)。将混合物在室温下搅拌30min。使反应混合物在DCM(15mL)与H_2O(10mL)之间分配。分离有机相,用盐水(2×5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(50%→100%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(0.283g,89%产率)。$C_{50}H_{69}N_8O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:941.5;实验值:941.4。

[4044] 步骤2:(3S)-N-((2S)-1-(((6³S,4S,Z)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺的合成

[4045] 在0℃下向(3S)-3-(((2S)-1-(((6³S,4S,Z)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)(甲基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.283g,300.68μmol)于DCM(4mL)中的溶液中添加TFA(980.59mg,8.60mmol)。将混合物在室温下搅拌30min。通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物调整至pH 8。使反应混合物在DCM(15mL)与H_2O(10mL)之间分配。分离有机相,用盐水(2×5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(0.18g,71%产率),其直接用于下一步骤中。$C_{45}H_{61}N_8O_6S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:841.4;实验值:841.4。

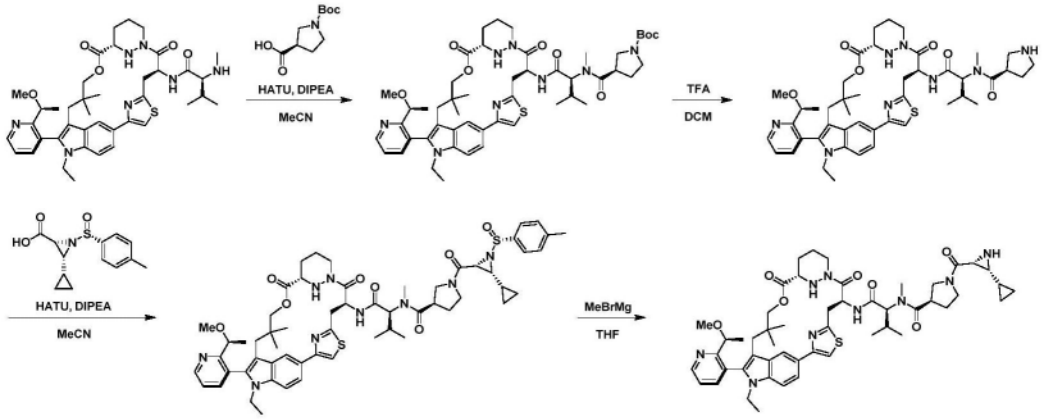
[4046] 步骤3:(3S)-1-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺的合成

[4047] 在0℃下向(3S)-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺(0.13g,154.56μmol)于MeCN(5mL)中的溶液中添加(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸(102.53mg,386.41μmol,Li)、HATU(146.93mg,386.41μmol)和DIPEA(49.94mg,386.41μmol)。将混合物在室温下搅拌30min。使反应混合物在DCM(15mL)与H_2O(10mL)之间分配。分离有机相,用盐水(2×5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(50%→100% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(0.12g,71%产率)。

[4048] 步骤4:(3S)-1-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺的合成

[4049] 向(3S)-1-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺(0.08g,73.50μmol)于THF(4mL)中的溶液中添加MeMgBr(1M,294.01μL)。将混合物在-78℃下搅拌1h。使反应混合物在DCM(15mL)与H_2O(10mL)之间分配。分离有机相,用盐水(2×5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过反相柱色谱法(30%→60% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化残余物,得到呈固体的产物(0.016g,23%产率)。$C_{51}H_{68}N_9O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:950.50;实验值:950.5。

[4050] (3R)-1-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺的合成

[4051] 

[4052] 步骤1:(3R)-3-(((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)(甲基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯的合成

[4053] 在0℃下向(2S)-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰胺(200mg,268.83μmol)于MeCN(3mL)中的溶液中添加(3R)-1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-甲酸(69.44mg,322.60μmol)、HATU(153.33mg,403.25μmol)和DIPEA(104.23mg,806.50μmol),并且将混合物在室温下搅拌30min。用H_2O(5mL)稀释混合物并用DCM(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到残余物。通过制备型TLC(10%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(180mg,71%产率)。$C_{50}H_{69}N_8O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:941.5;实验值:941.4。

[4054] 步骤2:(3R)-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺的合成

[4055] 在0℃下向(3R)-3-(((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)(甲基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(180mg,191.25μmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(0.4mL,5.40mmol),并且将混合物在室温下搅拌30min。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物调整至pH 8。然后用H_2O(5mL)稀释混合物,并用DCM(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(110mg,68%产率)。$C_{45}H_{61}N_8O_6S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:841.4;实验值:841.5。

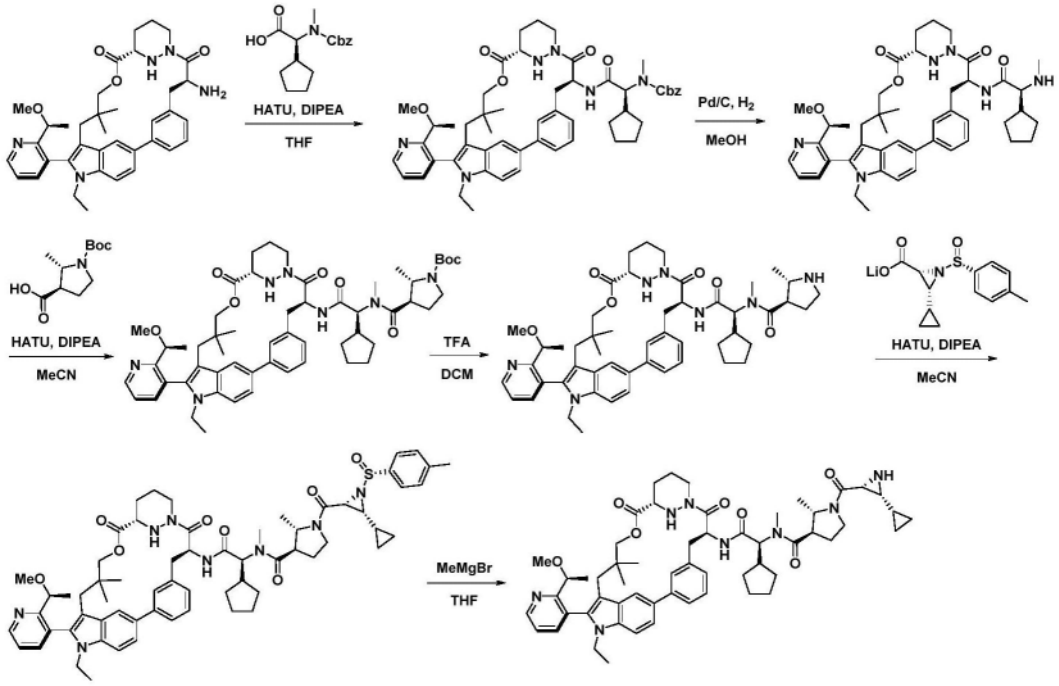
[4056] 步骤3:(3R)-1-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺的合成

[4057] 在0℃下向(3R)-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺(110mg,130.79μmol)于MeCN(2mL)中的溶液中添加(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸(89.02mg,326.96μmol,Li)、HATU(74.59mg,196.18μmol)和DIPEA(50.71mg,392.36μmol),并且将混合物在室温下搅拌30min。用H_2O(5mL)稀释所述混合物并用DCM(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过制备型TLC(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(100mg,70%产率)。$C_{58}H_{74}N_9O_8S_2$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1088.5;实验值:1088.6。

[4058] 步骤4:(3R)-1-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺的合成

[4059] 在-78℃下向(3R)-1-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺(140mg,128.63μmol)于THF(1mL)中的溶液中添加MeMgBr(1M,514.52μL),并且将混合物在室温下搅拌30min。用H_2O(2mL)稀释所述混合物并用DCM(3×2mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×3mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到残余物。通过反相色谱法(30%→60%MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化残余物,得到呈固体的产物。$C_{51}H_{68}N_9O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:950.50;实验值:950.5。

[4060] (2S,3R)-N-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-1-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-N,2-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺的合成

[4061] 

[4062] 步骤1:((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸苄基酯的合成

[4063] 在0℃下向(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(2.56g,3.18mmol)和(S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-环

戊基乙酸(1.11g,3.81mmol)于THF(21.2mL)中的溶液中添加DIPEA(2.76mL,15.9mmol)和HATU(1.57g,4.13mmol)。2h后,使所得混合物升温至室温过夜,并且然后用EtOAc和H_2O稀释。用EtOAc萃取水层,并且将合并的有机层用0.2N柠檬酸、H_2O、饱和$NaHCO_3$、盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→75% EtOAc/己烷)进行纯化得到所需产物(2.22g,78%产率)。$C_{53}H_{64}N_6O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:897.49;实验值:897.9。

[4064] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6$_1$,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的合成

[4065] 向((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸苄基酯(1.77g,1.97mmol)于MeOH(19.7mL)中的溶液中添加10wt%Pd/C(180mg)。将所得混合物在氢气气氛下在室温下搅拌4h,经由硅藻土过滤,并用MeOH洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩,得到所需产物(1.42g,粗制物),其不经纯化即使用。$C_{45}H_{58}N_6O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:763.46;实验值:763.7。

[4066] 步骤3:(2S,3R)-3-(((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨甲酰基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯的合成

[4067] 在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6$_1$,6^2,6^3,6^4,6$_5$,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺(475mg,0.623mmol)、(2S,3R)-1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基吡咯烷-3-甲酸(185mg,0.809mmol)和DIPEA(540mL,3.11mmol)于MeCN(3.1mL)中的溶液中添加HATU(331mg,0.871mmol)。1h后,使所得混合物升温至室温,并且再在2h后用EtOAc和H_2O稀释。将有机相用0.2N柠檬酸、H_2O、饱和$NaHCO_3$、盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→77% EtOAc/己烷)进行纯化得到所需产物(478mg,79%产率)。$C_{56}H_{75}N_7O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:974.58;实验值:974.9。

[4068] 步骤4:(2S,3R)-N-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-N,2-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺的合成

[4069] 在0℃下向(2S,3R)-3-(((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨甲酰基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(478mg,0.491mmol)于DCM(4.89mL)中的溶液中添加TFA(1.87mL,24.5mmol)。1h后,通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液和固体$NaHCO_3$淬灭反应物,并且然后用H_2O稀释。用DCM萃取水层,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在

减压下浓缩,得到所需产物(445mg,粗制物),其不经进一步纯化即使用。$C_{51}H_{67}N_7O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:874.53;实验值:874.9。

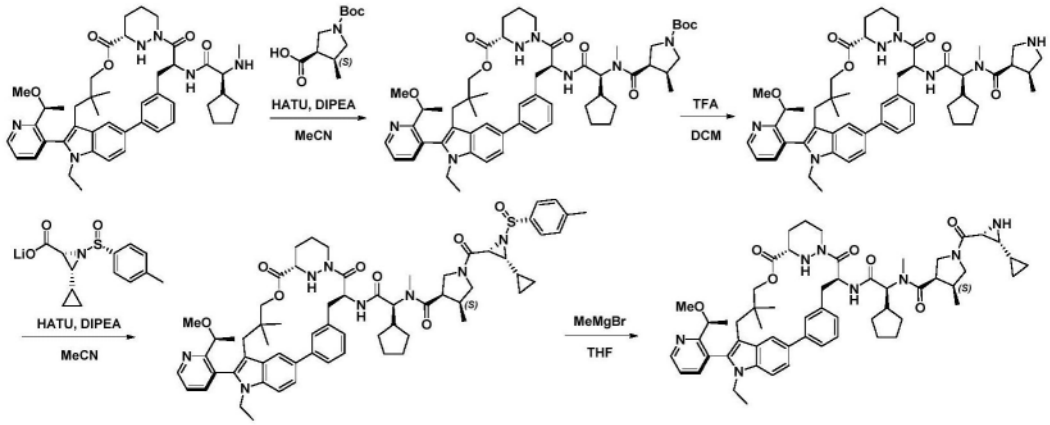
[4070] 步骤5:(2S,3R)-N-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-1-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-N,2-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺的合成

[4071] 在0℃下向(2S,3R)-N-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-N,2-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺(440mg,0.503mmol)、(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸锂(177mg,0.654mmol)和DIPEA(260mL,1.50mmol)于MeCN(2.51mL)中的溶液中添加HATU(286mg,0.754mmol)。再添加MeCN(2.0mL),并且使反应物升温至室温。1.5h后,用EtOAc和H_2O稀释反应混合物。用EtOAc萃取水层,并且将合并的有机层用H_2O、饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→5% MeOH/DCM)进行纯化得到所需产物(425mg,75%产率)。$C_{64}H_{80}N_8O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1121.59;实验值:1121.9。

[4072] 步骤6:(2S,3R)-N-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,66-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-1-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-N,2-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺的合成

[4073] 在-78℃下向(2S,3R)-N-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-1-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-N,2-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺(425mg,0.379mmol)于THF(7.55mL)中的溶液中添加MeMgBr(667mL,2.27mmol,3.4M于2-MeTHF中)。30min后,通过添加饱和NH_4Cl水溶液(7.0mL)淬灭反应物,升温至室温,并用EtOAc和H_2O稀释。用EtOAc萃取水层,并且将合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(10%→99% MeCN/H_2O)进行纯化得到所需产物(181mg,49%产率)。$C_{57}H_{74}N_8O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:983.58;实验值:983.5。

[4074] (3R,4S)-N-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-1-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-N,4-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺的合成

[4075] 

[4076] 步骤1:(3R,4S)-3-(((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨甲酰基)-4-甲基吡咯烷-1-甲酸苄基酯的合成

[4077] 在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6$_1$,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺(481mg,0.623mmol)、(3R,4S)-1-((苄基氧基)羰基)-4-甲基吡咯烷-3-甲酸(215mg,0.817mmol)和DIPEA(545mL,3.14mmol)于MeCN(3.1mL)中的溶液中添加HATU(334mg,0.880mmol)。1h后,使所得混合物升温至室温过夜,并且再添加(3R,4S)-1-((苄基氧基)羰基)-4-甲基吡咯烷-3-甲酸(49mg,0.186mmol)和HATU(71mg,0.186mmol)。4h后,用EtOAc和H_2O稀释反应混合物。将有机相用0.2N柠檬酸、H_2O、饱和$NaHCO_3$、盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→77% EtOAc/己烷)进行纯化得到所需产物(379mg,60%产率)。$C_{59}H_{73}N_7O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1008.56;实验值:1008.9。

[4078] 步骤2:(3R,4S)-N-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-N,4-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺的合成

[4079] 向(3R,4S)-3-(((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,65,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨甲酰基)-4-甲基吡咯烷-1-甲酸苄基酯(366mg,0.366mmol)于MeOH(18mL)中的溶液中添加10wt%Pd/C(38mg)。将所得混合物在氢气气氛下在室温下搅拌3h,经由硅藻土过滤,并用MeOH洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩,得到所需产物(318mg,粗制物),其不经纯化即使用。$C_{51}H_{67}N_7O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:874.53;实验值:875.0。

[4080] 步骤3:(3R,4S)-N-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-1-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-N,4-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺的合成

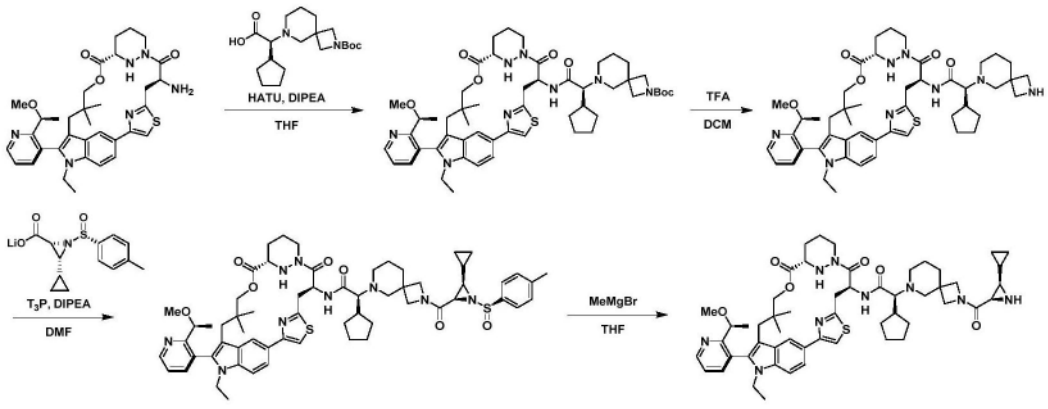
[4081] 在0℃下向(3R,4S)-N-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲

氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-N,4-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺(318mg,0.364mmol)、(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸锂(128mg,0.472mmol)和DIPEA(188mL,1.09mmol)于MeCN(1.81mL)中的溶液中添加HATU(207mg,0.545mmol)。再添加MeCN(2.0mL),并且使反应物升温至室温。16h后,用EtOAc和H_2O稀释反应混合物。用EtOAc萃取水层,并且将合并的有机层用H_2O、饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→5% MeOH/DCM)进行纯化得到所需产物(203mg,50%产率)。$C_{64}H_{80}N_8O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1121.59;实验值:1121.6。

[4082] 步骤4:(3R,4S)-N-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-1-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-N,4-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺的合成

[4083] 在-78℃下向(3R,4S)-N-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-1-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-N,4-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺(202mg,0.181mmol)于THF(3.59mL)中的溶液中添加MeMgBr(317mL,1.08mmol,3.4M于2-MeTHF中)。30min后,通过添加饱和NH_4Cl水溶液(7.0mL)淬灭反应物,升温至室温,并用EtOAc和H_2O稀释。用EtOAc萃取水层,并且将合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(10%→99% MeCN/H_2O)进行纯化得到所需产物(67mg,38%产率)。$C_{57}H_{74}N_8O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:983.58;实验值:983.9。

[4084] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4085] 

[4086] 步骤1:6-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4087] 在0℃下向(S)-2-(2-(叔丁氧基羰基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)-2-环戊基乙酸(363.20mg,1.03mmol)于THF(5mL)中的溶液中添加HATU(421.94mg,1.11mmol)和DIPEA(307.32mg,2.38mmol),接着添加(6^3S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮(500mg,792.65μmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物倒入冷的饱和NH_4Cl(30mL)中。用EtOAc(3×20mL)萃取水相,并且将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(1g,粗制物),其直接用于下一步骤中。$C_{53}H_{73}N_8O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:965.5;实验值:965.6;

[4088] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-(2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)乙酰胺的合成

[4089] 在0℃下向6-((1S)-1-环戊基-2-((((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(1g,808.08μmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(1.84g,16.16mmol),然后将反应物在室温下搅拌2h。在0℃下将反应混合物滴加至100mL饱和$NaHCO_3$中。用DCM(3×30mL)萃取混合物。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到固体(800mg,94%产率),其直接用于下一步骤中。$C_{48}H_{65}N_8O_5S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:865.5;实验值:865.5;

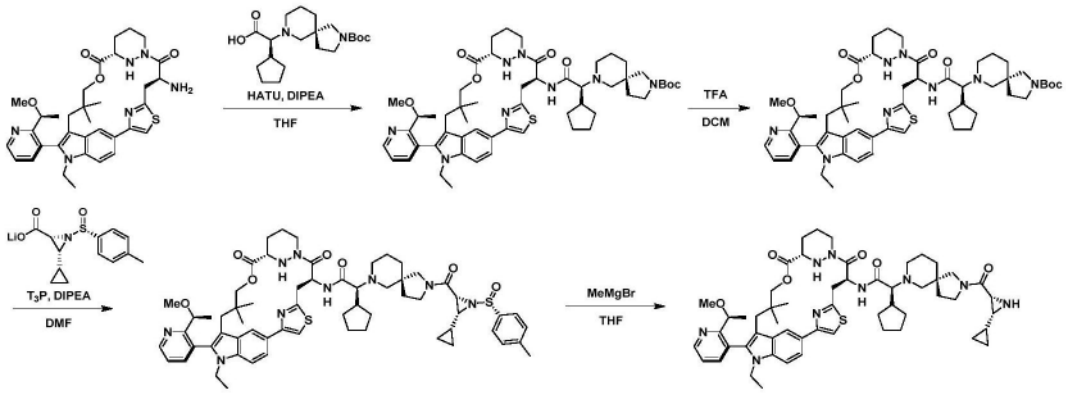
[4090] 步骤3:(2S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)-N-((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4091] 向(2S)-2-环戊基-N-((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-(2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)乙酰胺(800mg,924.71μmol)和(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸(302.12mg,1.11mmol,Li)于DMF(8mL)中的溶液中添加DIPEA(836.57mg,6.47mmol)和T_3P(706.14mg,1.11mmol)。将反应物在室温下搅拌1h。然后将反应物倒入饱和NH_4Cl(100mL)中。用EtOAc(3×50mL)萃取水相,并且将合并的有机相用盐水(2×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物,通过硅胶柱色谱法(30%→100% EtOAc/石油醚至0→20% MeOH/EtOAc)纯化所述粗产物,得到呈固体的产物(350mg,33.%产率)。$C_{61}H_{78}N_9O_7S_2$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1112.5;实验值:1112.5

[4092] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)-N-((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4093] 在N_2下在-70℃下向(2S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺(280mg,251.70μmol)于THF(4.2mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,671.19μL)。将混合物在-70℃下搅拌1h。用饱和NH_4Cl水溶液(30mL)淬灭反应混合物,并且然后用EtOAc(3×20mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩并通过反相色谱法(45%→65% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)进行纯化,得到呈固体的产物(69.17mg,28%产率)。$C_{54}H_{72}N_9O_6S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:974.53;实验值:974.5。

[4094] (2S)-2-环戊基-2-((R)-2-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.5]癸-7-基)-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4095] 

[4096] 步骤1:(5R)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4097] 向(S)-2-((R)-2-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.5]癸-7-基)-2-环戊基乙酸(270.16mg,737.16μmol)于THF(3.1mL)中的溶液中添加HATU(298.98mg,786.31μmol)和DIPEA(254.06mg,1.97mmol)。将溶液搅拌30min,并且然后添加(6^{3}S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮(310mg,491.44μmol)。然后将混合物在室温下搅拌1.5h,并且然后添加饱和NH_4Cl(10mL)。用EtOAc(3×10mL)萃取混合物,并且将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,然后通过硅胶柱色谱法(0→100% EtOAc/石油醚)纯化粗产物,得到呈固体的产物(420mg,87%产率)。$C_{54}H_{75}N_8O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:979.30;实验值:979.5。

[4098] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.5]癸-7-基)乙酰胺的合成

[4099] 在0℃下向(5R)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6³S,4S,Z)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁基酯(420mg,428.89μmol)于DCM(4.2mL)中的溶液中添加TFA(978.04mg,8.58mmol),然后将混合物在室温下搅拌2h。在0℃下将反应混合物滴加至饱和$NaHCO_3$(25mL)中。然后用DCM(3×15mL)萃取混合物,并且将合并的有机相用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(350mg,粗制物)。$C_{49}H_{67}N_8O_5S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:879.18;实验值:879.5。

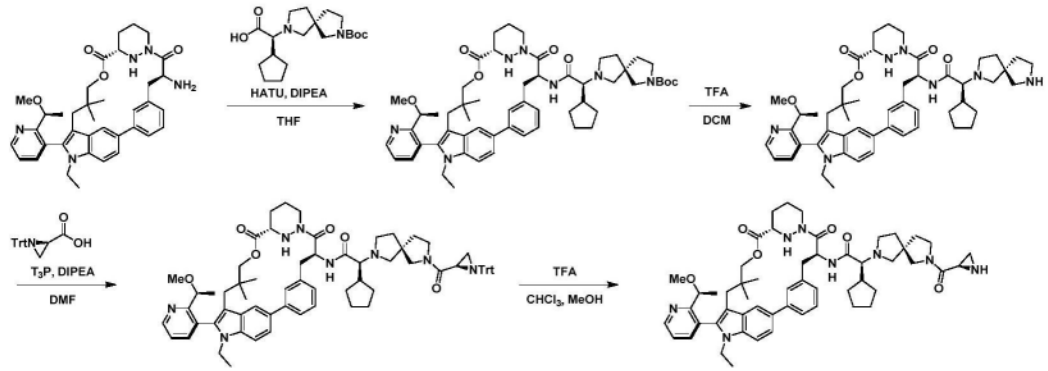
[4100] 步骤3:(2S)-2-环戊基-2-((R)-2-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.5]癸-7-基)-N-((6³S,4S,Z)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4101] 向(2S)-2-环戊基-N-((6³S,4S,Z)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.5]癸-7-基)乙酰胺(350mg,398.11μmol)和(2R,3R)-3-环丙基-1-[(R)-对甲苯基亚磺酰基]氮丙啶-2-甲酸(216.78mg,796.21μmol,Li)于DMF(3.5mL)中的溶液中添加T_3P(380.01mg,597.16μmol)和DIPEA(411.61mg,3.18mmol)。然后将混合物在室温下搅拌1h。添加H_2O(15mL),并用EtOAc(3×15mL)萃取混合物。将合并的有机层用NH_4Cl水溶液(25mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备型TLC(10% EtOAc/石油醚)纯化粗产物,得到呈固体的产物(435mg,粗制物)。$C_{62}H_{80}N_9O_7S_2$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1126.49;实验值:1126.6。

[4102] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((R)-2-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.5]癸-7-基)-N-((6³S,4S,Z)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4103] 在-70℃下向(2S)-2-环戊基-2-((R)-2-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.5]癸-7-基)-N-((6³S,4S,Z)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺(435mg,386.16μmol)于THF(4.5mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,1.03mL),并且将混合物在-70℃下搅拌2h。在-70℃下滴加饱和NH_4Cl(15mL),并且然后使混合物升温至室温。添加EtOAc(3×15mL),并且分离有机层并在减压下浓缩。通过反相色谱法(50%→80% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化残余物,得到呈固体的产物(107mg,28%产率)。$C_{55}H_{74}N_9O_6S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:988.55;实验值:988.5。

[4104] (2S)-2-((S)-7-((R)-氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4105] 

[4106] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4107] 在0℃下向(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸(609.69mg,1.73mmol)和(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(830mg,1.33mmol)于THF(16mL)中的溶液中添加HATU(708.30mg,1.86mmol)和DIPEA(515.91mg,3.99mmol),然后将反应物在室温下搅拌2.5h。将残余物倒入冷却的饱和NH_4Cl(50mL)中,用EtOAc(3×20mL)萃取水相,并且将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(100%EtOAc/石油醚)纯化粗产物,得到呈固体的产物(1.2g,94%产率),其直接用于下一步骤中。$C_{56}H_{76}N_7O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:958.6;实验值:958.7。

[4108] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4109] 向(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(1.2g,1.25mmol)于DCM(12mL)中的溶液中添加TFA(2.86g,25.05mmol)。在0℃下搅拌混合物,并且然后升温至室温并搅拌2h。将混合物倒入冷的饱和$NaHCO_3$(40mL)中,并用DCM(3×20mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(850mg,粗制物),其直接用于下一步骤中。$C_{51}H_{68}N_7O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:858.5;实验值:858.6。

[4110] 步骤3:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-7-((R)-1-三苯甲基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

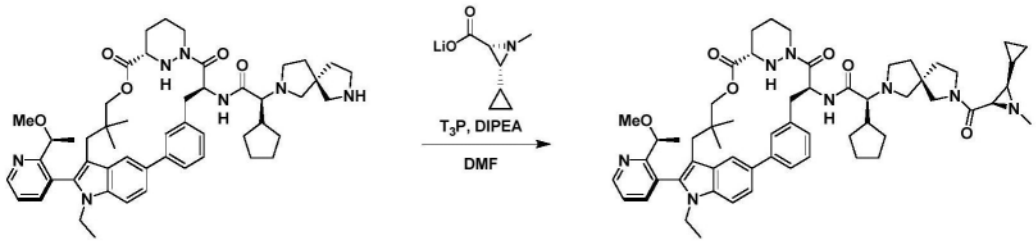
[4111] 在0℃下向(R)-1-三苯甲基氮丙啶-2-甲酸(438.69mg,932.27μmol)和(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-

二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(400mg,466.14μmol)于DMF(4mL)中的溶液中添加DIPEA(421.71mg,3.26mmol)和T_3P(444.95mg,699.20μmol),然后将反应物在室温下搅拌2h。将残余物倒入冷却的饱和NH_4Cl(40mL)中,用EtOAc(3×20mL)萃取水相,将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(30%→100% EtOAc/石油醚)纯化粗产物,得到呈固体的产物(300mg,55%产率)。$C_{73}H_{85}N_8O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1169.7;实验值:1169.8。

[4112] 步骤4:(2S)-2-((S)-7-((R)-氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

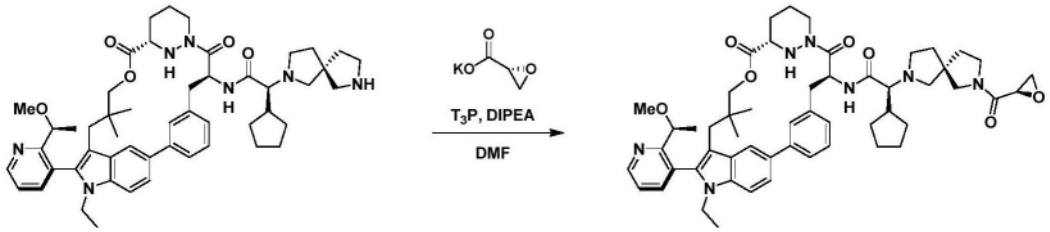
[4113] 向(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-7-((R)-1-三苯甲基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(300mg,256.52μmol)于MeOH(2mL)和$CHCl_3$(1mL)中的溶液中添加TFA(1.75g,15.39mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1h,并且然后添加至饱和$NaHCO_3$(30mL)中。用DCM(3×10mL)萃取水相,并且将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(45%→65% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化粗产物,接着通过反相色谱法(55%→75% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)进行第二次纯化,得到呈固体的产物(55.34mg,23%产率)。$C_{54}H_{71}N_8O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:927.55;实验值:927.6。

[4114] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-甲基氮丙啶-2-羰基)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4115] 

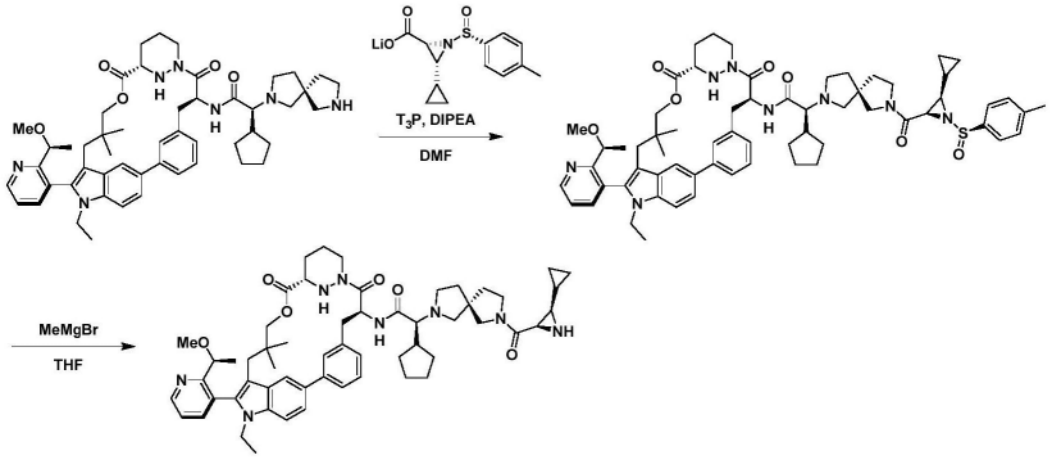
[4116] 向(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(200mg,229.33μmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加(2R,3R)-3-环丙基-1-甲基氮丙啶-2-甲酸(40.76mg,275.20μmol,Li)、DIPEA(296.39mg,2.29mmol)和T_3P(189.72mg,298.13μmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h,然后倒入饱和NH_4Cl(10mL)中,用DCM(3×10mL)萃取,并且将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(45%→65% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化残余物,得到呈固体的产物(75.89mg,33%产率)。$C_{58}H_{75}N_8O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:995.58;实验值:995.5。

[4117] (2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-7-((R)-氧杂环丙烷-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4118] 

[4119] 在0℃下向(R)-氧杂环丙烷-2-甲酸(103.73mg,815.74μmol,K)和(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(350mg,407.87μmol)于DMF(3.5mL)中的溶液中添加DIPEA(316.29mg,2.45mmol)和T_3P(311.46mg,489.44μmol),然后将反应物在室温下搅拌2h。将残余物倒入冷的饱和NH_4Cl(30mL)中,用EtOAc(3×10mL)萃取水相,并且将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(45%→65% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化粗产物,得到呈固体的产物(68.44mg,17%产率)。$C_{54}H_{70}N_7O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:928.54;实验值:928.5。

[4120] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4121] 

[4122] 步骤1:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

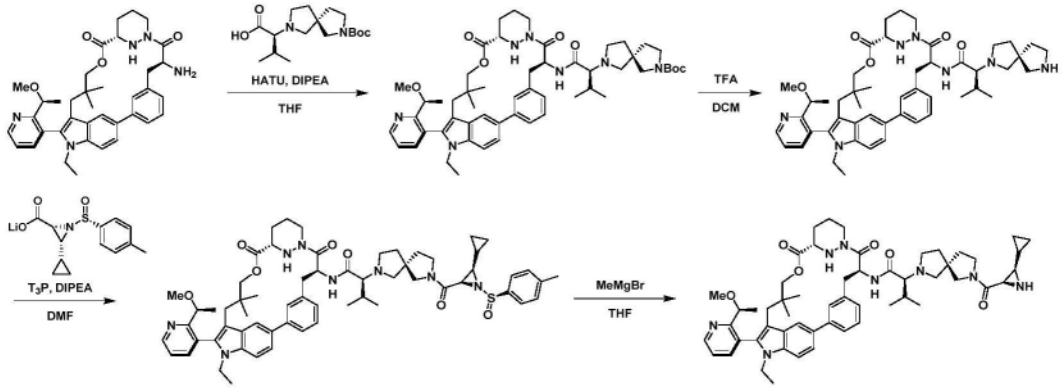
[4123] 在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺

(252.65mg,751.64μmol,Li)于DMF(4.5mL)中的溶液中添加DIPEA(323.81mg,2.51mmol)和T_3P(350.77mg,551.21μmol),然后将混合物在室温下搅拌1h。在0℃下用H_2O(10mL)淬灭反应混合物,并且然后用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→100% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(370mg,67%产率)。$C_{64}H_{81}N_8O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1105.59,实验值:1105.7。

[4124] 步骤2:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4125] 在-70℃下向(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺(190mg,171.88μmol)于THF(2mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,458.34μL),然后将混合物在-70℃下搅拌1h。在-70℃下向反应混合物中滴加饱和NH_4Cl(10mL)。去除冷却浴,并且使反应混合物升温至室温。用EtOAc(3×20mL)萃取混合物,并且将合并的有机层在减压下浓缩。通过反相色谱法(45%→75% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化残余物,得到呈固体的产物(72.17mg,43%产率)。$C_{57}H_{75}N_8O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:967.58;实验值:967.5。

[4126] (2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

[4127] 

[4128] 步骤1:(5S)-7-((2S)-1-(((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4129] 向(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸(289.81mg,887.81μmol)于THF(3mL)中的溶液中添加DIPEA(176.52mg,1.37mmol)和HATU(272.65mg,717.08μmol),然后将混合物搅拌20min,接着添加(6³S,4S)-4-氨基-1¹-乙基-

1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(426mg,682.93μmol)。将混合物在室温下搅拌2h,然后添加饱和NH_4Cl(20mL)。用EtOAc(3×10mL)萃取溶液,并且将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(636mg,粗制物),其直接用于下一步骤中。$C_{54}H_{74}N_7O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:932.56;实验值:932.6。

[4130] 步骤2:(2S)-N-((6³S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)丁酰胺的合成

[4131] 在0℃下向(5S)-7-((2S)-1-(((6³S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(857mg,919.33μmol)于DCM(9.3mL)中的溶液中添加TFA(2.10mg,18.39mmol)。然后将混合物在室温下搅拌3.5h。在0℃下将反应混合物滴加至饱和$NaHCO_3$(30mL)中。用DCM(3×10mL)萃取混合物,并且将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(764mg,粗制物)。$C_{49}H_{66}N_7O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:832.50;实验值:832.5。

[4132] 步骤3:(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6³S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

[4133] 向(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸盐(89.98mg,331.70μmol Li)和(2S)-N-((6³S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)丁酰胺(184mg,221.13μmol)于DMF(1.9mL)中的溶液中添加DIPEA(114.32mg,884.53μmol)和T_3P(154.79mg,243.25μmol)。然后将混合物在室温下搅拌1h。添加NH_4Cl(10mL),并用EtOAc(3×10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物。通过硅胶柱色谱法(0→100% MeOH/EtOAc)纯化粗产物,得到呈固体的产物(170mg,71%产率)。$C_{62}H_{78}N_8O_7S$/2+H的LCMS(ESI)m/z[M/2+H]计算值:540.78;实验值:540.7。

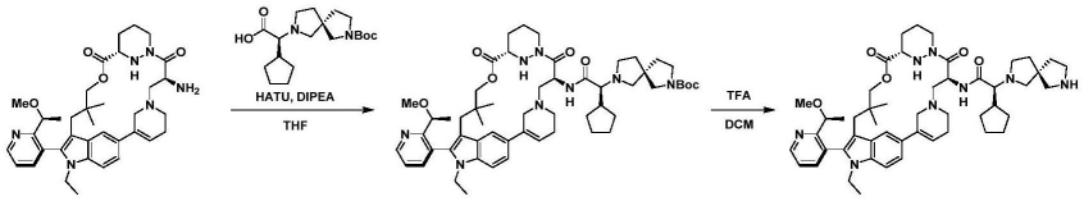
[4134] 步骤4:(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6³S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

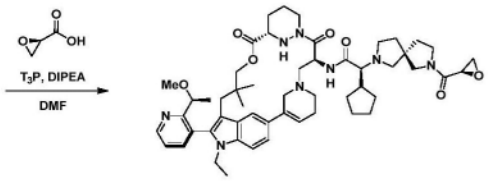
[4135] 在-70℃下向(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6³S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺(255mg,236.24μmol)于

THF(2.6mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,628.98μL)。然后将混合物在-70℃下搅拌1h。在-70℃下滴加饱和NH_4Cl(20mL)。去除冷却浴,并且使反应混合物升温至室温。添加EtOAc(3×10mL),并且分离有机层并在减压下浓缩。通过反相色谱法(35%→65% MeCN/H_2O 0.1%NH_4HCO_3)纯化残余物,得到呈固体的产物(71.7mg,32%产率)。$C_{55}H_{73}N_8O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:941.57;实验值:941.6。

[4136] (2S)-2-环戊基-N-((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-十氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)-2-((S)-7-((R)-氧杂环丙烷-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4137]





[4138] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-十氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4139] 在0℃下向(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸(215.81mg,612.28μmol)于MeCN(3.5mL)中的溶液中添加HATU(243.39mg,640.11μmol)和DIPEA(179.84mg,1.39mmol)。将混合物搅拌30min,接着添加(6³S,4S)-4-氨基-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-十氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-5,7-二酮(350mg,556.61μmol)。将混合物在室温下搅拌1h。通过冷的饱和NH_4Cl(50mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(3×20mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(680mg,粗制物)。$C_{55}H_{79}N_8O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:963.6;实验值:963.7。

[4140] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-十氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

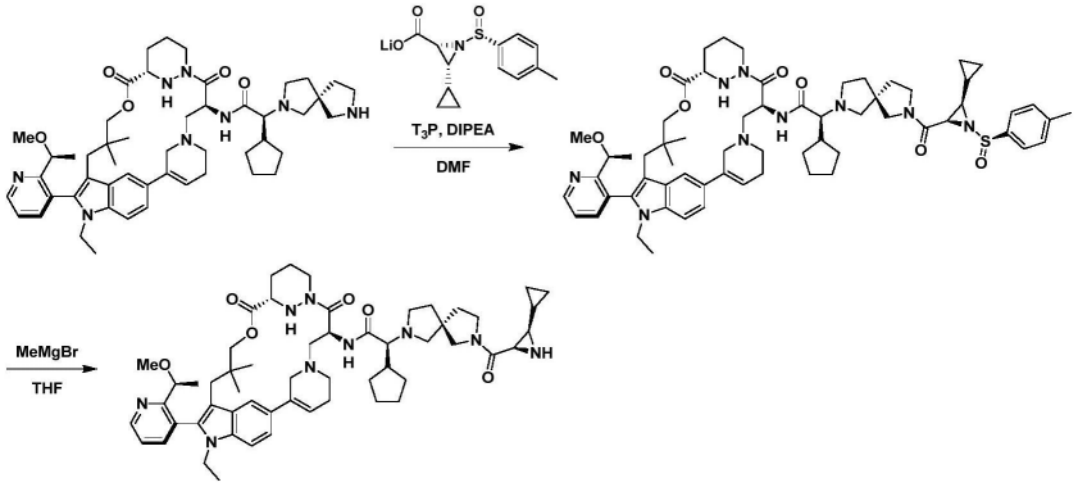
[4141] 在0℃下向(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-十氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(680mg,705.94μmol)于DCM(7mL)中的溶液中添加

TFA(2.41g,21.18mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物倒入饱和$NaHCO_3$(10mL)中,用DCM(3×3mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(510mg,粗制物),其直接用于下一步骤中。$C_{50}H_{71}N_8O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:863.5;实验值:863.6。

[4142] 步骤3:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)-2-((S)-7-((R)-氧杂环丙烷-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4143] 向(R)-氧杂环丙烷-2-甲酸(147.32mg,1.16mmol K)和(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(500mg,579.28μmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加DIPEA(748.66mg,5.79mmol)和T_3P(737.27mg,1.16mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。用H_2O(50mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(3×15mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(45%→75% MeCN/H_2O0.1% NH_4HCO_3)纯化残余物,得到呈固体的产物(184.4mg,33%产率)。$C_{53}H_{73}N_8O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:933.56;实验值:933.6

[4144] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4145] 

[4146] 步骤1:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4147] 在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-

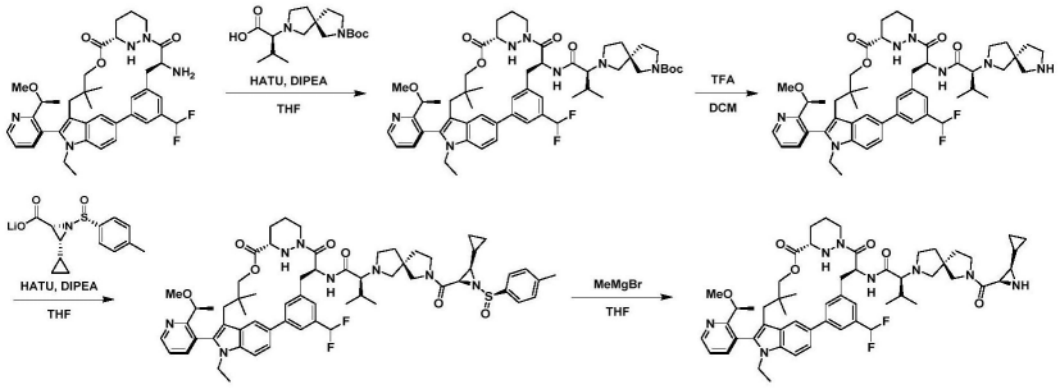
2-基)乙酰胺(400mg,463.42μmol)和(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸(252.35mg,926.85μmol,Li)于DMF(4mL)中的溶液中添加DIPEA(299.47mg,2.32mmol)和T_3P(294.91mg,463.42μmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物添加至冷的饱和NH_4Cl(20mL)中。用EtOAc(3×20mL)萃取水相,并且将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→10%MeOH/EtOAc)纯化粗产物,得到呈固体的产物(180mg,34%产率)。$C_{63}H_{84}N_9O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1110.61;实验值:1110.8。

[4148] 步骤2:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-十氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4149] 向(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-十氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)乙酰胺(200mg,180.11μmol)于THF(2mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,480.29μL)。将反应混合物在-78℃下搅拌1h。将反应混合物添加至冷的饱和NH_4Cl(20mL)中。用EtOAc(3×20mL)萃取水相,并且将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(45%→75%MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化产物,得到呈固体的产物(66.36mg,38%产率)。LCMS:$C_{56}H_{78}N_9O_6$的(ESI)m/z[M+H]计算值:972.61;实验值:972.5。

[4150] (2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6³S,4S)-2⁵-(二氟甲基)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

[4151]



[4152] 步骤1:(5S)-7-((2S)-1-(((6³S,4S)-25-(二氟甲基)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4153] 在0℃下向(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸(290.68mg,890.49μmol)于THF(5mL)中的溶液中添加HATU(338.59mg,890.49μmol)和

DIPEA(230.17mg,1.78mmol)。搅拌5min后,在0℃下添加(6^{3}S,4S)-4-氨基-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(0.4g,593.66μmol)。将反应混合物在室温下搅拌30min。用EtOAc(30mL)稀释所得混合物,并用H_2O(20mL)淬灭。然后用EtOAc 120mL(4×30mL)萃取水层。将有机层合并,用盐水(10mL)洗涤,并且经Na_2SO_4干燥。将溶剂在减压下浓缩,得到呈油状物的产物(0.5g,粗制物),其直接用于下一步骤中。$C_{55}H_{74}F_2N_7O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:982.5;实验值:982.5。

[4154] 步骤2:(2S)-N-((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)丁酰胺的合成

[4155] 在室温下向(5R)-7-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-25-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(0.5g,509.06μmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(3.85g,33.77mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。在减压下去除溶剂,并用H_2O(15mL)淬灭残余物。用MTBE(2×15mL)萃取水层。然后用饱和$NaHCO_3$水溶液将水层处理至pH 7-8,然后用EtOAc(5×20mL)萃取。将有机层合并,用盐水(10mL)洗涤,并且经Na_2SO_4干燥。在减压下去除溶剂,得到呈固体的产物(0.45g,粗制物),其直接用于下一步骤中。$C_{50}H_{66}F_2N_7O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:882.50;实验值:882.4。

[4156] 步骤3:(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

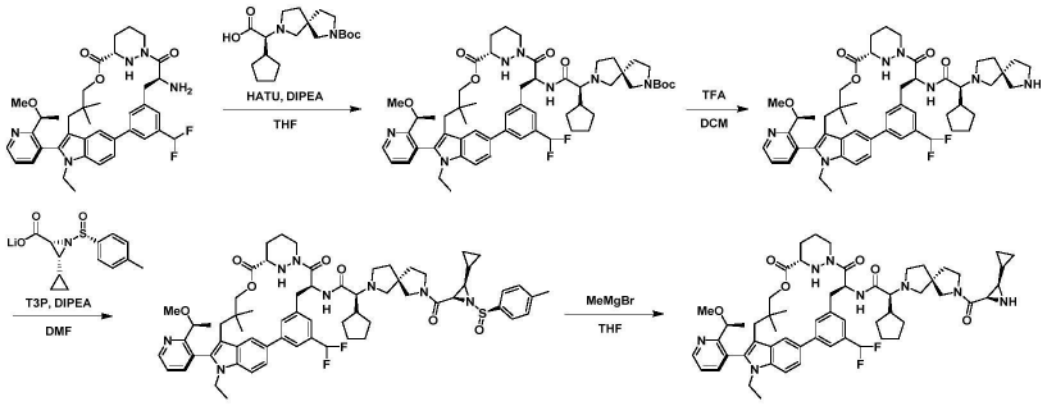
[4157] 在0℃下向(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸(270.71mg,1.02mmol)于THF(3mL)中的溶液中添加DIPEA(197.80mg,1.53mmol)和HATU(290.96mg,765.23μmol)。搅拌5min后,在0℃下添加(2S)-N-((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)丁酰胺(0.45g,510.15μmol)。将反应混合物在室温下搅拌30min。然后在减压下去除溶剂,并用EtOAc(15mL)稀释所得混合物并用H_2O(15mL)洗涤。然后用EtOAc(4×15mL)萃取水层。将有机层合并,用盐水(10mL)洗涤,并且经Na_2SO_4干燥。在减压下去除溶剂。通过硅胶柱色谱法(0→10% MeOH/DCM)纯化粗产物,得到呈油状物的产物(0.4g,69%产率)。$C_{63}H_{79}F_2N_8O_7S/2+1$的LCMS(ESI)m/z[M/2+H]计算值:565.3;实验值:565.7。

[4158] 步骤4:(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

[4159] 在-78℃下向(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺(0.4g,354.17μmol)于THF(5mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,472.23μL)。将反应混合物在-78℃下搅拌30min。然后在0℃下向反应物中添加H_2O(10mL)。用EtOAc(4×15mL)萃取水层并且将有机层合并,用盐水(10mL)洗涤并且经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(40%→70%MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化粗产物,得到呈固体的产物(0.094g,27%产率)。$C_{56}H_{73}F_2N_8O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:991.56;实验值:992.2。

[4160] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4161]



[4162] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4163] 在0℃下向(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸(313.87mg,890.49μmol)于THF(0.4mL)中的溶液中添加HATU(338.59mg,890.49μmol)和DIPEA(230.17mg,1.78mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30min,接着添加(6^{3}S,4S)-4-氨基-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(400mg,593.66μmol)于THF(0.4mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌1h,并且然后倒入饱和NH_4Cl水溶液(20mL)中。用EtOAc(3×10mL)萃取水相,并且将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(800mg,粗制物),其直接用于下一步骤中。$C_{57}H_{76}F_2N_7O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1008.6;实验值:1008.7

[4164] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-

基)乙酰胺的合成

[4165] 在0℃下向(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(800mg,595.10μmol)于DCM(8mL)中的溶液中添加TFA(1.36g,11.90mmol),然后将反应物在室温下搅拌1h。在0℃下将反应混合物滴加至饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)中。用DCM(3×10mL)萃取混合物,并且将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(630mg,粗制物),其直接用于下一步骤中。$C_{52}H_{68}F_2N_7O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:908.5;实验值:908.6。

[4166] 步骤3:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

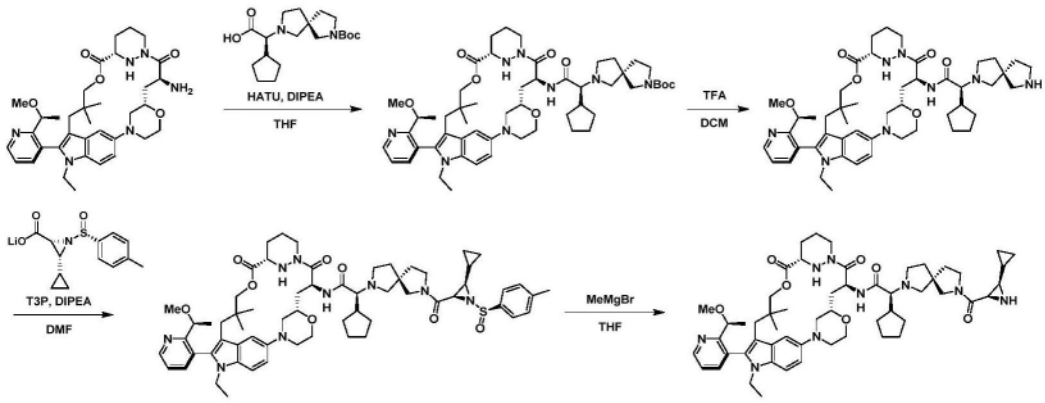
[4167] 在0℃下向(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸(350.60mg,1.32mmol)、(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(600mg,660.70μmol)和DIPEA(512.33mg,3.96mmol)于DMF(6mL)中的溶液中添加T_3P(504.53mg,792.84μmol),然后将反应物在室温下搅拌1h。将残余物倒入饱和NH_4Cl水溶液(60mL)中。用EtOAc(3×30mL)萃取水相,并且将合并的有机相用盐水(2×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(10%→50%MeOH/DCM)进行纯化,得到呈固体的产物(560mg,57%产率)。$C_{65}H_{81}F_2N_8O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1155.6;实验值:1155.7。

[4168] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4169] 在N_2下在-70℃下向(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺(500mg,432.74μmol)于THF(7.5mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,1.15mL)。将混合物在-70℃下搅拌1h。用饱和NH_4Cl水溶液(30mL)淬灭反应混合物。然后用EtOAc(3×10mL)萃取水相,并且将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(40%→70% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化粗产物,得到呈固体的产物(105.94mg,24%产率)。$C_{58}H_{75}F_2N_8O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1017.58;实验值:1017.4。

[4170] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,

10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4171] 

[4172] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4173] 向(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸(310mg,879.51μmol)于MeCN(4mL)中的溶液中添加HATU(334.42mg,879.51μmol)和DIPEA(227.34mg,1.76mmol),将混合物在室温下搅拌30min,接着在室温下添加(2^{2}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮(371.03mg,586.34μmol)。然后将混合物在室温下搅拌1h。将混合物倾倒于H_2O(20mL)中,用EtOAc(3×20mL)萃取,将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→10% MeOH/EtOAc)纯化粗制残余物,得到呈固体的产物(400mg,71%产率)。$C_{54}H_{79}N_8O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:966.59;实验值:967.7。

[4174] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4175] 在0℃下向(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(400mg,413.55μmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(943.08mg,8.27mmol),然后将混合物在室温下搅拌1h。将混合物倒入饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)中,用DCM(3×20mL)萃取,然后用盐水(20mL)洗涤并且使有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(220mg,61%产率)。$C_{49}H_{71}N_8O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:866.54;实验值:867.6。

[4176] 步骤3:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-异丙基吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-

吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

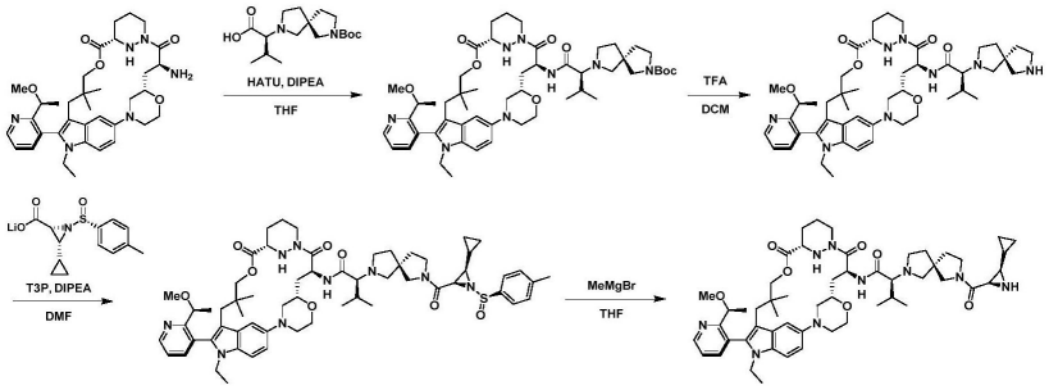
[4177] 在室温下向(2S)-2-环戊基-N-((2²S,6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(320mg,369.03μmol)和(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸(209.82mg,553.55μmol)于DMF(3.5mL)中的溶液中添加T_3P(258.32mg,405.94μmol)和DIPEA(190.78mg,1.48mmol),然后将反应物搅拌1h。将混合物倾倒于H_2O(20mL)中,用EtOAc(2×20mL)萃取,并用盐水(20mL)洗涤。使有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(230mg,56%产率)。$C_{62}H_{84}N_9O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1113.61;实验值:1114.7

[4178] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((2²S,6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4179] 在-78℃下向(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((2²S,6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-异丙基吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺(230mg,206.38μmol)于THF(3mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,550.35μL),然后将混合物在-78℃下搅拌1h。用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭反应混合物。用DCM(3×20mL)萃取水相,并且将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(35%→60% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化粗制物,得到呈固体的产物(70.34mg,35%产率)。$C_{55}H_{78}N_9O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:976.61;实验值:976.6。

[4180] (2S)-2-((R)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((2²S,6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

[4181]



[4182] 步骤1:(5R)-7-((2S)-1-(((2²S,6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺

[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4183] 在0℃下向(S)-2-((R)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸(346.66mg,1.06mmol)于THF(4mL)中的溶液中添加DIPEA(257.35mg,1.99mmol)和HATU(403.79mg,1.06mmol),然后将混合物搅拌30min,接着添加(2^{2}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮(420mg,663.73μmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。向混合物中添加H_2O(20mL)并用EtOAc(3×15mL)萃取混合物,并且将有机相用饱和NH_4Cl水溶液(3×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(780mg,粗制物)。$C_{52}H_{77}N_8O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:941.58;实验值:941.5

[4184] 步骤2:(2S)-N-((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((R)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)丁酰胺的合成

[4185] 在0℃下向(5R)-7-((2S)-1-(((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(620mg,658.73μmol)于DCM(6mL)中的溶液中添加TFA(1.50g,13.17mmol),然后将混合物在室温下搅拌1h。将混合物滴加至100mL冷的饱和$NaHCO_3$水溶液中,然后用DCM(3×50mL)萃取混合物。将合并的有机相在减压下浓缩,得到呈固体的产物(520mg,73%产率)。$C_{47}H_{69}N_8O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:841.53;实验值:841.4

[4186] 步骤3:(2S)-2-((R)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

[4187] 在室温下向(2S)-N-((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((R)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)丁酰胺(420mg,499.35μmol)于DMF(4mL)中的溶液中添加(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸(226.60mg,599.22μmol,Li),接着添加DIPEA(258.15mg,2.00mmol)和T_3P(349.55mg,549.29μmol)。将混合物在室温下搅拌1h。向混合物中添加H_2O(50mL),用EtOAc(3×20mL)萃取混合物,并且将有机相用饱和NH_4Cl水溶液(3×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→100% EtOAc/石油醚,然后0→20% MeOH/EtOAc)纯化残余物,得到呈固体的产物(370mg,61%产率)。$C_{60}H_{82}N_9O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1088.59;实验值:1088.7

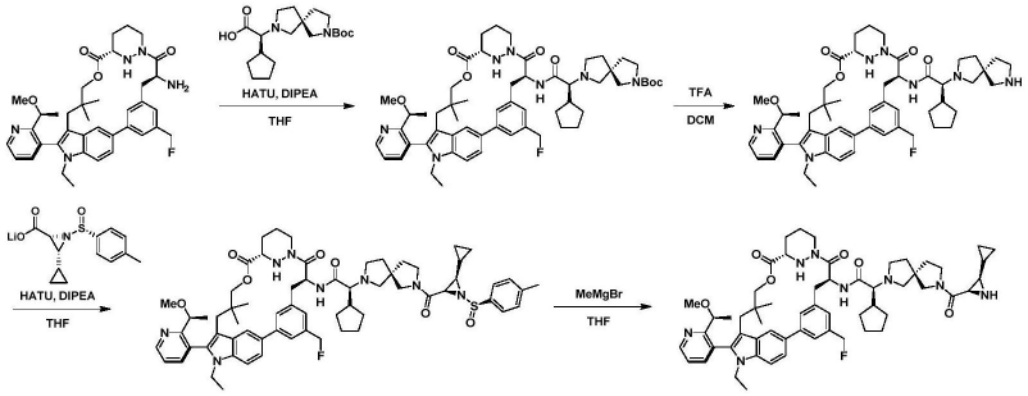
[4188] 步骤4:(2S)-2-((R)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-

哒嗪环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

[4189] 在-78℃下向(2S)-2-((R)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺(440mg,404.26μmol)于THF(4.5mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,1.08mL),然后将混合物在N_2下在-78℃下搅拌1h。将混合物滴加至冷的饱和NH_4Cl水溶液(40mL)中,然后用DCM(3×20mL)萃取混合物。将合并的有机相在减压下浓缩。通过反相色谱法(35%→65% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化粗制物,得到呈固体的产物(109.2mg,28%产率)。$C_{53}H_{76}N_9O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:950.59;实验值:950.6

[4190] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4191]



[4192] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4193] 在0℃下向(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸(362.79mg,1.03mmol)于THF(4.5mL)中的溶液中添加HATU(391.36mg,1.03mmol)和DIPEA(266.05mg,2.06mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30min,然后添加(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(450mg,686.19μmol)于THF(4.5mL)中的溶液,并且将反应物在室温下搅拌1h。将残余物倒入饱和NH_4Cl水溶液(30mL)中。用EtOAc(3×20mL)萃取水相,并且将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(900mg,粗制物),其直接用于下一步骤中。$C_{57}H_{77}FN_7O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:990.6;实验值:990.6。

[4194] 步骤2:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-

2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4195] 在0℃下向(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(900mg,636.20μmol)于DCM(9mL)中的溶液中添加TFA(1.45g,12.72mmol),然后将反应物在室温下搅拌1h。在0℃下将反应混合物滴加至饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)中。用DCM(3×30mL)萃取混合物,并且将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(700mg,88%产率)。$C_{52}H_{69}FN_7O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:890.5;实验值:890.7。

[4196] 步骤3:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

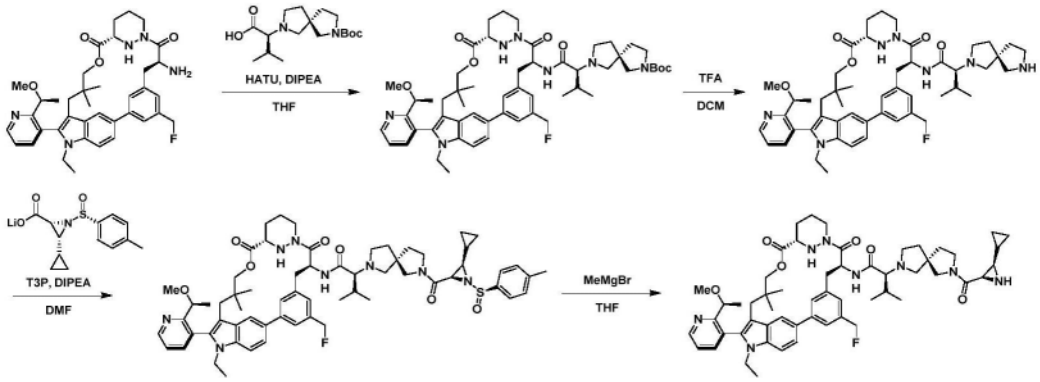
[4197] 在0℃下向(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸(320.11mg,1.18mmol,Li)于THF(6mL)中的溶液中添加HATU(406.40mg,1.07mmol)和DIPEA(207.21mg,1.60mmol),并且将混合物在室温下搅拌30min。添加(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(670mg,534.41μmol)于THF(6mL)中的溶液,并且将反应物在室温下搅拌1h。将残余物倒入饱和NH_4Cl水溶液(30mL)中。用EtOAc(3×15mL)萃取水相,并且将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物,通过硅胶柱色谱法(0→100% EtOAc/石油醚,然后50% MeOH/EtOAc)纯化所述粗产物,得到固体(330mg,52%产率)。$C_{65}H_{82}FN_8O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1137.6;实验值:1137.7。

[4198] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4199] 在N_2下在-70℃下向(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺(400mg,351.66μmol)于THF(6mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,937.77μL)。然后将混合物在-70℃下搅拌1h。用饱和NH_4Cl水溶液(30mL)淬灭反应混合物。用EtOAc(3×10mL)萃取水相,并且将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物。通过反相色谱法(40%→70% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化粗产物,得到呈固体的产物(72mg,20%产率)。$C_{58}H_{76}FN_8O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:999.59;实验值:999.5

[4200] (2S)-2-((R)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-

二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

[4201] 

[4202] 步骤1:(5S)-7-((2S)-1-(((6³S,4S)-1¹-乙基-2⁵-(氟甲基)-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4203] 在0℃下向(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸(440mg,1.35mmol)和HATU(580.85mg,1.53mmol)于THF(5mL)中的溶液中添加(6³S,4S)-4-氨基-1¹-乙基-2⁵-(氟甲基)-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(589.31mg,898.61μmol)和DIPEA(290.35mg,2.25mmol),然后将混合物在室温下搅拌1h。将混合物添加至冷的饱和NH_4Cl水溶液(20mL)中。然后用EtOAc(3×20mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(1.27g,粗制物)。$C_{55}H_{75}FN_7O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:964.56;实验值:964.7。

[4204] 步骤2:(2S)-N-((6³S,4S)-1¹-乙基-2⁵-(氟甲基)-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)丁酰胺的合成

[4205] 在0℃下向(5S)-7-((2S)-1-(((6³S,4S)-1¹-乙基-2⁵-(氟甲基)-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(1.27g,1.32mmol)于DCM(12mL)中的溶液中添加TFA(4.51g,39.51mmol),然后将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物添加至冷的饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)中。然后用EtOAc(3×50mL)萃取水相,并且将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(890mg,粗制物)。$C_{50}H_{67}FN_7O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:864.51;实验值:864.6。

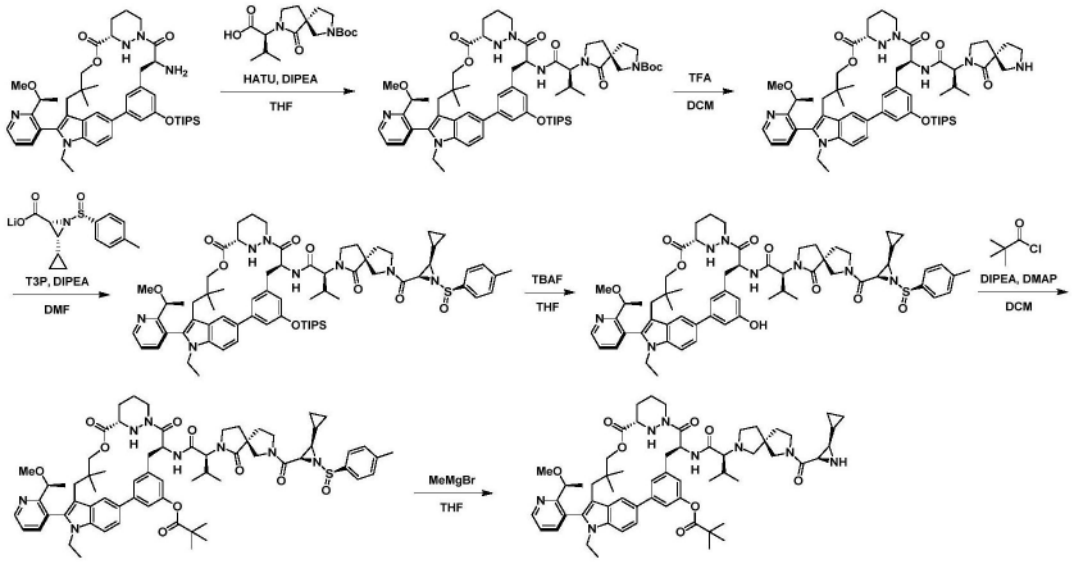
[4206] 步骤3:(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6³S,4S)-1¹-乙基-2⁵-(氟甲基)-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

[4207] 在0℃下向(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸(397.01mg,1.46mmol,Li)和(2S)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)丁酰胺(840mg,972.11μmol)于DMF(9mL)中的溶液中添加DIPEA(628.19mg,4.86mmol)和T_3P(309.31mg,972.11μmol),将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物添加至冷的饱和NH_4Cl水溶液(30mL)中。然后用EtOAc(3×20mL)萃取水相,并且将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→10%MeOH/EtOAc)纯化粗产物,得到呈固体的产物(700mg,65%产率)。$C_{63}H_{80}FN_8O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1111.58;实验值:1111.8。

[4208] 步骤4:(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

[4209] 在-78℃下向(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺(350mg,314.92μmol)于THF(4mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,839.77μL),然后将混合物在-78℃下搅拌1h。将反应混合物添加至冷的饱和NH_4Cl水溶液(20mL)中。然后用EtOAc(3×20mL)萃取水相,并且将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(45%→65% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化产物,得到呈固体的产物(107.96mg,18%产率)。LCMS:$C_{56}H_{74}FN_8O_6$的(ESI)m/z[M+H]计算值:973.57;实验值:973.5。

[4210] (6^{3}S,4S)-新戊酸4-((S)-2-((R)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯的合成

[4211] 

[4212] 步骤1:(5R)-7-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4213] 向(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(0.55g,690.85μmol)于THF(5.5mL)中的溶液中添加(S)-2-((R)-7-(叔丁氧基羰基)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸(246.93mg,725.39μmol)、DIPEA(446.44mg,3.45mmol)和HATU(315.22mg,829.02μmol),然后将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物倒入冷H_2O(50mL)中并搅拌5min。用EtOAc(3×20mL)萃取水相,并且将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→100% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(0.82g,粗制物)。$C_{63}H_{92}N_7O_9Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1118.66;实验值:1118.7。

[4214] 步骤2:(2S)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((S)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)丁酰胺的合成

[4215] 在0℃下向(5R)-7-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(0.89g,795.69μmol)于DCM(9mL)中的溶液中添加TFA(2.27g,19.89mmol),然后将混合物在N_2下在室温下搅拌1h。在0℃下将混合物滴加至饱和$NaHCO_3$水溶液(60mL)中并且中和至pH 7-8。用DCM(2×20mL)萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的产物(0.7g,粗制物)。$C_{58}H_{84}N_7O_7Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1018.61;实验值:1018.6。

[4216] 步骤3:(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-

2-羰基)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

[4217] 向(2S)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((S)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)丁酰胺(0.7g,687.35μmol)和(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸(246.20mg,904.27μmol,Li)于DMF(7mL)中的溶液中添加DIPEA(533.00mg,4.12mmol)和T_3P(568.62mg,893.55μmol),然后将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物倒入冷H_2O(80mL)中并搅拌5min。用EtOAc(3×30mL)萃取水相,并且将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→100% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(0.7g,81%产率)。

[4218] 步骤4:(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-羟基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

[4219] 向(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺(0.7g,553.05μmol)于THF(7mL)中的溶液中添加TBAF(1M,1.66mL),并且将混合物在N_2下在室温下搅拌1h。用饱和NH_4Cl水溶液/H_2O(1:1,70mL)淬灭反应物,并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→100% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(0.54g,88%产率)。

[4220] 步骤5:(6^{3}S,4S)-新戊酸4-((S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯的合成

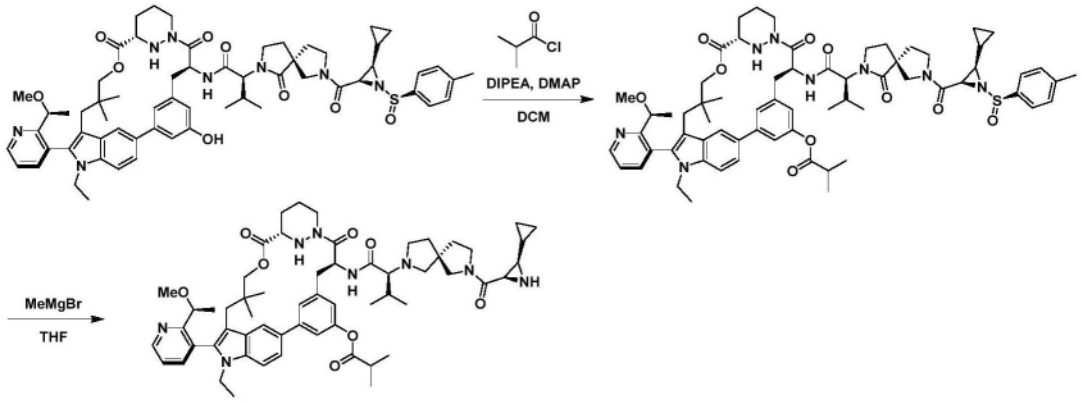
[4221] 在0℃下向(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-羟基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺(0.54g,486.76μmol)和DIPEA(188.73mg,1.46mmol)于DCM(8mL)中的溶液中添加2,2-二甲基丙酰氯(76.30mg,632.79μmol)和DMAP(5.95mg,48.68μmol),将混合物在N_2下在室温下搅拌1h。将反应混合物倒入冷H_2O(100mL)中,并用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(0→100% EtOAc/石油醚)纯化粗产物,得到呈固体的产物(0.51g,88%产率)。

[4222] 步骤6:(6^{3}S,4S)-新戊酸4-((S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-

1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-25-基酯的合成

[4223] 在-78℃下向(6^3S,4S)-新戊酸4-((S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯(0.49g,410.56μmol)于THF(5mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,615.84μL),然后将混合物在N_2下在-78℃下搅拌30min。用饱和NH_4Cl水溶液(60mL)淬灭反应混合物,并且然后用EtOAc(3×20mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(45%→75% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化残余物,得到呈固体的产物(232.42mg,53%产率)。$C_{60}H_{79}N_8O_9$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1055.60;实验值:1055.5。

[4224] (6^3S,4S)-异丁酸4-((S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-25-基酯的合成

[4225] 

[4226] 步骤1:(6^3S,4S)-异丁酸4-((S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-25-基酯的合成

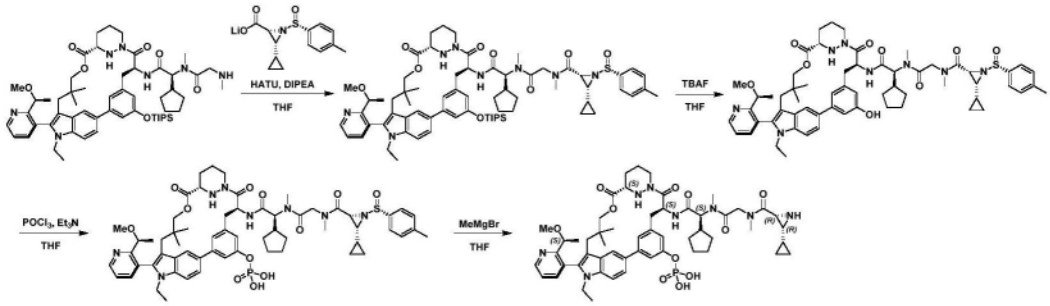
[4227] 在0℃下向(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^3S,4S)-1^1-乙基-2^5-羟基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺(750mg,660.55μmol)和DIPEA(256.12mg,1.98mmol)于DCM(8mL)中的溶液中添加2-甲基丙酰氯(91.50mg,858.72μmol)和DMAP(8.07mg,66.06μmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将混合物添加至饱和NH_4Cl水溶液(20mL)中,并且然后用EtOAc(3×10mL)萃取混合物并分离。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物。通

过硅胶柱色谱法(0→10% MeOH/EtOAc)纯化产物,得到呈固体的产物(500mg,63%产率)。LCMS:$C_{68}H_{85}N_8O_{10}S$的(ESI)m/z[M+H]计算值:1025.60;实验值:1025.6。

[4228] 步骤2:(6^3S,4S)-异丁酸4-((S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-25-基酯的合成

[4229] 在-78℃下向(6^3S,4S)-异丁酸4-((S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-25-基酯(400mg,331.81μmol)于THF(5mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,884.83μL),并搅拌1h。将混合物添加至饱和NH_4Cl水溶液(20mL)中。用EtOAc(3×10mL)萃取混合物,并且将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物。通过反相色谱法(45%→65%MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化粗产物并且将洗脱液冻干,得到呈固体的产物(103.15mg,29%产率)。LCMS:$C_{61}H_{79}N_8O_9$的(ESI)m/z[M+H]计算值:1067.60;实验值:1067.6。

[4230] (6^3S,4S)-磷酸二氢4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基氮丙啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯的合成

[4231] 

[4232] 步骤1:(2R,3R)-N-(2-(((1S)-1-环戊基-2-((((6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺的合成

[4233] 在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-(N-甲基-2-(甲基氨基)乙酰胺基)乙酰胺(0.2g,198.73μmol)和(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸(113.91mg,317.97μmol,Li)于THF(3.5mL)中的溶液中添加DIPEA(115.58mg,894.28μmol)和HATU(113.34mg,298.09μmol)。将混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物倒入冷H_2O(30mL)中并用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(0→100% EtOAc/

石油醚)纯化粗产物,得到呈固体的产物(0.2g,80%产率)。$C_{70}H_{97}N_8O_9SSi$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1253.7;实验值:1253.7。

[4234] 步骤2:(2R,3R)-N-(2-(((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-羟基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺的合成

[4235] 在0℃下向(2R,3R)-N-(2-(((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺(0.2g,159.53μmol)于THF(1.5mL)中的溶液中添加TBAF(1M,191.43μL)。将混合物在室温下搅拌1h。用饱和NH_4Cl水溶液/H_2O(1:1,20mL)淬灭反应物,并用EtOAc(10×3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→100% EtOAc/石油醚)纯化粗产物,得到呈固体的产物(0.14g,80%产率)。$C_{61}H_{76}N_8O_9S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1097.5;实验值:1097.5。

[4236] 步骤3:(6^{3}S,4S)-磷酸二氢4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯的合成

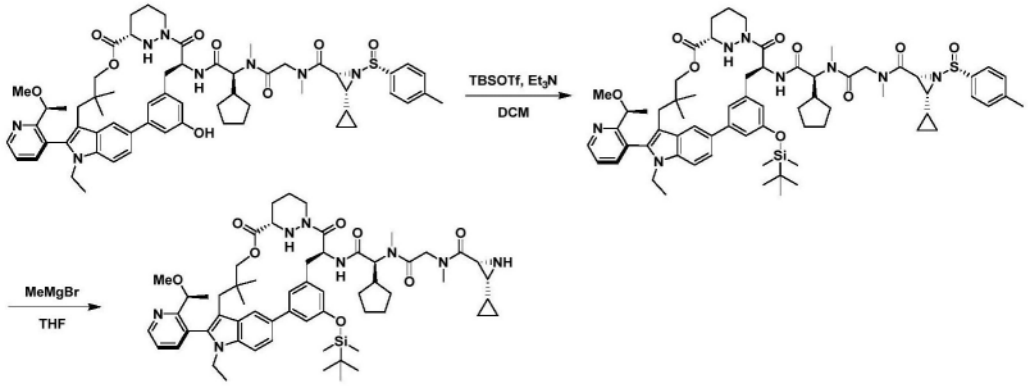
[4237] 在0℃下向(2R,3R)-N-(2-(((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-羟基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺(1g,911.27μmol)于THF(50mL)中的溶液中添加Et_3N(1.90mL,13.67mmol),接着添加$POCl_3$(127.02μL,1.37mmol),然后将混合物在0℃下搅拌30min。添加Na_2CO_3(20mL),并且将所得混合物在室温下搅拌4h。利用1N HCl将混合物调整至pH 7,并且然后用DCM(5×30mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到呈固体的产物(1.07g,粗制物),其直接用于下一步骤中。$C_{61}H_{78}N_8O_{12}PS$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1177.51;实验值1177.6。

[4238] 步骤4:(6^{3}S,4S)-磷酸二氢4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基氮丙啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯的合成

[4239] 在-78℃下向(6^{3}S,4S)-磷酸二氢4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯(400mg,339.75μmol)于THF(4mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,905.99μL),然后将混合物在-78℃下搅拌1h。用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭反应混合物,然后用DCM(3×20mL)萃取水相。将合

并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(25%→55%MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化粗产物,得到呈固体的产物(31.60mg,8%产率)。$C_{54}H_{72}N_8O_{11}P$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1039.51;实验值:1039.5。

[4240] (2R,3R)-N-(2-(((1S)-2-(((6^{3}S,4S)-2^5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-1-环戊基-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-环丙基-N-甲基氮丙啶-2-甲酰胺的合成

[4241] 

[4242] 步骤1:(2R,3R)-N-(2-(((1S)-2-(((6^{3}S,4S)-2^5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-1-环戊基-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺的合成

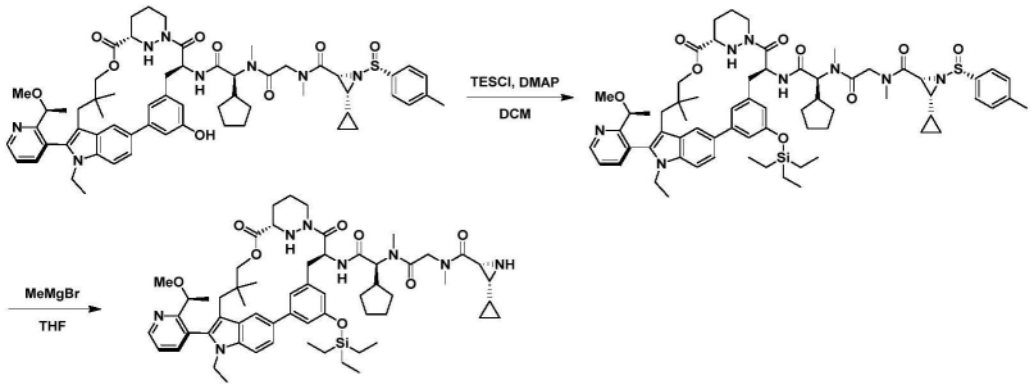
[4243] 在0℃下向(2R,3R)-N-(2-(((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-羟基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺(200mg,182.25μmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加Et_3N(55.33mg,546.76μmol)和TBSOTf(96.35mg,364.51μmol),然后将混合物在30℃下搅拌2h。在0℃下用H_2O(30mL)淬灭反应混合物,并且然后用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过制备型TLC(10% MeOH/EtOAc)纯化残余物,得到呈固体的产物(150mg,57%产率)。$C_{67}H_{91}N_8O_9SSi$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1211.6;实验值:1211.7。

[4244] 步骤2:(2R,3R)-N-(2-(((1S)-2-(((6^{3}S,4S)-2^5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-1-环戊基-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-环丙基-N-甲基氮丙啶-2-甲酰胺的合成

[4245] 在-70℃下向(2R,3R)-N-(2-(((1S)-2-(((6^{3}S,4S)-2^5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)

氨基)-1-环戊基-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺(300mg,247.60μmol)于THF(3mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,660.27μL)。将混合物在-70℃下搅拌1h。在0℃下通过饱和NH_4Cl水溶液(30mL)淬灭反应物,并用EtOAc(3×15mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(80%→98% MeCN/H_2O 0.1%NH_4HCO_3)纯化残余物并冻干,得到呈固体的产物(56.05mg,76%产率)。$C_{60}H_{85}N_8O_8Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1073.63;实验值:1073.6

[4246] (2R,3R)-N-(2-(((1S)-1-环戊基-2-(((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2⁵-((三乙基甲硅烷基)氧基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-环丙基-N-甲基氮丙啶-2-甲酰胺的合成

[4247] 

[4248] 步骤1:(2R,3R)-N-(2-(((1S)-1-环戊基-2-(((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2⁵-((三乙基甲硅烷基)氧基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺的合成

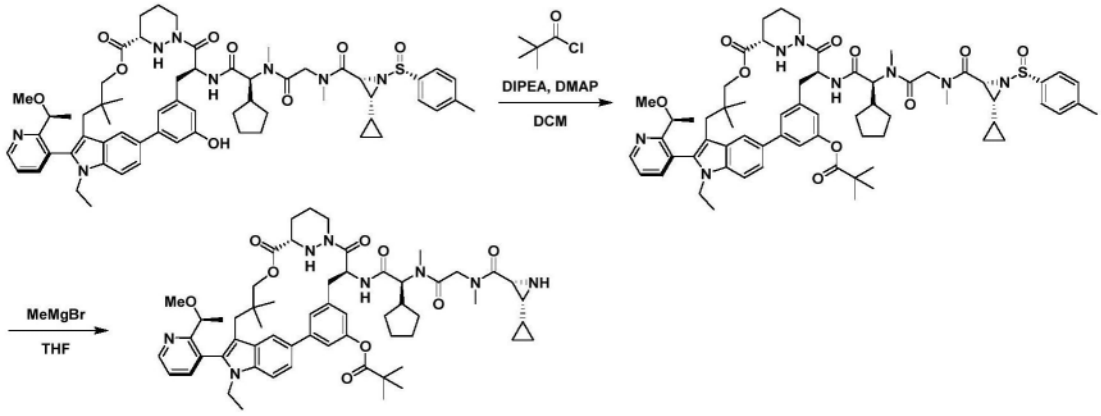
[4249] 向(2R,3R)-N-(2-(((1S)-1-环戊基-2-(((6³S,4S)-1¹-乙基-2⁵-羟基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺(500mg,455.64μmol)和DMAP(244.11mg,2.28mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加氯(三乙基)硅烷(206.02mg,1.37mmol),然后将混合物在室温下搅拌12h。在0℃下用H_2O(10mL)淬灭反应混合物,并且然后用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→100% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(280mg,36%产率)。$C_{67}H_{91}N_8O_9SSi$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1211.63;实验值:1211.8。

[4250] 步骤2:(2R,3R)-N-(2-(((1S)-1-环戊基-2-(((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2⁵-((三乙基甲硅烷基)氧基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-环丙基-N-甲基氮丙啶-2-甲酰胺的合成

[4251] 在-70℃下向(2R,3R)-N-(2-(((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^5-((三乙基甲硅烷基)氧基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺(260mg,214.59μmol)于THF(2.5mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,286.12μL),然后将混合物在-70℃下搅拌1h。在-70℃下向反应混合物中滴加饱和NH_4Cl水溶液(10mL)。去除冷却浴,并且使反应混合物升温至室温。用EtOAc(3×20mL)萃取混合物,并且将合并的有机层在减压下浓缩。通过反相色谱法(75%→98% MeCN/H_2O 0.1%NH_4HCO_3)纯化残余物,得到呈固体的产物(40.27mg,17%产率)。$C_{60}H_{85}N_8O_8Si$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1073.63;实验值:1073.5。

[4252] (6^{3}S,4S)-新戊酸4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基氮丙啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯的合成

[4253]



[4254] 步骤1:(6^{3}S,4S)-新戊酸4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯的合成

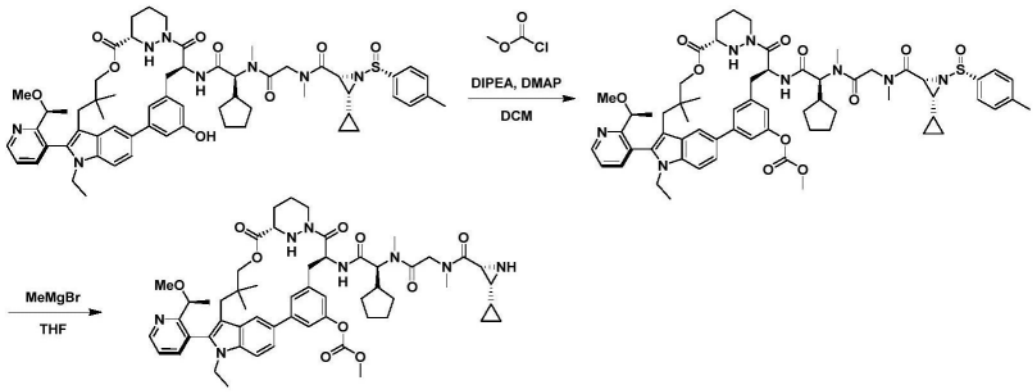
[4255] 在0℃下向(2R,3R)-N-(2-(((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-羟基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺(500mg,455.64μmol)和DIPEA(176.66mg,1.37mmol)于DCM(7.5mL)中的溶液中添加2,2-二甲基丙酰氯(71.42mg,592.33μmol)和DMAP(5.57mg,45.56μmol)。将混合物在室温下搅拌1h。在0℃下用H_2O(10mL)淬灭反应混合物,并且然后用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→100% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(450mg,76%产率)。$C_{66}H_{85}N_8O_{10}S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1181.60;实验值:1181.6。

[4256] 步骤2:(6^{3}S,4S)-新戊酸4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基氮丙啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡

啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯

[4257] 在-70℃下向(6^3S,4S)-新戊酸4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯(330mg,279.31μmol)于THF(3mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,744.83μL),然后将混合物在-70℃下搅拌1h。在-70℃下向反应混合物中滴加饱和NH_4Cl水溶液(10mL)。去除冷却浴,并且使反应混合物升温至室温。用EtOAc(3×20mL)萃取混合物,并且将合并的有机层在减压下浓缩。通过反相色谱法(55%→85% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化残余物并冻干,得到呈固体的产物(120mg,41%产率)。$C_{59}H_{79}N_8O_9$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1043.60;实验值:1043.6。

[4258] (6^3S,4S)-碳酸4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基氮丙啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯甲基酯的合成

[4259] 

[4260] 步骤1:(6^3S,4S)-碳酸4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯甲基酯的合成

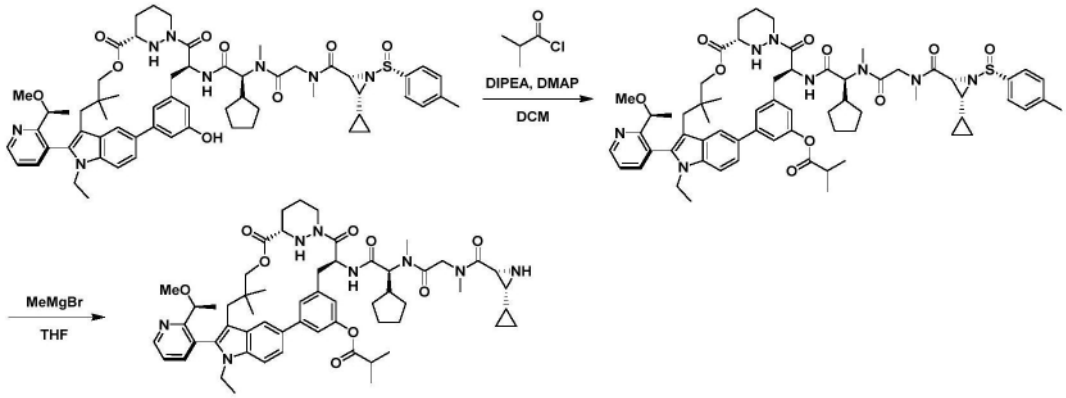
[4261] 在0℃下向(2R,3R)-N-(2-(((1S)-1-环戊基-2-((((6^3S,4S)-1^1-乙基-2^5-羟基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺(500mg,455.64μmol)和DIPEA(176.66mg,1.37mmol)于DCM(7.5mL)中的溶液中添加氯甲酸甲酯(55.97mg,592.33μmol)和DMAP(5.57mg,45.56μmol)。将混合物在室温下搅拌1h。在0℃下用H_2O(10mL)淬灭反应混合物,并且然后用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→100% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到呈固体的产物(450mg,82%产率)。$C_{63}H_{79}N_8O_{11}S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1155.55;实验值:1155.6。

[4262] 步骤2:(6^3S,4S)-碳酸4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基氮丙

啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯甲基酯的合成

[4263] 在-70℃下向(6^3S,4S)-碳酸4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯甲基酯(170mg,147.13μmol)于THF(1.7mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,392.36μL),然后将混合物在-70℃下搅拌1h。在-70℃下向反应混合物中滴加饱和NH_4Cl水溶液(10mL)。去除冷却浴,并且使反应混合物升温至室温。用EtOAc(3×20mL)萃取混合物,并且将合并的有机层在减压下浓缩。通过反相色谱法(35%→65% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化残余物,得到呈固体的产物(50.12mg,33%产率)。$C_{56}H_{73}N_8O_{10}$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1017.55;实验值:1017.5。

[4264] (6^3S,4S)-异丁酸4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基氮丙啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯的合成

[4265] 

[4266] 步骤1:(6^3S,4S)-异丁酸4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯的合成

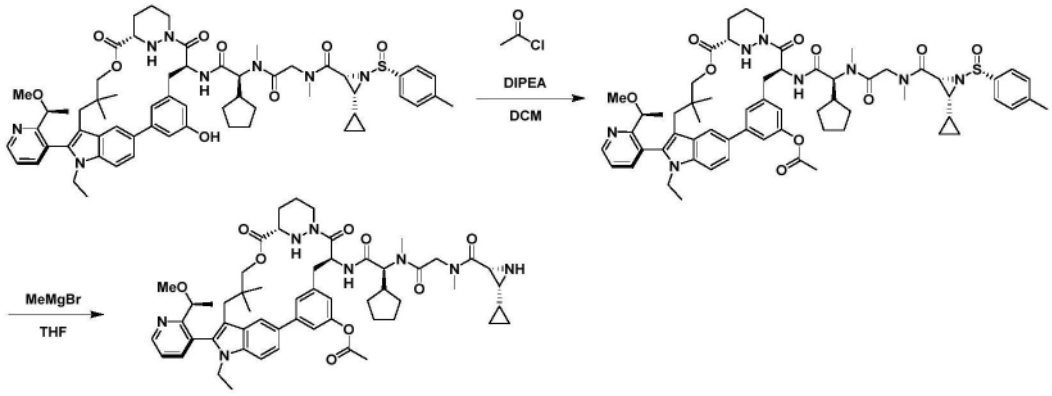
[4267] 在0℃下向(2R,3R)-N-(2-(((1S)-1-环戊基-2-((((6^3S,4S)-1^1-乙基-2^5-羟基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺(7.8g,7.11mmol)和DIPEA(2.76g,21.32mmol)于DCM(120mL)中的溶液中添加2-甲基丙酰氯(984.56mg,9.24mmol)和DMAP(86.84mg,710.79μmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物倒入冷H_2O(360mL)中并用DCM(3×120mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(0→100% EtOAc/石油醚)纯化粗产物,得到呈固体的产物(6.7g,81%产率)。$C_{65}H_{83}N_8O_{10}S$的LCMS(ESI)m/z[M/

2+H]计算值:584.7;实验值:584.7。

[4268] 步骤2:(6^3S,4S)-异丁酸4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基氮丙啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯的合成

[4269] 在-70℃下向(6^3S,4S)-异丁酸4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯(6.2g,5.31mmol)于THF(75mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,7.97mL)。将混合物在-70℃下搅拌30min。通过在-70℃下添加饱和NH_4Cl水溶液(80mL)淬灭反应混合物,并且然后用H_2O(80mL)稀释并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物。通过反相色谱法(35%→70% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化粗产物。将洗脱液冻干,得到呈固体的产物(4.77g,83%产率)。$C_{58}H_{77}N_8O_9$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1029.58;实验值:1029.6

[4270] (6^3S,4S)-乙酸4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基氮丙啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯的合成

[4271] 

[4272] 步骤1:(6^3S,4S)-乙酸4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯的合成

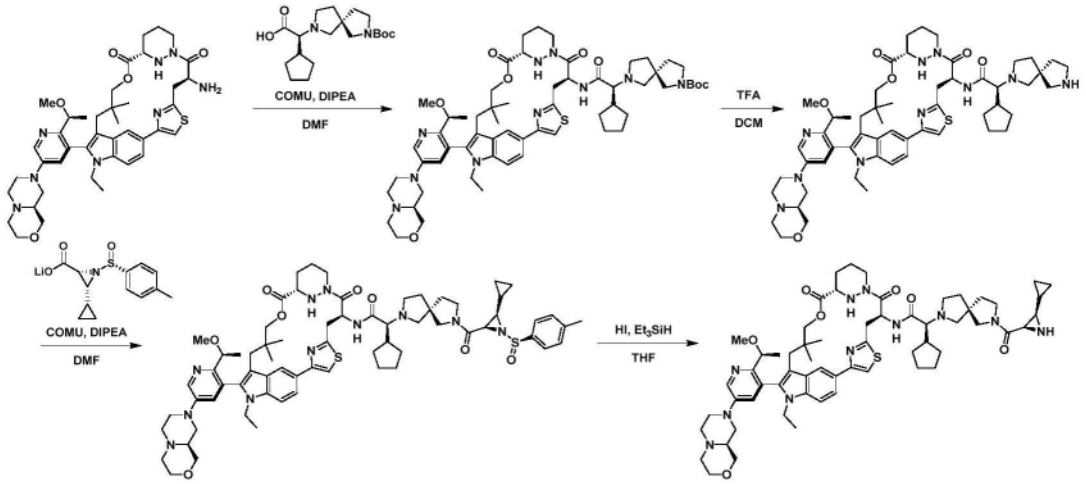
[4273] 在0℃下向(2R,3R)-N-(2-(((1S)-1-环戊基-2-((((6^3S,4S)-1^1-乙基-2^5-羟基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺(110mg,100.24μmol)和DIPEA(38.87mg,300.72μmol)于DCM(1.1mL)中的溶液中添加乙酰氯(9.44mg,120.29μmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物倒入冷H_2O(20mL)中,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下

浓缩,得到残余物。通过硅胶柱色谱法(0→100% EtOAc/石油醚)纯化粗产物,得到呈固体的产物(105mg,92%产率)。$C_{64}H_{79}N_8O_{10}S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1139.6;实验值:1139.6。

[4274] 步骤2:(6^3S,4S)-乙酸4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基氮丙啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯的合成

[4275] 在-70℃下向(6^3S,4S)-乙酸4-((S)-2-环戊基-2-(2-((2R,3R)-3-环丙基-N-甲基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酰胺基)-N-甲基乙酰胺基)乙酰胺基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-2^5-基酯(100mg,87.77μmol)于THF(1mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,146.28μL)。将混合物在-70℃下搅拌1h。通过在-70℃下添加饱和NH_4Cl水溶液(2mL)淬灭反应混合物,并且然后用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物。通过反相色谱法(45%→75% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化粗产物,得到呈固体的产物(20.8mg,24%产率)。$C_{56}H_{73}N_8O_9$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1001.55;实验值:1001.5。

[4276] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4277] 

[4278] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-((((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4279] 在氩气气氛下在0℃下向(6^3S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,

6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮(715mg,0.936mmol)、DIPEA(4840.19mg,37.440mmol)和(S)-[(5S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基](环戊基)乙酸(429.01mg,1.217mmol)于DMF(8mL)中的搅拌溶液中滴加于DMF(0.5mL)中的COMU(441.07mg,1.030mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过在0℃下添加H_2O淬灭反应物。用EtOAc(3×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(632mg,60%产率)。$C_{60}H_{84}N_{10}O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1105.63;实验值:1105.8

[4280] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((63S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4281] 在氩气气氛下在0℃下向(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-((((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(659mg)于DCM(6mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(2mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用EtOAc(3×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。粗产物混合物不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{55}H_{76}N_{10}O_6S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1005.57;实验值:1005.8

[4282] 步骤3:(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-(((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

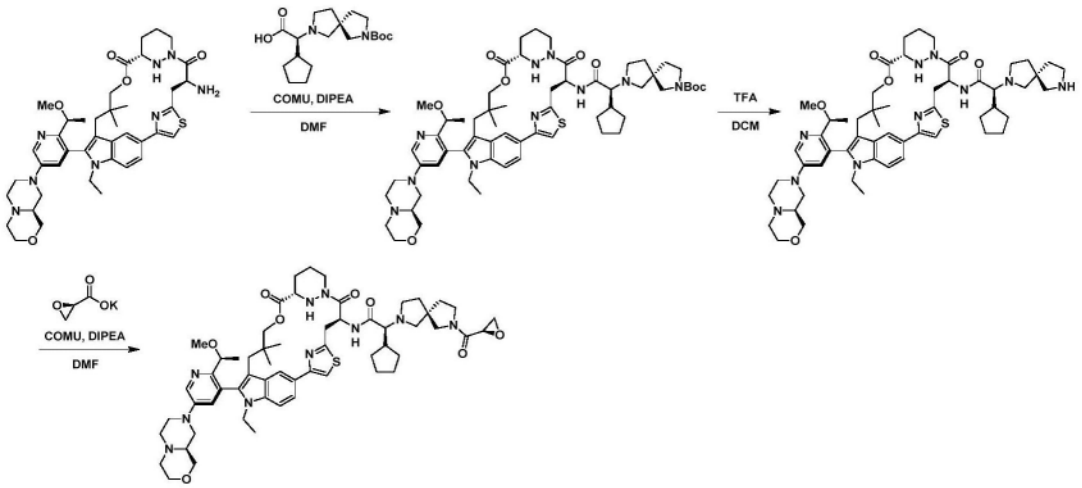
[4283] 在氩气气氛下在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((63S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(445mg,0.429mmol)、DIPEA(2215.52mg,17.160mmol)和(2R,3R)-3-环丙基-1-[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]氮丙啶-2-甲酸锂(152.51mg,0.643mmol)于DMF(4mL)中的搅拌溶液中滴加于DMF(1mL)中的COMU(220.24mg,0.515mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。在0℃下用H_2O淬灭反应物。用EtOAc(3×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(8%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(410mg,69%产率)。$C_{65}H_{91}N_{11}O_8S_2$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1218.66;实验值:1218.9

[4284] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-(((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,

6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4285] 在氩气气氛下在0℃下向(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺(600mg,0.492mmol)于THF(6mL)中的搅拌溶液中滴加Et_3SiH(572.50mg,4.920mmol)和HI(629.78mg,4.920mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌30min。在0℃下利用于EtOAc(100mL)中的DIPEA(600mg)淬灭反应物。用EtOAc(3×100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(8%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(200mg,36%产率)。$C_{61}H_{83}N_{11}O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1114.63;实验值:1113.0

[4286] (2S)-2-环戊基-N-((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-7-((R)-氧杂环丙烷-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4287] 

[4288] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-((((6^3S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4289] 在氩气气氛下在0℃下向(6^3S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮(229mg,0.297mmol)和DIPEA(1.54g,11.880mmol)于DMF(3mL)中的搅拌混合物中滴加(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸(314.08mg,0.891mmol)和COMU(254.41mg,0.594mmol)。将所得混合物在室温下搅拌4h。用EtOAc(1×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC(10%MeOH/DCM)纯化残余

物,得到呈固体的产物(158mg,48%产率)。$C_{60}H_{84}N_{10}O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1105.6;实验值:1106.0

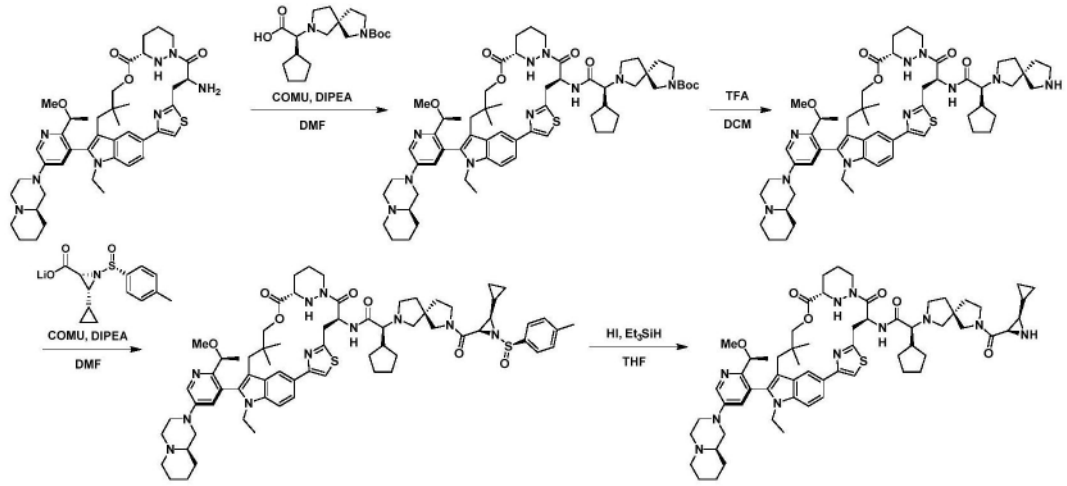
[4290] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4291] 将(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(158mg,0.143mmol)和TFA(0.8mL,8.161mmol)于DCM(1.6mL)中的混合物在氩气气氛下在0℃下搅拌1h。在减压下浓缩所得混合物,并用EtOAc(100mL)稀释。利用饱和$NaHCO_3$水溶液使混合物中和至pH 7,将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(158mg,粗制物)。$C_{55}H_{76}N_{10}O_6S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1005.57;实验值:1005.8

[4292] 步骤3:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-7-((R)-氧杂环丙烷-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4293] 在氩气气氛下在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(146mg,0.145mmol)和DIPEA(750.77mg,5.800mmol)于DMF(2mL)中的搅拌溶液中滴加(2R)-氧杂环丙烷-2-甲酸钾(54.96mg,0.435mmol)和COMU(124.39mg,0.290mmol)。将最终反应混合物在室温下搅拌2h。用EtOAc(50mL)稀释所得混合物。将所得混合物用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过反相色谱法(38%→54% MeCN/H_2O 0.1%NH_4HCO_3)纯化粗产物,得到呈固体的产物(31.7mg,20%产率)。$C_{58}H_{78}N_{10}O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1075.58;实验值:1076.1

[4294] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4295] 

[4296] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4297] 在氩气气氛下在0℃下向(6^{3}S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮(720mg,0.936mmol)、DIPEA(4840.19mg,37.440mmol)和(S)-[(5S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基](环戊基)乙酸(429.01mg,1.217mmol)于DMF(8mL)中的搅拌溶液中滴加于DMF(0.5mL)中的COMU(441.07mg,1.030mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过在0℃下添加H_2O淬灭反应物。用EtOAc萃取所得混合物,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(10%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(620mg,60%产率)。$C_{61}H_{86}N_{10}O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1103.65;实验值:1103.9

[4298] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4299] 在0℃下向(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(620mg)于DCM(6mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(2mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8,用EtOAc(3×100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到产物(500mg,粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{56}H_{78}N_{10}O_5S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1003.60;实验值:1003.8

[4300] 步骤3:(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰

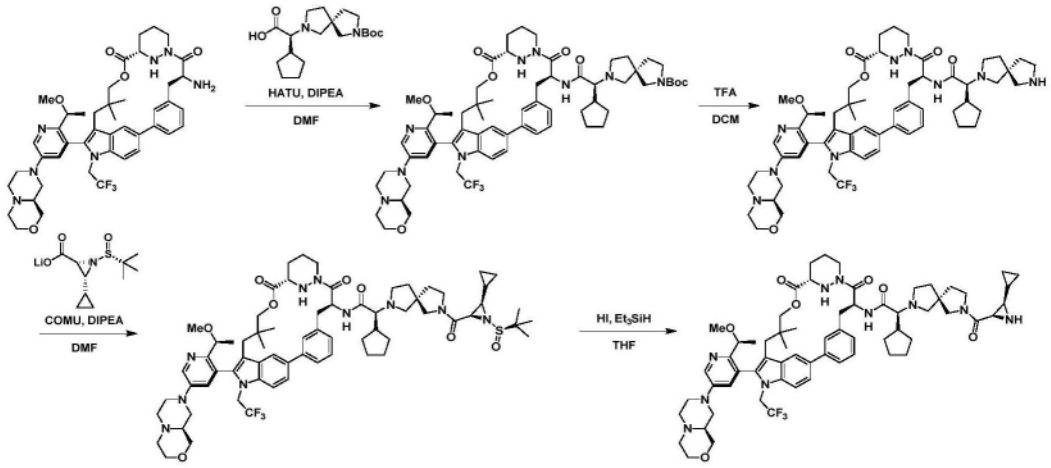
基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4301] 在氩气气氛下在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(430mg,0.429mmol)、DIPEA(2215.52mg,17.160mmol)和(2R,3R)-3-环丙基-1-(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]氮丙啶-2-甲酸锂(152.51mg,0.643mmol)于DMF(4mL)中的搅拌溶液中滴加于DMF(1mL)中的COMU(220.24mg,0.515mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。在0℃下用H_2O淬灭反应物。用EtOAc萃取所得混合物,将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(8% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(400mg,69%产率)。$C_{66}H_{93}N_{11}O_7S_2$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1216.68;实验值:1217.0

[4302] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4303] 在氩气气氛下在0℃下向(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺(480mg,0.395mmol)于THF(5mL)中的搅拌溶液中滴加Et_3SiH(458.74mg,3.950mmol)和HI(504.64mg,3.950mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌30min。在0℃下利用于EtOAc(100mL)中的DIPEA(500mg)淬灭反应物,并用EtOAc(200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(123mg,28%产率)。$C_{62}H_{85}N_{11}O_6S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1112.65;实验值:1113.0

[4304] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-12-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4305] 

[4306] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4307] 在氩气气氛下在0℃下向(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(380mg,0.465mmol)、DIPEA(2398mg,18.595mmol)和(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸(253.81mg,0.721mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中滴加HATU(229.64mg,0.605mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1.5h,然后用H_2O稀释。用DCM萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(560mg,粗制物)。$C_{63}H_{84}F_3N_9O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1152.65;实验值:1152.4

[4308] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-11-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4309] 在氩气气氛下在0℃下向(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(680mg,0.590mmol)于DCM(14mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(3.5mL)。将所得混合物在0℃下搅拌1h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将残余物碱化至pH 8,用EtOAc萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(620mg,粗制物)。$C_{58}H_{76}F_3N_9O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1052.59;实验值:1052.8

[4310] 步骤3:((1S,2R,3R)-2-((5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲

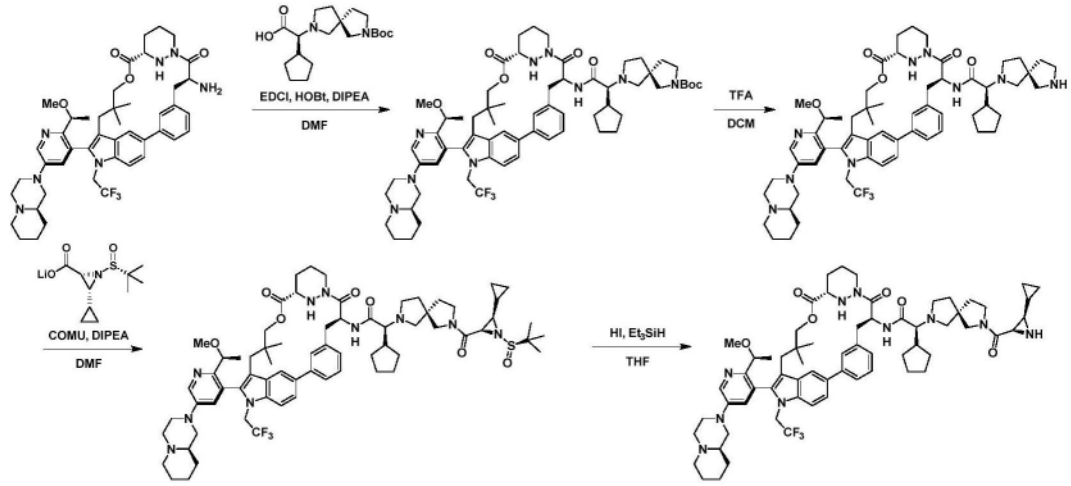
基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-羰基)-3-环丙基氮丙啶-1-鎓-1-基)-13-磺氨酸叔丁基酯的合成

[4311] 在氮气气氛下在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-11-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(500mg,0.475mmol)、DIPEA(2456.40mg,19.00mmol)和(2R,3R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-甲酸锂(146.54mg,0.617mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中滴加COMU(244.19mg,0.570mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。用H_2O稀释所得混合物并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(6% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(400mg,66%产率)。$C_{68}H_{92}F_3N_{10}O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1266.69;实验值:1265.9

[4312] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-12-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4313] 在氩气气氛下在0℃下向((1S,2R,3R)-2-((5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-羰基)-3-环丙基氮丙啶-1-鎓-1-基)-13-磺氨酸叔丁基酯(460mg,0.364mmol)于THF(6mL)中的搅拌溶液中滴加Et_3SiH(422mg,3.640mmol)。在0℃下向上述混合物中滴加HI(278mg,2.184mmol)。将所得混合物再搅拌30min。在0℃下通过添加EtOAc(20mL,含有470mg DIPEA)淬灭反应物。用冷H_2O稀释所得混合物并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(8% DCM/MeOH,含有0.1% Et_3N)纯化残余物,得到固体(149.5mg,35%产率)。$C_{64}H_{83}F_3N_{10}O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1161.65;实验值:1162.1

[4314] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4315] 

[4316] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4317] 在0℃下向(6^{3}S,4S)-4-氨基-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(800mg,0.980mmol)和(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸(518.36mg,1.470mmol)于DCM(16mL)中的搅拌混合物中添加DIPEA(3.02mL,17.326mmol)、HOBt(1324.77mg,9.800mmol)和EDCI·HCl(913.20mg,5.880mmol)。将所得混合物搅拌2h。用DCM(30mL)稀释混合物。将合并的有机层用H_2O(3×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(6% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(600mg,47%产率)。$C_{64}H_{86}F_3N_9O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1150.67;实验值:1151.1

[4318] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4319] 在0℃下向(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(600mg,0.522mmol)于DCM(6mL)中的搅拌混合物中添加和TFA(6mL)。将所得混合物搅拌1h。在减压下浓缩所得混合物。将残余物溶解于DCM(5mL)中。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将残余物碱化至pH 8。用DCM(3×30mL)萃取水层,用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(580mg,95%产率)。$C_{59}H_{78}F_3N_9O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1050.62;实验值:1051.0

[4320] 步骤3:(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰

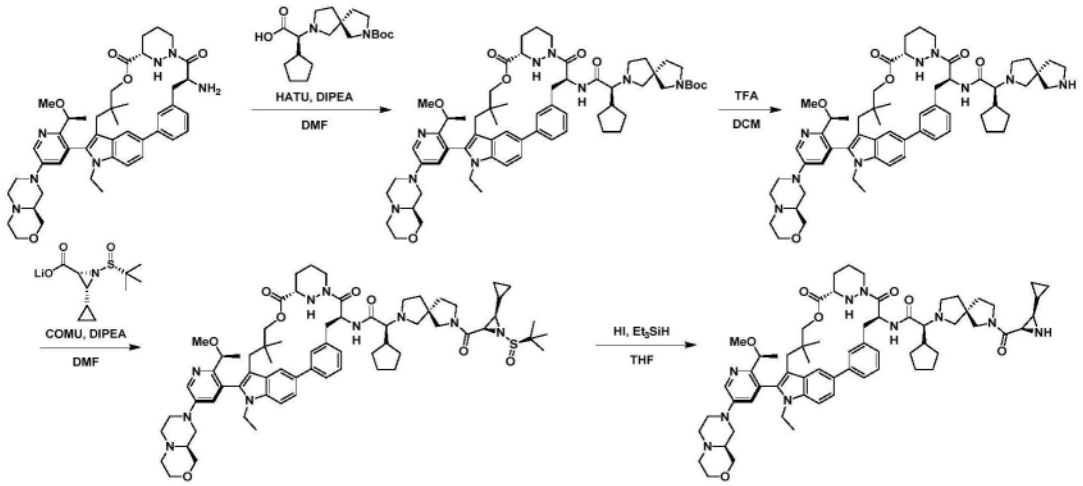
基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4321] 在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(580mg,0.552mmol)和(2R,3R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-甲酸锂(366.82mg,1.546mmol)于DMF(8mL)中的搅拌混合物中添加DIPEA(1mL,5.741mmol)和COMU(307mg)。将所得混合物搅拌1h。用H_2O(30mL)稀释混合物。用DCM(3×30mL)萃取水层。将合并的有机层用H_2O(3×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(8%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(540mg,69%产率)。$C_{69}H_{93}F_3N_{10}O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1263.70;实验值:1264.5

[4322] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4323] 在0℃下向(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺(540mg,0.427mmol)和Et_3SiH(745.35mg,6.405mmol)于THF(12mL)中的搅拌混合物中滴加HI(546.63mg,4.270mmol)。将所得混合物搅拌30min。将反应溶液添加至冷的DIPEA(9g)于EtOAc(100mL)中的溶液中。将所得混合物用盐水(7×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在室温下在减压下浓缩。通过制备型TLC(8% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(140mg,27%产率)。$C_{65}H_{85}F_3N_{10}O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1159.67;实验值:1160.0

[4324] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4325] 

[4326] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4327] 在氮气气氛下在0℃下向(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(200mg,0.262mmol)和DIPEA(1361.14mg,10.54mmol)于MeCN(3mL)中的搅拌混合物中分多次添加(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸(157.08mg,0.446mmol)和HATU(149.31mg,0.393mmol)。2h后,用EtOAc(3×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(260mg,90%产率)。$C_{63}H_{87}N_9O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1098.68;实验值:1098.9

[4328] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4329] 在氮气气氛下在0℃下向(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(250mg,0.246mmol)于DCM(2.6mL)中的搅拌混合物中滴加TFA(1.3mL)。1h后,利用饱和Na_2CO_3水溶液将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×40mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到产物(180mg),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{58}H_{79}N_9O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:998.62;实验值:998.7

[4330] 步骤3:(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪

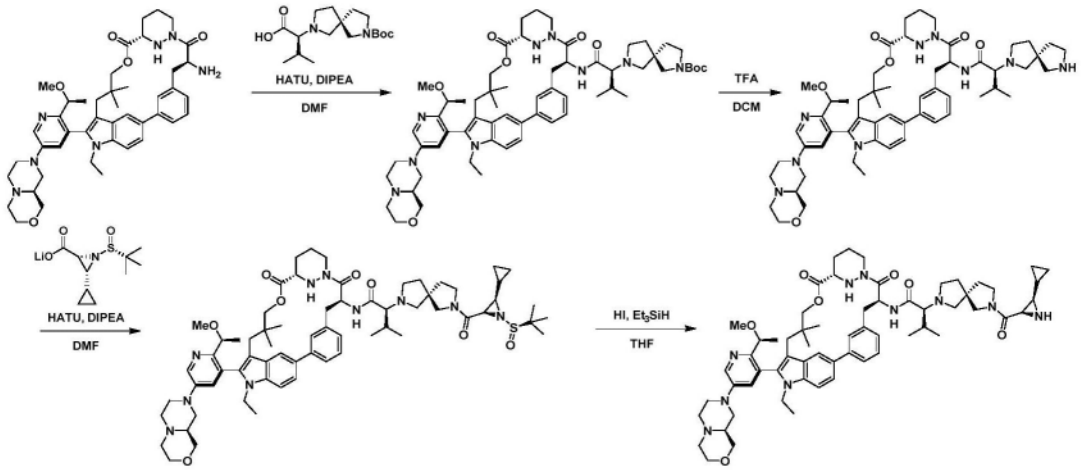
并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4331] 在氮气气氛下在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(160mg,0.160mmol)和DIPEA(833.51mg,6.438mmol)于MeCN(2mL)中的搅拌混合物中分多次添加(2R,3R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-甲酸锂(52.3mg,0.220mmol)和COMU(102.96mg,0.240mmol)。2h后,用EtOAc(3×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(10%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(100mg,51%产率)。$C_{68}H_{94}N_{10}O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1211.71;实验值:1211.3

[4332] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4333] 在0℃下向40mL小瓶中添加(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺(75mg,0.062mmol)和THF(2mL)。然后滴加三乙基硅烷(71.98mg,0.620mmol)和HI(79.18mg,0.620mmol)。30min后,在0℃下将混合物添加至DIPEA(80.5mg,0.620mmol)和EtOAc(4mL)的混合物中。将合并的有机层用盐水(2×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(3%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(3.2mg,5%产率)。LCMS(ESI)m/z;$C_{64}H_{86}N_{10}O_7$的计算值:1107.68;实验值:1107.9

[4334] (2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

[4335] 

[4336] 步骤1:(6^3S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮的合成

[4337] 在0℃下向(((6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(700mg,0.810mmol)于DCM(7mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(3mL)。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用EtOAc(3×30mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(600mg,96%产率)。$C_{44}H_{57}N_7O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:764.45;实验值:764.6

[4338] 步骤2:(5S)-7-((2S)-1-((((6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4339] 在0℃下向(6^3S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(600mg,0.785mmol)和(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸(384.55mg,1.177mmol)于DMF(4mL)中的搅拌溶液中分多次添加DIPEA(4060.08mg,31.400mmol)和HATU(447.92mg,1.177mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h,然后用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(8% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(600mg,71%产率)。$C_{61}H_{85}N_9O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1072.66;实验值:1072.9

[4340] 步骤3:(2S)-N-(((6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)丁酰胺的合成

[4341] 在0℃下向(5S)-7-((2S)-1-((((6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-

$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(600mg,0.559mmol)于DCM(6mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(3mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用EtOAc(3×30mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(450mg,82%产率)。$C_{56}H_{77}N_9O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:972.61;实验值:972.8

[4342] 步骤4:(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

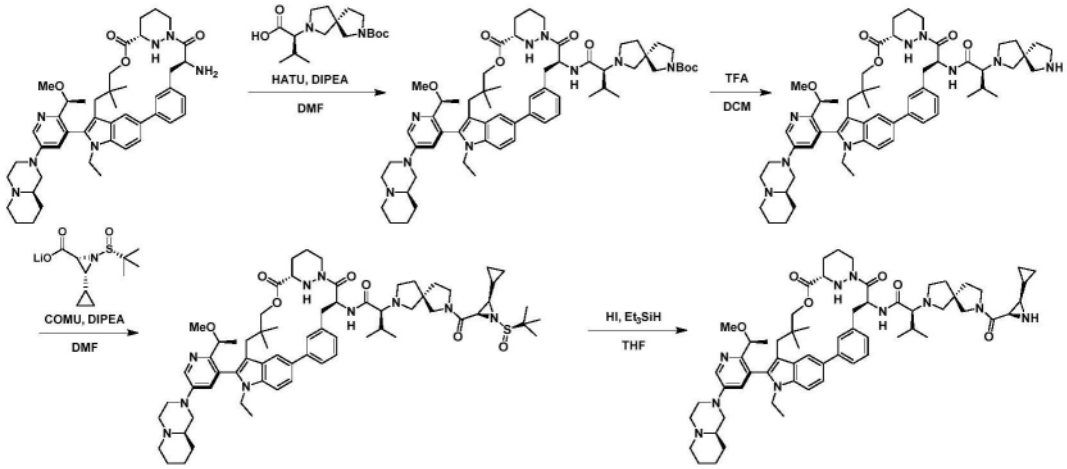
[4343] 在氮气气氛下在0℃下向(2S)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)丁酰胺(439mg,0.452mmol)和(2R,3R)-3-环丙基-1-[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]氮丙啶-2-甲酸锂(156.66mg,0.678mmol)于DMF(4mL)中的搅拌溶液中分多次添加DIPEA(2334.19mg,18.080mmol)和HATU(257.52mg,0.678mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。用EtOAc(3×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(8% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(300mg,56%产率)。$C_{66}H_{92}N_{10}O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1185.69;实验值:1186.0

[4344] 步骤5:(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺的合成

[4345] 在氮气气氛下在0℃下向(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-3-甲基丁酰胺(425mg,0.358mmol)于THF中的搅拌溶液中滴加Et_3SiH(416.82mg,3.580mmol)和HI(458.53mg,3.580mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌20min。在0℃下用EtOAc(200mL)和DIPEA(1.85g,14.32mmol)稀释所得混合物。将所得混合物用盐水(3×300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(8% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(100mg,25%产率)。$C_{62}H_{84}N_{10}O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1081.66;实验值:1082.0

[4346] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-六氢-

1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4347] 

[4348] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4349] 在氮气气氛下在0℃下向(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(300mg,0.394mmol)和DIPEA(2035mg,15.760mmol)于MeCN(5mL)中的搅拌混合物中分多次添加(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸(277.53mg,0.788mmol)和HATU(224.54mg)。2h后,在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC(10%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(270mg,62%产率)。$C_{64}H_{89}N_9O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1096.70;实验值:1096.4

[4350] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4351] 在0℃下向(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(270mg,0.246mmol)于DCM(3mL)中的搅拌混合物中滴加TFA(1.5mL)。1h后,利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到产物(180mg,粗制物)。$C_{59}H_{81}N_9O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:996.64;实验值:996.6

[4352] 步骤3:(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-

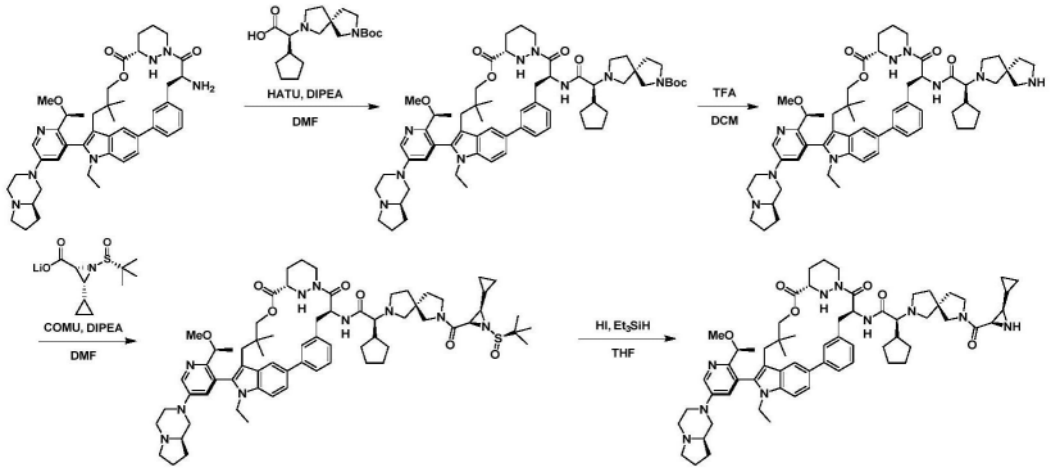
4-基)乙酰胺的合成

[4353] 在氮气气氛下在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(180mg,0.181mmol)和DIPEA(937.69mg,7.269mmol)于MeCN(2mL)中的搅拌混合物中分多次添加(2R,3R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-甲酸锂(47.5mg,0.200mmol)和COMU(64.3mg,0.150mmol)。2h后,用EtOAc(3×30mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(2×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(100mg,45%产率)。$C_{69}H_{96}N_{10}O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1209.73;实验值:1210.0

[4354] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4355] 在0℃下向40mL小瓶中添加(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺(75mg,0.062mmol)和THF(2mL)。然后滴加三乙基硅烷(72.09mg,0.620mmol)和HI(79.31mg,0.620mmol)。30min后,将上述溶液添加至DIPEA(225mg,0.620mmol)和EtOAc(5mL)的混合物中。将合并的有机层用盐水(3×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(4% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(1.6mg,3%产率)。$C_{65}H_{88}N_{10}O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1105.70;实验值:1106.1

[4356] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4357] 

[4358] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4359] 在0℃下向100mL圆底烧瓶中添加(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(226mg,0.642mmol)、DMF(8mL)、DIPEA(345mg,2.675mmol)、HATU(610mg,1.605mmol)。用H_2O(100mL)稀释所得混合物。用EtOAc(2×100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(2×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(400mg,69%产率)。$C_{63}H_{87}N_9O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1082.68;实验值:1082.5

[4360] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4361] 在0℃下向40mL小瓶中添加(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(400mg,0.370mmol)和DCM(8mL)、TFA(4mL)。将所得混合物在室温下搅拌3h,然后在减压下浓缩,得到呈固体的产物(300mg,82%产率)。$C_{58}H_{79}N_9O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:982.63;实验值:982.8

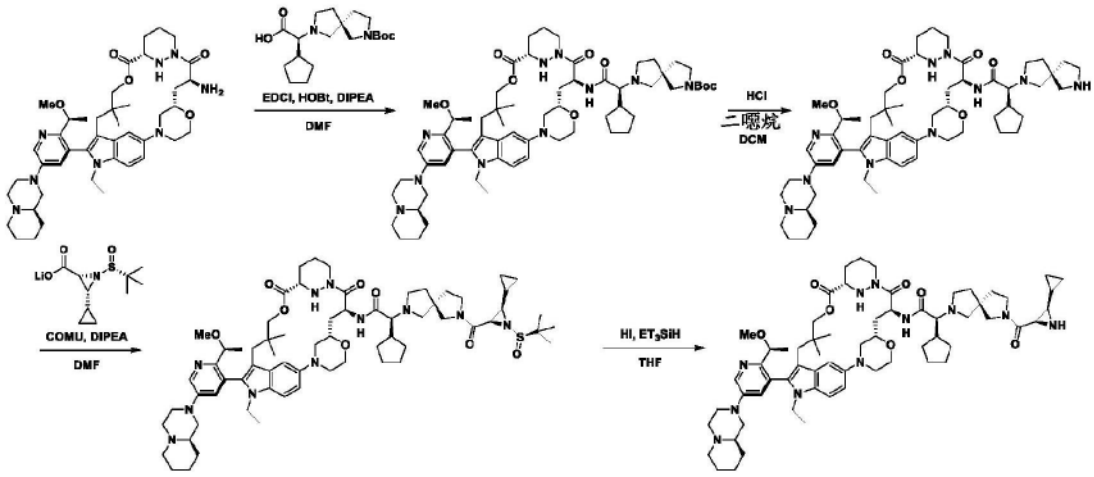
[4362] 步骤3:(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成在0℃下向50mL圆底烧瓶中添加(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(300mg,0.305mmol)和(2R,3R)-3-环丙基-1-[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]氮丙啶-2-甲酸(141mg,0.610mmol)、COMU(156.85mg,0.366mmol)、DIPEA(394mg,3.050mmol)和DMF(6mL)。将所得混合物在0℃下搅拌3h,然后用H_2O(100mL)稀释。用EtOAc(2×100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(2×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(200mg,54%产率)。$C_{68}H_{94}N_{10}O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1195.71;实验值:1195.6

[4363] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-

基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4364] 在0℃下向40mL小瓶中添加(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺(200mg,0.167mmol)、THF(4mL)和Et_3SiH(155.47mg,1.336mmol)。在0℃下向上述混合物中滴加HI(171.03mg,1.336mmol)。将所得混合物搅拌20min。在0℃下利用于EtOAc(40mL)中的DIPEA(1mL)稀释所得混合物。用盐水(2×40mL)洗涤所得混合物。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC(7% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(20mg,10%产率)。$C_{64}H_{86}N_{10}O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1091.68;实验值:1092.1

[4365] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((2^2S,6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4366] 

[4367] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-((((2^2S,6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4368] 在氮气气氛下在0℃下向(2^2S,6^3S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮(800mg,1.038mmol)和(S)-[(5S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基](环戊基)乙酸(438.87mg,1.246mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中分多次添加DIPEA(2.71mL,15.57mmol)和EDCl(1610.76mg,10.38mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过在室温下添加H_2O(100mL)淬灭反应物,然后用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(830mg,72%产率)。$C_{62}H_{92}N_{10}O_8$的LCMS(ESI)m/z

[M+H]计算值:1105.72;实验值:1106.0

[4369] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4370] 在0℃下向(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(800mg,0.724mmol)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中滴加HCl(4M于二噁烷中,5mL)。将所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌2h。在减压下浓缩所得混合物,得到固体(830mg,粗制物)。$C_{57}H_{84}N_{10}O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1005.67;实验值:1005.9

[4371] 步骤3:(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

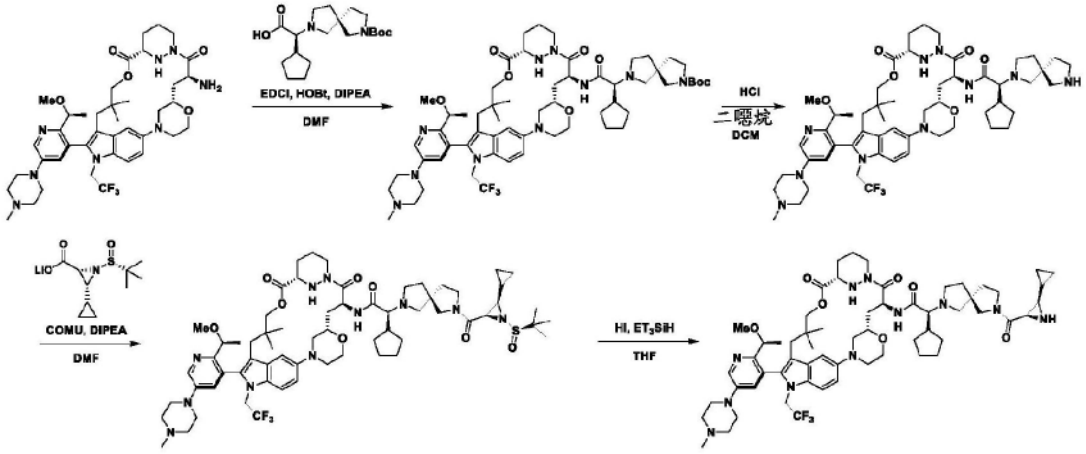
[4372] 在氮气气氛下在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(830mg,0.826mmol)和(2R,3R)-3-环丙基-1-[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]氮丙啶-2-甲酸锂(293.79mg,1.239mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(4267.99mg,33.04mmol)和COMU(459.67mg,1.074mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。用H_2O(10mL)淬灭反应物。用EtOAc(3×20mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(2×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(7%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(760mg,75%产率)。$C_{67}H_{99}N_{11}O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1218.75;实验值:1219.0

[4373] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4374] 在氮气气氛下在0℃下向(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺(600mg,0.492mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加三乙基硅烷(572.49mg,4.92mmol)和HI(629.77mg,4.92mmol)。将所得混合物搅拌30min。通过在0℃下添加EtOAc(200mL)与DIPEA(3.5mL)的混合物淬灭反应物。将合并的有机层用盐

水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(7%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(155mg,28%产率)。$C_{63}H_{91}N_{11}O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1114.72;实验值:1115.0

[4375] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((2²S,6³S,4S)-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1¹-(2,2,2-三氟乙基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4376] 

[4377] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((2²S,6³S,4S)-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1¹-(2,2,2-三氟乙基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4378] 在氮气气氛下在0℃下向(2²S,6³S,4S)-4-氨基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1¹-(2,2,2-三氟乙基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-5,7-二酮(200mg,0.255mmol)和(S)-[(5S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基](环戊基)乙酸(134.72mg,0.383mmol)于DCM(3mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(1.78mL,10.219mmol)、HOBt(172.15mg,1.275mmol)和EDCl(488.46mg,2.550mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物,然后用EtOAc(100mL)稀释。将有机层用盐水(250mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(10%MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(130mg,45%产率)。$C_{59}H_{85}F_3N_{10}O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1119.66;实验值:1120.0

[4379] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((2²S,6³S,4S)-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1¹-(2,2,2-三氟乙基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4380] 在氮气气氛下在0℃下向(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((2²S,6³S,4S)-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1¹-(2,2,2-三氟乙基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯

(130mg,0.128mmol)于DCM(1mL)中的搅拌混合物中滴加HCl(4M于二噁烷中)(1mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h。在减压下浓缩所得混合物。此产生呈固体的产物(130mg,粗制物)。$C_{54}H_{77}F_3N_{10}O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1019.61;实验值:1019.8

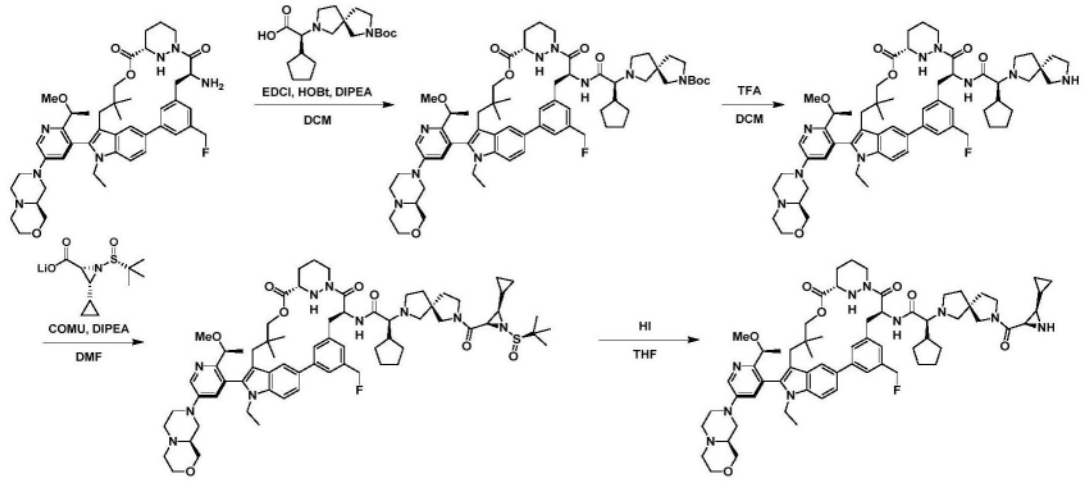
[4381] 步骤3:(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4382] 在氮气气氛下在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(140mg,0.137mmol)和(2R,3R)-3-环丙基-1-[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]氮丙啶-2-甲酸锂(65.17mg,0.274mmol)于DMF(2mL)中的搅拌溶液中滴加DIPEA(0.96mL,5.480mmol)和COMU(76.48mg,0.178mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。在室温下用H_2O淬灭反应物。用EtOAc(3×100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(2×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(130mg,76%产率)。$C_{64}H_{92}F_3N_{11}O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1232.69;实验值:1232.9

[4383] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4384] 在氮气气氛下在0℃下向(2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪环十一蕃-4-基)乙酰胺(116mg,0.094mmol)于THF(3mL)中的搅拌混合物中滴加三乙基硅烷(109.43mg,0.940mmol)和HI(120.38mg,0.940mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌40min。通过在0℃下添加EtOAc(200mL)和DIPEA(0.64mL)淬灭反应物。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(45mg,42%产率)。$C_{60}H_{84}F_3N_{11}O_7$的LMCS(ESI)m/z[M+H]计算值:1128.66;实验值:1129.0

[4385] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-11-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4386] 

[4387] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4388] 在0℃下向(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(250mg,0.314mmol)、DIPEA(1217mg,9.420mmol)和(S)-[(5S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基](环戊基)乙酸(166mg,0.471mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加HOBt(424mg,3.140mmol)和EDCI(361mg,1.884mmol)。将所得混合物搅拌1h。用盐水(5×20mL)洗涤所得混合物,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过反相色谱法(0→100%MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化残余物。得到呈固体的产物(275mg,77%产率)。$C_{64}H_{88}FN_9O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1130.68;实验值:1130.2

[4389] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4390] 在0℃下向(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(275mg,0.243mmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(1.5mL)。将所得混合物搅拌1h。在减压下浓缩混合物,用饱和$NaHCO_3$水溶液碱化至pH 7。用10%DCM/MeOH(4×100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(230mg,92%产率)。$C_{59}H_{80}FN_9O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1030.63;实验值:1030.2

[4391] 步骤3:(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(5-

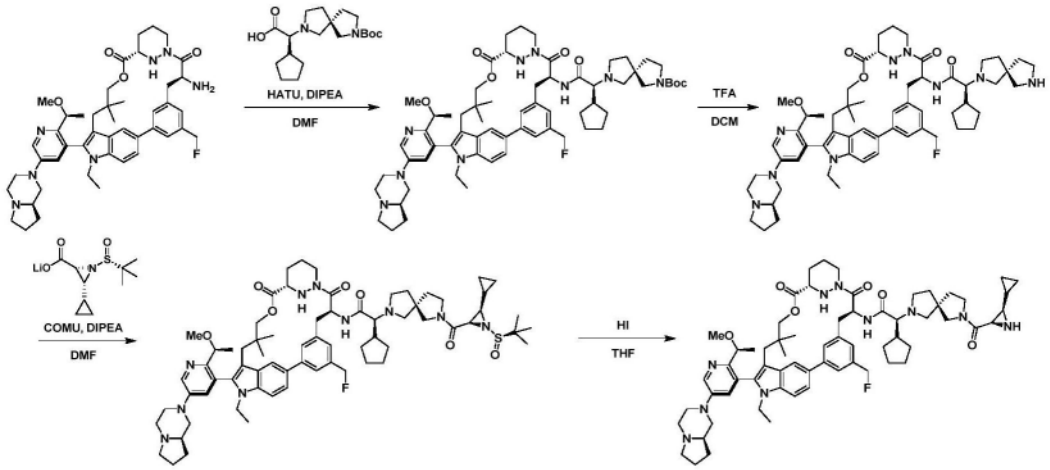
((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4392] 在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((6^3S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(250mg,0.243mmol)、DIPEA(313mg,2.430mmol)和(2R,3R)-3-环丙基-1-[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]氮丙啶-2-甲酸锂(173mg,0.729mmol)于DMF(3mL)中的溶液中分多次添加COMU(125mg,0.292mmol)。将所得混合物搅拌1h。通过反相色谱法(0→100% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化残余物,得到呈固体的产物(210mg,69%产率)。$C_{69}H_{95}FN_{10}O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1243.71;实验值:1243.3

[4393] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^3S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4394] 在0℃下向(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^3S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺(600mg,0.482mmol)于THF(90mL)中的溶液中添加于THF(3mL)中的HI(370mg,2.892mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在0℃下搅拌30min。将反应物添加至DIPEA(9g)于冷EtOAc(100mL)中的溶液中。将所得混合物用盐水(7×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在室温下在减压下浓缩。通过制备型TLC(8% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(121.9mg,20%产率)。$C_{65}H_{87}FN_{10}O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1139.68;实验值:1140.1

[4395] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^3S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4396] 

[4397] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4398] 在0℃下向(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^6-(氟甲基)-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(600mg,0.769mmol)、DIPEA(994.18mg,7.690mmol)和(S)-[(5S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基](环戊基)乙酸(406.70mg,1.153mmol)于DMF(7mL)中的溶液中添加HATU(438.73mg,1.153mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌1h。通过反相色谱法(0→100% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化残余物,得到呈固体的产物(465mg,54%)。$C_{64}H_{88}FN_9O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1114.69;实验值:1114.5

[4399] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4400] 在0℃下向(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(460mg,0.413mmol)于DCM(6mL)中的溶液中添加TFA(3mL)。将所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌1h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 7-8。用EtOAc(3×20mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,得到呈固体的产物(340mg,粗制物)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{59}H_{80}FN_9O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1014.63;实验值:1014.6

[4401] 步骤3:(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二

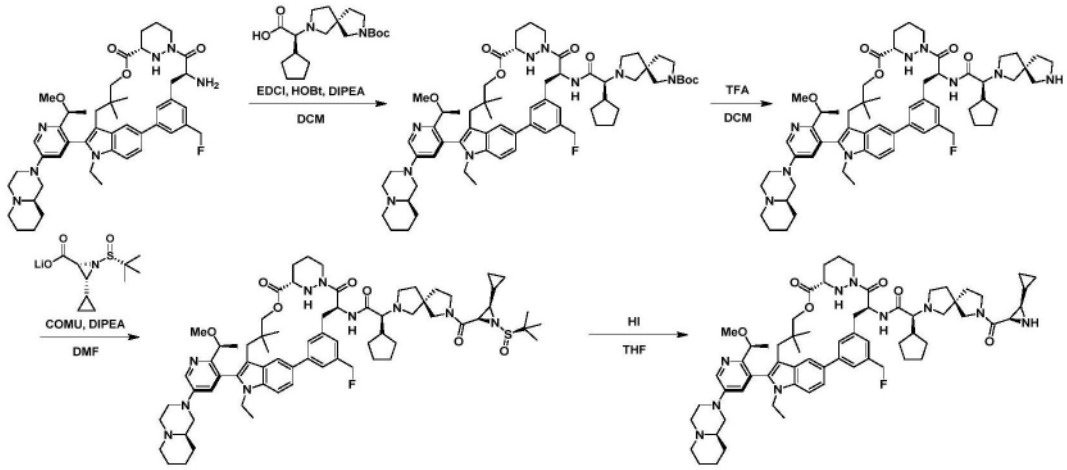
甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4402] 在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((6³S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(500mg,0.486mmol)、DIPEA(628.39mg,4.860mmol)和(2R,3R)-3-环丙基-1-[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]氮丙啶-2-甲酸锂(346.04mg,1.458mmol)于DMF中的溶液中添加COMU(249.72mg,0.583mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌1h。通过反相色谱法(0→100% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化残余物,得到呈固体的产物(480mg,80%)。$C_{69}H_{95}FN_{10}O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1227.72;实验值:1227.7

[4403] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6³S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4404] 在0℃下向(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6³S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺(310mg,0.253mmol)于THF(45mL)中的溶液中添加HI(193.80mg,1.518mmol)于THF(0.5mL)中的溶液。将所得混合物在氮气气氛下在0℃下搅拌20min。通过在0℃下添加DIPEA(300mg)于EtOAc(50mL)中的溶液淬灭反应物。用EtOAc(3×20mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(94.9mg,32%)。$C_{65}H_{87}FN_{10}O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1123.69;实验值:1124.1

[4405] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6³S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4406] 

[4407] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4408] 在0℃下向(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^6-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(500mg,0.630mmol)、DIPEA(2.44g,18.90mmol)和(S)-[(5S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基](环戊基)乙酸(266.34mg,0.756mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加HOBt(255.26mg,1.890mmol)和EDCI(1.81g,9.450mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩所述混合物。通过反相色谱法(0→100% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化残余物,得到呈固体的产物(523mg,83%)。$C_{65}H_{90}FN_9O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1128.70;实验值:1128.6

[4409] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4410] 在0℃下向(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(187mg,0.166mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(1mL)。将所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌1h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 7-8。用EtOAc(3×20mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。呈固体的粗产物(154mg,粗制物)不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{60}H_{82}FN_9O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1028.65;实验值:1028.7

[4411] 步骤3:(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-

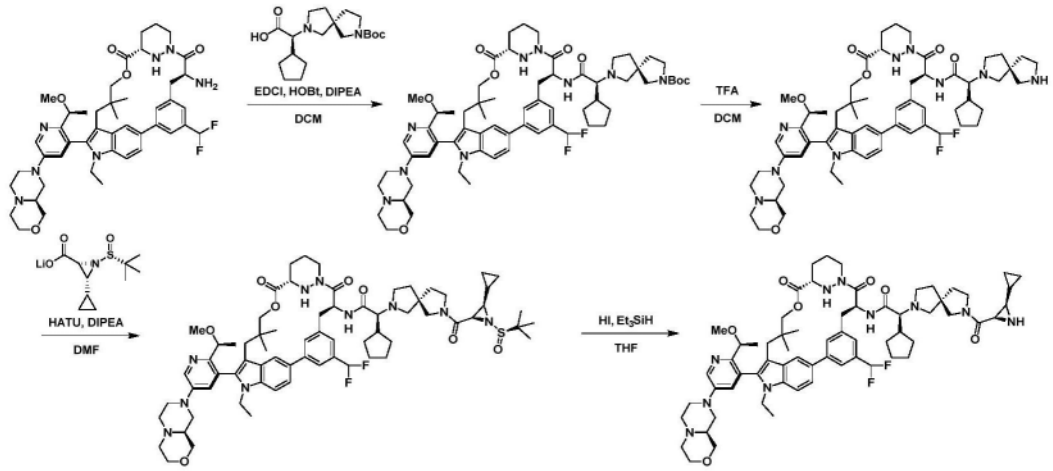
((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4412] 在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(178mg,0.173mmol)、DIPEA(223.71mg,1.730mmol)和(2R,3R)-3-环丙基-1-[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]氮丙啶-2-甲酸锂(123.19mg,0.519mmol)于DMF(3mL)中的溶液中添加COMU(88.90mg,0.208mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌1h,得到固体(140mg,65%)。LCMS(ESI)m/z[M+Na];$C_{70}H_{97}FN_{10}O_7S$的计算值:1263.71;实验值:1263.7

[4413] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4414] 在0℃下向(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺(420mg,0.338mmol)于THF(45mL)中的溶液中添加HI(607mg,2.704mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在0℃下搅拌30min。通过在0℃下添加于冷却EtOAc(50mL)中的DIPEA(300mg)淬灭反应物。用EtOAc(3×20mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(125mg,31%)。$C_{66}H_{89}FN_{10}O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1137.71;实验值:1138.1

[4415] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-25-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4416] 

[4417] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4418] 向50mL圆底烧瓶中添加于DCM(5mL)中的((6^{3}S,4S)-4-氨基-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(500mg,0.614mmol)、(S)-[(5S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基](环戊基)乙酸(649.53mg,1.842mmol)、DIPEA(2.38g,18.420mmol)、HOBt(415.00mg,3.070mmol)和EDCI(3.30g,17.192mmol)。将所得溶液在室温下搅拌2h,然后用DCM稀释所得溶液并用盐水(2×50mL)洗涤。使混合物经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过SFC色谱法(0→89% MeOH/CO_2)纯化残余物,得到呈固体的产物(501mg,71%)。$C_{64}H_{87}F_2N_9O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1148.67;实验值:1148.4

[4419] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-25-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4420] 在0℃下向50mL圆底烧瓶中添加于DCM(6mL)和TFA(3mL)中的(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(700mg,0.610mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌1h。在减压下浓缩所述混合物,并通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$水溶液调整至pH 8,并用100mL(10%MeOH/DCM)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。呈固体的粗产物(613mg,粗制物)不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{59}H_{79}F_2N_9O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1048.62;实验值:1048.6

[4421] 步骤3:(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-

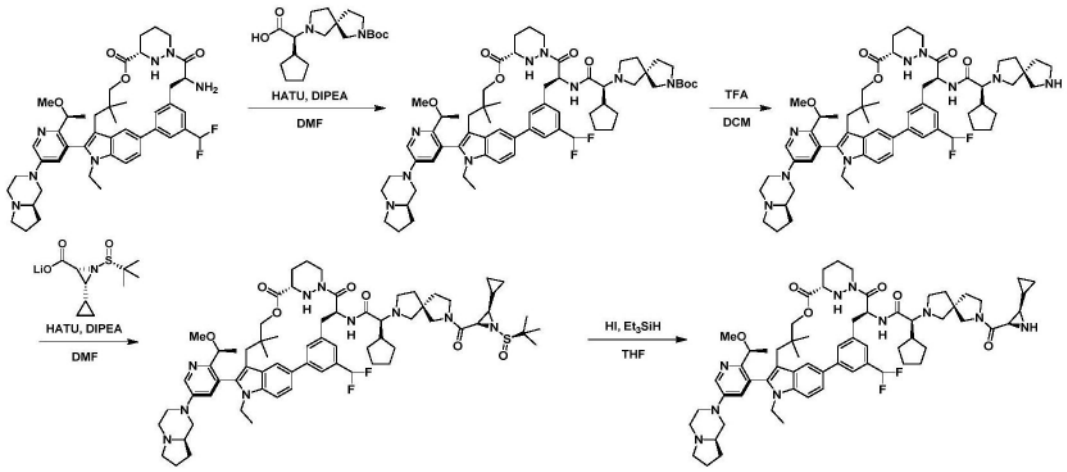
(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4422] 将(2S)-2-环戊基-N-((6^3S,4S)-25-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(590mg,0.563mmol)、(2R,3R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-甲酸锂(173.57mg,0.732mmol)、DIPEA(1.45g,11.260mmol)和HATU(235.39mg,0.619mmol)于DMF(6mL)中的混合物在0℃下搅拌1h。通过反相色谱法(0→100% MeCN/H_2O 0.1%NH_4HCO_3)纯化所得混合物,得到呈固体的产物(290mg,41%产率)。$C_{69}H_{94}F_2N_{10}O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1261.70;实验值:1261.3

[4423] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^3S,4S)-25-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4424] 在0℃下向(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^3S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺(290mg,0.230mmol)于THF(5mL)中的溶液中滴加Et_3SiH(267.28mg,2.30mmol)和HI(235.22mg,1.84mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在0℃下搅拌20min。将反应物添加至含DIPEA(600mg)的EtOAc(100mL)中。将所得混合物用盐水(7×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在室温下在减压下浓缩。通过制备型TLC(8% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(71.7mg,24%产率)。$C_{65}H_{86}F_2N_{10}O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1157.68;实验值:1158.1

[4425] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^3S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4426] 

[4427] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-25-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4428] 向50mL圆底烧瓶中添加于MeCN(6mL)中的(6^{3}S,4S)-4-氨基-25-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(560mg,0.702mmol)、(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸(296.82mg,0.842mmol)、DIPEA(1.36g,10.53mmol)和HATU(293.51mg,0.772mmol)。将所得溶液在室温下搅拌2h。用H_2O(10mL)稀释所得溶液并用EtOAc(100mL)萃取,将有机层用盐水(2×50mL)洗涤。使有机层经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(18% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(594mg,75%产率)。$C_{64}H_{87}F_2N_9O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1132.68;实验值:1132.3

[4429] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4430] 向50mL圆底烧瓶中添加于DCM(6mL)中的(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-25-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(580mg,0.512mmol),和TFA(3mL)。将所得溶液在室温下搅拌2h。通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)淬灭混合物,并用EtOAc(100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。呈固体的粗产物(509mg,粗制物)不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{59}H_{79}F_2N_9O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1032.63;实验值:1032.6

[4431] 步骤3:(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-

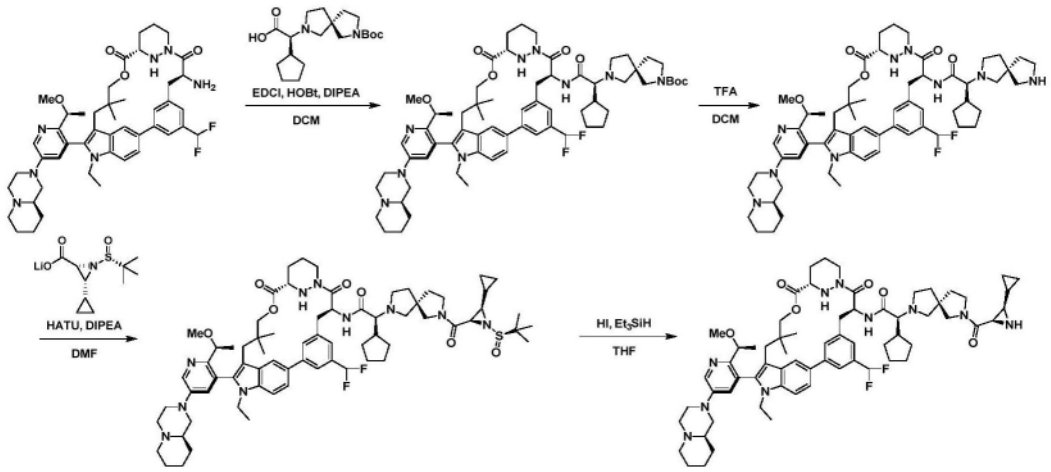
(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4432] 将(2S)-2-环戊基-N-((6^3S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(499mg,0.483mmol)、(2R,3R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-甲酸锂(149.08mg,0.628mmol)、DIPEA(937.08mg,7.245mmol)和HATU(202.17mg,0.531mmol)于DMF(6mL)中的混合物在氩气气氛下在0℃下搅拌1h。在减压下浓缩所得混合物,然后用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过反相色谱法(0→100% MeCN/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化粗产物,得到呈固体的产物(406mg,67%产率)。$C_{69}H_{94}F_2N_{10}O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1245.71;实验值:1245.8

[4433] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^3S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4434] 在0℃下向(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^3S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(5-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺(406mg,0.326mmol)于THF(5mL)中的溶液中滴加Et_3SiH(378.99mg,3.260mmol)和HI(750.45mg,5.868mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在0℃下搅拌20min。在0℃下利用DIPEA(0.3mL)将混合物碱化至pH 7至8。用EtOAc(3×10mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(140mg,38%产率)。$C_{65}H_{86}F_2N_{10}O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1141.68;实验值:1142.1

[4435] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^3S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4436] 

[4437] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4438] 向50mL圆底烧瓶中添加于DCM(8mL)中的(6^{3}S,4S)-4-氨基-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-5,7-二酮(598mg,0.736mmol)、(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸(311.49mg,0.883mmol)、DIPEA(2.86g,22.080mmol)、HOBt(497.55mg,3.680mmol)和EDCl(3.53g,18.400mmol)。将所得溶液在室温下搅拌2h。用H_2O(10mL)稀释所得溶液并用EtOAc(100mL)萃取,然后用盐水(2×50mL)洗涤。使混合物经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(16% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(568mg,67%产率)。$C_{65}H_{89}F_2N_9O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1146.69;实验值:1146.5

[4439] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4440] 向50mL圆底烧瓶中添加于DCM(6mL)中的(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(560mg,0.488mmol),和TFA(3mL)。将所得溶液在室温下搅拌2h。通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)淬灭混合物,并用EtOAc(100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。呈固体的粗产物(416mg,81%产率)不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{60}H_{81}F_2N_9O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1046.64;实验值:1046.6

[4441] 步骤3:(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰

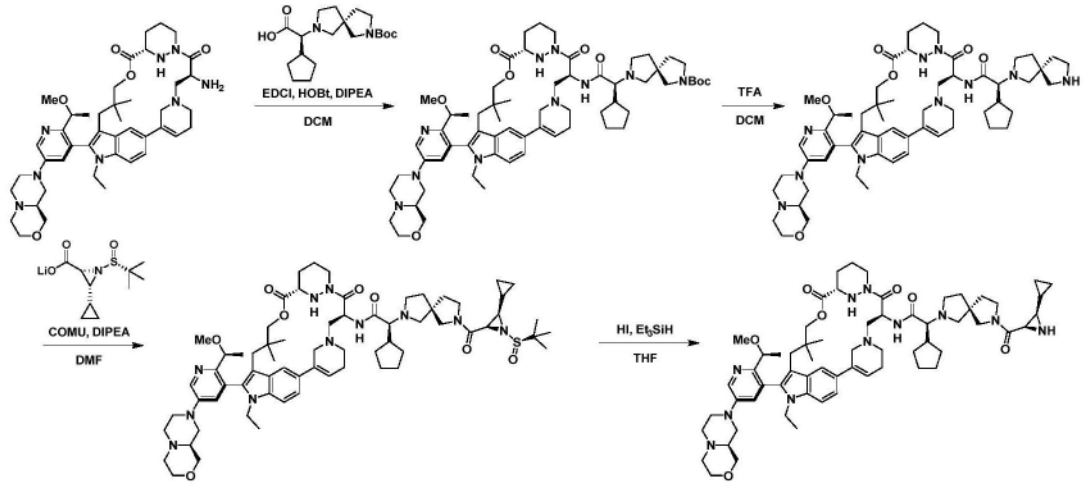
基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((63S,4S)-25-(二氟甲基)-11-乙基-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-61,62,63,64,65,66-六氢-11H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4442] 将(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(400mg,0.382mmol)、(2R,3R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-甲酸锂(117.90mg,0.497mmol)、DIPEA(247.03mg,1.910mmol)和HATU(159.89mg,0.420mmol)于DMF(4mL)中的混合物在氩气气氛下在0℃下搅拌1h。在减压下浓缩所得混合物。用EtOAc(3×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过反相色谱法(0→100% MeOH/H_2O 0.1% NH_4HCO_3)纯化粗产物,得到呈固体的产物(463mg,96%产率)。$C_{70}H_{96}F_2N_{10}O_7S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1259.72;实验值:1259.5

[4443] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-2^5-(二氟甲基)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4444] 在0℃下向(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((63S,4S)-25-(二氟甲基)-11-乙基-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-61,62,63,64,65,66-六氢-11H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(1,3)-苯环十一蕃-4-基)乙酰胺(360mg,0.286mmol)于THF(4mL)中的溶液中滴加Et_3SiH(332.31mg,2.86mmol)和HI(658.01mg,5.148mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在0℃下搅拌20min。用DIPEA(0.3mL)将混合物碱化至pH 7至8,并用EtOAc(3×10mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(102mg,31%产率)。$C_{66}H_{88}F_2N_{10}O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1155.70;实验值:1156.1

[4445] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4446] 

[4447] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4448] 在氮气气氛下在0℃下向(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-12-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-5,7-二酮(720mg,0.936mmol)和(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸(495.02mg,1.404mmol)于DCM(15mL)中的搅拌溶液中滴加EDC·HCl(1076.92mg,5.616mmol)和HOBt(1265.13mg,9.360mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌2h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(2% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(670mg,58%产率)。$C_{62}H_{90}N_{10}O_8$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1103.70;实验值:1104.0

[4449] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4450] 在0℃下向(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(670mg,0.607mmol)于DCM(7mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(7mL)。将所得混合物在0℃下搅拌1h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。呈固体的粗产物(640mg,84%产率)不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{57}H_{82}N_{10}O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1003.65;实验值:1003.7

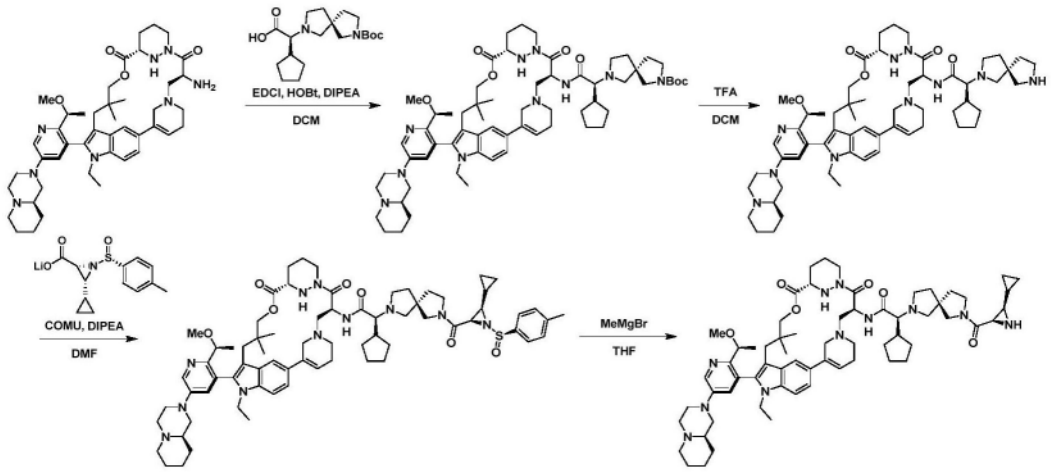
[4451] 步骤3:(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4452] 在氮气气氛下在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(640mg,0.638mmol)和(2R,3R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-甲酸锂(378.32mg,1.595mmol)于DMF(12mL)中的搅拌溶液中滴加DIPEA(824.40mg,6.380mmol)和COMU(355.13mg,0.829mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌1h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(6% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(490mg,57%产率)。$C_{67}H_{97}N_{11}O_8S$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1216.73;实验值:1217.1

[4453] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4454] 在氮气气氛下在0℃下向(2S)-2-((5S)-7-((2R,3R)-1-(叔丁基亚磺酰基)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(5-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)乙酰胺(490mg,0.403mmol)和Et_3SiH(702.45mg,6.045mmol)于THF(12mL)中的搅拌溶液中滴加HI(515.17mg,4.030mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌30min。用DIPEA将混合物碱化至pH 8。用EtOAc(3×15mL)萃取所得混合物,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(8% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(150mg,32%产率)。$C_{63}H_{89}N_{11}O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1112.70;实验值:1113.0

[4455] (2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4456] 

[4457] 步骤1:(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的合成

[4458] 在氮气气氛下在0℃下向(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-5,7-二酮(260mg,0.339mmol)和(S)-2-((S)-7-(叔丁氧基羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-环戊基乙酸(179mg,0.509mmol)于DCM(6mL)中的搅拌溶液中滴加DIPEA(876mg,6.78mmol)和EDC·HCl(390mg,2.034mmol)和HOBt(458mg,3.390mmol)持续2h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(2% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(280mg,75%产率)。$C_{63}H_{92}N_{10}O_7$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1101.72;实验值:1102.1

[4459] 步骤2:(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺的合成

[4460] 在氮气气氛下在0℃下向(5S)-7-((1S)-1-环戊基-2-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(280mg,0.254mmol)于DCM(3mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(3mL)持续1h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。呈固体的粗产物(240mg,94%产率)不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。$C_{58}H_{84}N_{10}O_5$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1001.67;实验值:1001.6

[4461] 步骤3:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-

甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4462] 在氮气气氛下在0℃下向(2S)-2-环戊基-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酰胺(150mg,0.15mmol)和(2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-甲酸锂(102mg,0.375mmol)于DMF(2mL)中的搅拌溶液中滴加COMU(83mg,0.195mmol)和DIPEA(194mg,1.50mmol),并搅拌1h。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。用DCM(3×50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH 6%)纯化残余物,得到呈固体的产物(140mg,75%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]/2;$C_{71}H_{97}N_{11}O_7S$的计算值:1248.74;实验值:625.2

[4463] 步骤4:(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)乙酰胺的合成

[4464] 在N_2下在-78℃下向(2S)-2-环戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-环丙基-1-((R)-对甲苯基亚磺酰基)氮丙啶-2-羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-N-((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-哒嗪-2(5,1)-吡啶环十一蕃-4-基)乙酰胺(90mg,0.072mmol)于THF(1mL)中的搅拌溶液中添加MeMgBr(1M,0.576mL)。然后将混合物在-78℃下搅拌1h。在0℃下用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭反应混合物。然后用EtOAc(3×15mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到粗产物。通过制备型TLC(8% MeOH/DCM)纯化残余物,得到呈固体的产物(55mg,66%产率)。$C_{64}H_{91}N_{11}O_6$的LCMS(ESI)m/z[M+H]计算值:1110.73;实验值:1111.1

[4465] 表F6:通过本发明的方法制备的示例性化合物

[4466]

实施例编号	分子式	计算 MW	观测 MW LCMS (ESI) *m/z*
FA1	$C_{51}H_{66}N_8O_7S$	[M + H] = 935.49	[M + H] = 935.4
FA2	$C_{55}H_{73}N_9O_6S$	[M + H] = 988.55	[M + H] = 988.5
FA3	$C_{57}H_{75}N_9O_6S$	[M + H] = 1014.57	[M + H] = 1014.5
FA4	$C_{52}H_{69}N_9O_6S$	[M + H] = 948.52	[M + H] = 948.6
FA5	$C_{52}H_{69}N_9O_6S$	[M + H] = 948.52	[M + H] = 948.3
FA6	$C_{52}H_{68}N_8O_7S$	[M + H] = 949.50	[M + H] = 949.5
FA7	$C_{54}H_{70}N_8O_7S$	[M + H] = 975.52	[M + H] = 975.5
FA8	$C_{54}H_{71}N_9O_6S$	[M + H] = 974.53	[M + H] = 974.5
FA9	$C_{55}H_{73}N_9O_6S$	[M + H] = 988.55	[M + H] = 988.5
FA10	$C_{54}H_{70}N_8O_6$	[M + H] = 927.55	[M + H] = 927.6
FA11	$C_{58}H_{74}N_8O_7$	[M + H] = 995.58	[M + H] = 995.5
FA12	$C_{54}H_{69}N_7O_7$	[M + H] = 928.54	[M + H] = 928.5
FA13	$C_{57}H_{74}N_8O_6$	[M + H] = 967.58	[M + H] = 967.5
FA14	$C_{55}H_{72}N_8O_6$	[M + H] = 941.57	[M + H] = 941.6
FA15	$C_{53}H_{72}N_8O_7$	[M + H] = 933.56	[M + H] = 933.6
FA16	$C_{56}H_{77}N_9O_6$	[M + H] = 972.61	[M + H] = 972.5
FA17	$C_{56}H_{72}F_2N_8O_6$	[M + H] = 991.56	[M + H] = 992.2
FA18	$C_{58}H_{74}F_2N_8O_6$	[M + H] = 1017.58	[M + H] = 1017.4
FA19	$C_{55}H_{77}N_9O_7$	[M + H] = 976.61	[M + H] = 976.6
FA20	$C_{53}H_{75}N_9O_7$	[M + H] = 950.59	[M + H] = 950.6
FA21	$C_{58}H_{75}FN_8O_6$	[M + H] = 999.59	[M + H] = 999.5
FA22	$C_{56}H_{73}FN_8O_6$	[M + H] = 973.57	[M + H] = 973.5
FA23	$C_{61}H_{83}N_{11}O_7S$	[M + H] = 1114.63	[M + H] = 1013.0
FA24	$C_{58}H_{78}N_{10}O_8S$	[M + H] = 1075.58	[M + H] = 1076.1
FA25	$C_{62}H_{85}N_{11}O_6S$	[M + H] = 1112.65	[M + H] = 1113.0
FA26	$C_{64}H_{83}F_3N_{10}O_7$	[M + H] = 1161.65	[M + H] = 1162.1
FA27	$C_{65}H_{85}F_3N_{10}O_6$	[M + H] = 1159.67	[M + H] = 1160.0
FA28	$C_{64}H_{86}N_{10}O_7$	[M + H] = 1107.68	[M + H] = 1107.9
FA29	$C_{62}H_{84}N_{10}O_7$	[M + H] = 1081.66	[M + H] = 1082.0
FA30	$C_{65}H_{88}N_{10}O_6$	[M + H] = 1105.70	[M + H] = 1106.1
FA31	$C_{64}H_{86}N_{10}O_6$	[M + H] = 1091.68	[M + H] = 1092.1
FA32	$C_{63}H_{91}N_{11}O_7$	[M + H] = 1114.72	[M + H] = 1115.0
FA33	$C_{60}H_{84}F_3N_{11}O_7$	[M + H] = 1128.66	[M + H] = 1129.0
FA34	$C_{65}H_{87}FN_{10}O_7$	[M + H] = 1139.68	[M + H] = 1140.1
FA35	$C_{65}H_{87}FN_{10}O_6$	[M + H] = 1123.69	[M + H] = 1124.1
FA36	$C_{66}H_{89}FN_{10}O_6$	[M + H] = 1137.71	[M + H] = 1138.1
FA37	$C_{65}H_{86}F_2N_{10}O_7$	[M + H] = 1157.68	[M + H] = 1158.1
FA38	$C_{65}H_{86}F_2N_{10}O_6$	[M + H] = 1141.68	[M + H] = 1142.1
FA39	$C_{66}H_{88}F_2N_{10}O_6$	[M + H] = 1155.70	[M + H] = 1156.1

[4467]

实施例编号	分子式	计算 MW	观测 MW
FA40	$C_{63}H_{89}N_{11}O_7$	[M + H] = 1112.70	[M + H] = 1113.0
FA41	$C_{64}H_{91}N_{11}O_6$	[M + H] = 1110.73	[M + H] = 1111.1
FA42	$C_{56}H_{75}N_9O_6S$	[M + H] = 1002.57	[M + H] = 1002.9
FA43	$C_{54}H_{71}N_9O_6S$	[M + H] = 974.54	[M + H] = 974.6
FA44	$C_{51}H_{67}N_9O_6S$	[M + H] = 934.50	[M + H] = 934.5
FB1	$C_{60}H_{87}N_{11}O_7$	[M + H] = 1074.69	[M + H] = 1074.8
FB2	$C_{64}H_{93}N_{11}O_8$	[M + H] = 1144.73	[M + H] = 1144.9
FB3	$C_{60}H_{87}N_{11}O_8$	[M + H] = 1090.68	[M + H] = 1091.0
FB4	$C_{62}H_{81}F_3N_{10}O_7$	[M + H] = 1135.63	[M + H] = 1135.6
FB5	$C_{61}H_{80}F_3N_{11}O_7S$	[M + H] = 1168.60	[M + H] = 1168.8
FB6	$C_{54}H_{68}F_3N_9O_6S$	[M + H] = 1028.51	[M + H] = 1028.5
FB7	$C_{58}H_{79}N_{11}O_7S$	[M + H] = 1074.60	[M + H] = 1075.0
FB8	$C_{64}H_{86}N_{10}O_7$	[M + H] = 1107.68	[M + H] = 1108.1
FB9	$C_{61}H_{83}N_{11}O_7S$	[M + H] = 1114.63	[M + H] = 1114.9
FB10	$C_{62}H_{89}N_{11}O_7$	[M + H] = 1100.71	[M + H] = 1100.5
FB11	$C_{60}H_{84}F_3N_{11}O_8$	[M + H] = 1144.66	[M + H] = 1145.0
FB12	$C_{62}H_{86}F_3N_{11}O_8$	[M + H] = 1170.67	[M + H] = 1171.0
FB13	$C_{59}H_{81}N_{11}O_7S$	[M + H] = 1088.61	[M + H] = 1088.9
FB14	$C_{63}H_{89}N_{11}O_6$	[M + H] = 1096.71	[M + H] = 1097.1
FB15	$C_{62}H_{89}N_{11}O_8$	[M + H] = 1116.70	[M + H] = 1117.0
FB16	$C_{52}H_{69}N_9O_6S$	[M + H] = 948.52	[M + H] = 948.5
FB17	$C_{58}H_{78}N_{10}O_7S$	[M + H] = 1059.59	[M + H] = 1059.6
FB18	$C_{58}H_{79}N_9O_7S$	[M + H] = 1046.59	[M + H] = 1046.5
FB19	$C_{61}H_{83}N_{11}O_6S$	[M + H] = 1098.64	[M + H] = 1099.0
FB20	$C_{53}H_{66}F_3N_9O_7S$	[M + H] = 1030.49	[M + H] = 1030.4
FB21	$C_{51}H_{64}F_3N_9O_7S$	[M + H] = 1004.47	[M + H] = 1004.5
FB22	$C_{50}H_{62}F_3N_9O_7S$	[M + H] = 990.46	[M + H] = 990.3
FB26	$C_{54}H_{68}F_3N_9O_6S$	[M + H] = 1028.51	[M + H] = 1028.5
FB27	$C_{52}H_{66}F_3N_9O_6S$	[M + H] = 1002.49	[M + H] = 1002.4
FB28	$C_{51}H_{64}F_3N_9O_6S$	[M + H] = 988.48	[M + H] = 988.5
FB29	$C_{56}H_{70}F_3N_9O_7S$	[M + H] = 1070.52	[M + H] = 1070.5
FB30	$C_{54}H_{68}F_3N_9O_7S$	[M + H] = 1044.50	[M + H] = 1044.5
FB31	$C_{57}H_{72}F_3N_9O_6S$	[M + H] = 1068.54	[M + H] = 1068.5
FB32	$C_{55}H_{70}F_3N_9O_6S$	[M + H] = 1042.52	[M + H] = 1042.4
FB33	$C_{54}H_{68}F_3N_9O_6S$	[M + H] = 1028.51	[M + H] = 1028.5
FB34	$C_{53}H_{66}F_3N_9O_7S$	[M + H] = 1030.49	[M + H] = 1030.4
FB37	$C_{61}H_{83}N_{11}O_6S$	[M + H] = 1098.64	[M + H] = 1098.8
FB38	$C_{60}H_{81}N_{11}O_7S$	[M + H] = 1100.61	[M + H] = 1100.9
FB39	$C_{61}H_{83}N_{11}O_7$	[M + H] = 1082.66	[M + H] = 1082.6
FB40	$C_{54}H_{68}F_3N_9O_7$	[M + H] = 1012.53	[M + H] = 1012.7
FB41	$C_{55}H_{74}F_3N_9O_6$	[M + H] = 1014.58	[M + H] = 1014.8
FB42	$C_{64}H_{85}FN_{10}O_6$	[M + H] = 1109.67	[M + H] = 1109.8
FB44	$C_{53}H_{66}F_3N_9O_8$	[M + H] = 1014.51	[M + H] = 1014.6
FB45	$C_{54}H_{72}F_3N_9O_7$	[M + H] = 1016.56	[M + H] = 1016.7
FB46	$C_{63}H_{83}FN_{10}O_7$	[M + H] = 1111.65	[M + H] = 1111.7

[4468]

实施例编号	分子式	计算 MW	观测 MW
FB47	$C_{62}H_{85}N_{11}O_7S$	[M + H] = 1128.65	[M + H] = 1129.0
FB48	$C_{60}H_{83}N_{11}O_7S$	[M + H] = 1102.63	[M + H] = 1102.7
FB49	$C_{62}H_{82}F_3N_{11}O_7S$	[M + H] = 1182.62	[M + H] = 1183.0
FB50	$C_{60}H_{80}F_3N_{11}O_7S$	[M + H] = 1156.60	[M + H] = 1156.7
FB52	$C_{60}H_{82}F_3N_{11}O_7$	[M + H] = 1126.65	[M + H] = 1126.8
FB55	$C_{61}H_{79}F_3N_{10}O_7$	[M + H] = 1121.62	[M + H] = 1121.7
FB56	$C_{58}H_{76}F_3N_{11}O_7S$	[M + H] = 1128.57	[M + H] = 1128.8
FB58	$C_{61}H_{84}F_3N_{11}O_6$	[M + H] = 1124.67	[M + H] = 1125.0
FB59	$C_{60}H_{84}F_3N_{11}O_7$	[M + H] = 1128.66	[M + H] = 1128.7
FB60	$C_{62}H_{81}F_3N_{10}O_6$	[M + H] = 1119.64	[M + H] = 1119.8
FB61	$C_{59}H_{78}F_3N_{11}O_6S$	[M + H] = 1126.59	[M + H] = 1126.7
FB62	$C_{63}H_{86}F_3N_{11}O_6$	[M + H] = 1150.68	[M + H] = 1150.7
FB63	$C_{61}H_{84}F_3N_{11}O_7$	[M + H] = 1140.66	[M + H] = 1140.8
FB64	$C_{61}H_{87}N_{11}O_7$	[M + H] = 1086.69	[M + H] = 1087.2
FB65	$C_{63}H_{86}F_3N_{11}O_7$	[M + H] = 1166.68	[M + H] = 1166.7
FB67	$C_{59}H_{82}F_3N_{11}O_9$	[M + H] = 1146.64	[M + H] = 1146.9
FB68	$C_{61}H_{79}F_3N_{10}O_8$	[M + H] = 1137.61	[M + H] = 1137.8
FB69	$C_{58}H_{76}F_3N_{11}O_8S$	[M + H] = 1144.57	[M + H] = 1144.8
FB71	$C_{64}H_{84}F_3N_{11}O_7S$	[M + H] = 1208.63	[M + H] = 1208.9
FB72	$C_{62}H_{82}F_3N_{11}O_7S$	[M + H] = 1182.62	[M + H] = 1182.8
FB73	$C_{62}H_{85}N_{11}O_7S$	[M + H] = 1128.65	[M + H] = 1128.7
FB74	$C_{64}H_{87}N_{11}O_7S$	[M + H] = 1154.66	[M + H] = 1154.9
FB75	$C_{59}H_{82}F_3N_{11}O_8$	[M + H] = 1130.64	[M + H] = 1130.9
FB76	$C_{61}H_{79}F_3N_{10}O_7$	[M + H] = 1121.62	[M + H] = 1121.9
FB77	$C_{58}H_{76}F_3N_{11}O_7S$	[M + H] = 1128.57	[M + H] = 1128.8
FB84	$C_{62}H_{86}F_3N_{11}O_7$	[M + H] = 1154.68	[M + H] = 1154.8
FB85	$C_{64}H_{83}F_3N_{10}O_6$	[M + H] = 1145.66	[M + H] = 1145.9
FB86	$C_{61}H_{80}F_3N_{11}O_6S$	[M + H] = 1152.61	[M + H] = 1152.8
FB87	$C_{59}H_{85}N_{11}O_8$	[M + H] = 1076.67	[M + H] = 1077.1
FB88	$C_{61}H_{82}N_{10}O_7$	[M + H] = 1067.65	[M + H] = 1067.9
FB89	$C_{59}H_{78}F_3N_{11}O_7S$	[M + H] = 1142.59	[M + H] = 1142.8
FB90	$C_{62}H_{89}N_{11}O_7$	[M + H] = 1100.70	[M + H] = 1101.1
FB91	$C_{60}H_{78}F_3N_{11}O_7S$	[M + H] = 1154.59	[M + H] = 1154.8
FB92	$C_{63}H_{81}F_3N_{10}O_7$	[M + H] = 1147.63	[M + H] = 1147.9
FB94	$C_{60}H_{78}F_3N_{11}O_8S$	[M + H] = 1170.58	[M + H] = 1171.1
FB95	$C_{63}H_{81}F_3N_{10}O_8$	[M + H] = 1163.63	[M + H] = 1163.9
FB96	$C_{61}H_{84}F_3N_{11}O_9$	[M + H] = 1172.65	[M + H] = 1172.9
FB100	$C_{59}H_{79}F_3N_{12}O_8S$	[M + H] = 1173.59	[M + H] = 1173.9
FB101	$C_{62}H_{82}F_3N_{11}O_8$	[M + H] = 1166.64	[M + H] = 1166.9
FB106	$C_{60}H_{81}F_3N_{12}O_7S$	[M + H] = 1171.61	[M + H] = 1171.7
FB113	$C_{57}H_{74}F_3N_{11}O_8S$	[M + H] = 1130.55	[M + H] = 1130.5
FB114	$C_{60}H_{77}F_3N_{10}O_8$	[M + H] = 1123.60	[M + H] = 1124.1
FB115	$C_{58}H_{80}F_3N_{11}O_9$	[M + H] = 1132.62	[M + H] = 1132.7
FB116	$C_{58}H_{75}F_3N_{10}O_7S$	[M + H] = 1113.56	[M + H] = 1113.5
FB117	$C_{57}H_{73}F_3N_{10}O_8S$	[M + H] = 1115.54	[M + H] = 1115.5

[4469]

实施例编号	分子式	计算 MW	观测 MW
FB118	$C_{55}H_{71}F_3N_{10}O_7S$	[M + H] = 1073.53	[M + H] = 1073.5
FB119	$C_{54}H_{69}F_3N_{10}O_8S$	[M + H] = 1075.51	[M + H] = 1075.6
FC1	$C_{60}H_{78}N_8O_9$	[M + H] = 1055.60	[M + H] = 1055.5
FC2	$C_{61}H_{78}N_8O_9$	[M + H] = 1067.60	[M + H] = 1067.6
FC3	$C_{54}H_{71}N_8O_{11}P$	[M + H] = 1039.51	[M + H] = 1039.5
FC4	$C_{60}H_{84}N_8O_8Si$	[M + H] = 1073.63	[M + H] = 1073.6
FC5	$C_{60}H_{84}N_8O_8Si$	[M + H] = 1073.63	[M + H] = 1073.5
FC6	$C_{59}H_{78}N_8O_9$	[M + H] = 1043.60	[M + H] = 1043.6
FC7	$C_{56}H_{72}N_8O_{10}$	[M + H] = 1017.55	[M + H] = 1017.5
FC8	$C_{58}H_{76}N_8O_9$	[M + H] = 1029.58	[M + H] = 1029.6
FC9	$C_{56}H_{72}N_8O_9$	[M + H] = 1001.55	[M + H] = 1001.5
FD1	$C_{51}H_{67}N_9O_7S$	[M + H] = 950.50	[M + H] = 950.5
FD2	$C_{51}H_{67}N_9O_7S$	[M + H] = 950.50	[M + H] = 950.5
FD3	$C_{57}H_{74}N_8O_7$	[M + H] = 983.58	[M + H] = 983.5
FD4	$C_{57}H_{74}N_8O_7$	[M + H] = 983.58	[M + H] = 983.9
FF1	$C_{56}H_{77}N_{11}O_7S$	[M + H] = 1048.58	[M + H] = 1048.6
FF2	$C_{56}H_{74}F_3N_{11}O_7S$	[M + H] = 1102.55	[M + H] = 1102.6
FF3	$C_{59}H_{82}F_3N_{11}O_7$	[M + H] = 1114.65	[M + H] = 1114.7
FF4	$C_{58}H_{80}F_3N_{11}O_6$	[M + H] = 1084.63	[M + H] = 1084.7
FF5	$C_{57}H_{80}F_3N_{11}O_7$	[M + H] = 1088.63	[M + H] = 1088.7
FF6	$C_{59}H_{80}N_{10}O_6$	[M + H] = 1025.64	[M + H] = 1025.7
FF7	$C_{61}H_{82}N_{10}O_6$	[M + H] = 1051.65	[M + H] = 1051.9
FF8	$C_{56}H_{77}N_{11}O_6S$	[M + H] = 1032.59	[M + H] = 1032.7
FF9	$C_{58}H_{79}N_{11}O_6S$	[M + H] = 1058.60	[M + H] = 1058.7
FF10	$C_{59}H_{85}N_{11}O_7$	[M + H] = 1060.67	[M + H] = 1060.7
FF11	$C_{56}H_{74}F_3N_{11}O_6S$	[M + H] = 1086.56	[M + H] = 1086.9
FF12	$C_{59}H_{81}N_{11}O_6S$	[M + H] = 1072.62	[M + H] = 1072.7
FF13	$C_{60}H_{87}N_{11}O_7$	[M + H] = 1074.69	[M + H] = 1074.7
FF14	$C_{60}H_{82}F_3N_{11}O_6$	[M + H] = 1110.65	[M + H] = 1111.1
FF15	$C_{61}H_{79}F_3N_{10}O_6$	[M + H] = 1105.62	[M + H] = 1105.7
FF16	$C_{58}H_{76}F_3N_{11}O_6S$	[M + H] = 1112.58	[M + H] = 1112.6

[4470] 实施例15.表F1、F2、F3、F4和F6的化合物的生物测定

[4471] 在下文关于AsPC-1(K-Ras G12D)所阐述的pERK效力测定中,表F1、F2、F3、F4和F6中的所有化合物(四种化合物FA5、FA17、FA18和FC18除外)均表现出8μM或更小的IC_{50}。在下文关于AsPC-1(K-Ras G12D)所阐述的细胞存活率测定中,本文所有化合物均表现出7μM或更小的IC_{50}。

[4472] 效力测定:pERK

[4473] 此测定的目的在于测量测试化合物抑制细胞中的K-Ras的能力。活化的K-Ras诱导ERK在苏氨酸202和酪氨酸204处的磷酸化(pERK)增加。此程序测量细胞pERK响应于测试化合物的降低。下文以NCI-H358细胞阐述的程序适用于K-Ras G12C。

[4474] 注意:本方案可改用其他细胞系执行以表征其他RAS变体的抑制剂,包括例如AsPC-1(K-Ras G12D)、Capan-1(K-Ras G12V)或NCI-H1355(K-Ras G13C)。

[4475] 使用ATCC推荐的培养基和程序使NCI-H358细胞生长和维持。在添加化合物前一

天,将细胞平铺于384孔细胞培养板(每孔40μl)中并且使其在37℃、5% CO_2温育器中生长过夜。在DMSO中制备测试化合物的10点3倍稀释液,其中高浓度为10mM。测定当天,使用Echo550液体处置器(LabCyte®)将40nL测试化合物添加至细胞培养板的每个孔中。一式两份对测试化合物的浓度进行测试。添加完化合物后,在37℃、5% CO2下温育细胞4小时。温育后,取出培养基并用磷酸盐缓冲盐水将细胞洗涤一次。

[4476] 在一些实验中,使用AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2测定试剂盒(PerkinElmer)测定细胞pERK水平。在室温下,在以600RPM振荡下,将细胞溶解于25μL溶解缓冲液中。将溶解物(10μL)转移至384孔Opti板(PerkinElmer)中,并且添加5μL受体混合物。在暗处温育2小时后,添加5μL供体混合物,将板密封,并且在室温下温育2小时。在Envision读板仪(PerkinElmer)上,使用标准AlphaLISA设定来读取信号。在Excel(Microsoft)和Prism(GraphPad)中进行原始数据的分析。将信号对化合物浓度的以10为底的对数作图,并通过拟合4参数S形浓度反应模型确定IC_{50}。

[4477] 在其他实验中,通过In-Cell Western测定细胞pERK。在化合物处理后,将细胞用200μL tris缓冲盐水(TBS)洗涤两次,并用150μL含4%甲醛的TBS固定15分钟。将经固定的细胞用含0.1% Triton X-100的TBS(TBST)洗涤4次持续5分钟,并且然后在室温下用100μL Odyssey封闭缓冲液(LI-COR)封闭60分钟。将一级抗体(pERK,CST-4370,Cell Signaling Technology)以1:200稀释于封闭缓冲液中,并且取50μL添加至每个孔中并在4℃下温育过夜。将细胞用TBST洗涤4次,持续5分钟。添加二级抗体(IR-800CW兔,LI-COR,1:800稀释)和DNA染色剂DRAQ5(LI-COR,1:2000稀释),并且在室温下温育1-2小时。将细胞用TBST洗涤4次,持续5分钟。在Li-COR Odyssey CLx成像仪上扫描各板。在Excel(Microsoft)和Prism(GraphPad)中进行原始数据的分析。将信号对化合物浓度的以10为底的对数作图,并通过拟合4参数S形浓度反应模型确定IC_{50}。

[4478] 关于G13C,另一pERK测定方案如下。

[4479] 注意:本方案可改用其他细胞系执行以表征其他RAS变体的抑制剂,包括例如AsPC-1(K-Ras G12D)、Capan-1(K-Ras G12V)或NCI-H358(K-Ras G12C)。

[4480] 使用ATCC推荐的培养基和程序使MIA PaCa-2 KRAS G13C A12细胞生长和维持。在添加化合物前一天,将细胞平铺于384孔细胞培养板(每孔40μl,8,000个细胞)中并且使其在37℃、5% CO_2温育器中生长过夜。在DMSO中制备测试化合物的10点3倍稀释液,其中高浓度为10mM、1mM或0.1mM。测定当天,使用Echo550液体处置器(LabCyte®)将40nL测试化合物添加至细胞培养板的每个孔中。一式两份对测试化合物的浓度进行测试。添加完化合物后,在37℃、5% CO_2下温育细胞4小时。温育后,取出培养基并用磷酸盐缓冲盐水将细胞洗涤一次。

[4481] 在一些实验中,使用AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2测定试剂盒(PerkinElmer)测定细胞pERK水平。在室温下,在以600RPM振荡下,将细胞溶解于25μL溶解缓冲液中。将溶解物(10μL)转移至384孔Opti板(PerkinElmer)中,并且添加5μL受体混合物。在暗处温育2小时后,添加5μL供体混合物,将板密封,并且在室温下温育2小时。在Envision读板仪(PerkinElmer)上,使用标准AlphaLISA设定来读取信号。在Genedata Screener和Prism(GraphPad)中进行原始数据的分析。通过以下计算对数据进行归一化:

((样品信号-平均低对照)/(平均DMSO-平均低对照))*100。将信号对化合物浓度的以10为底的对数作图,并通过拟合4参数S形浓度反应模型确定IC_{50}。

[4482] 在其他实验中,通过In-Cell Western测定细胞pERK。在化合物处理后,将细胞用200μL tris缓冲盐水(TBS)洗涤两次,并用150μL含4%甲醛的TBS固定15分钟。将经固定的细胞用含0.1% Triton X-100的TBS(TBST)洗涤4次持续5分钟,并且然后在室温下用100μL Odyssey封闭缓冲液(LI-COR)封闭60分钟。将一级抗体(pERK,CST-4370,Cell Signaling Technology)以1:200稀释于封闭缓冲液中,并且取50μL添加至每个孔中并在4℃下温育过夜。将细胞用TBST洗涤4次,持续5分钟。添加二级抗体(IR-800CW兔,LI-COR,1:800稀释)和DNA染色剂DRAQ5(LI-COR,1:2000稀释),并且在室温下温育1-2小时。将细胞用TBST洗涤4次,持续5分钟。在Li-COR Odyssey CLx成像仪上扫描各板。在Excel(Microsoft)和Prism(GraphPad)中进行原始数据的分析。将信号对化合物浓度的以10为底的对数作图,并通过拟合4参数S形浓度反应模型确定IC_{50}。

[4483] 测定RAS突变型癌细胞系的细胞存活率

[4484] 方案:CellTiter-Glo®细胞存活率测定

[4485] 注意:以下方案阐述用于监测K-Ras突变型癌细胞系响应于本发明化合物的细胞存活率的程序。可采用其他RAS同功型,但待接种的细胞数量将基于所用细胞系而变化。

[4486] 此细胞测定的目的在于测定测试化合物在5天处理期内对三种人类癌细胞系(NCI-H358(K-Ras G12C)、AsPC-1(K-Ras G12D)和Capan-1(K-Ras G12V))的增殖的效应,其是通过使用CellTiter-Glo®2.0试剂(Promega)对在终点时存在的ATP的量进行定量来实施。

[4487] 将细胞以250个细胞/孔接种于384孔测定板中的40μL生长培养基中并在含5%CO_2的潮湿气氛中在37℃下温育过夜。测定当天,先用100% DMSO将测试化合物的10mM原液稀释成3mM溶液。将充分混合的化合物溶液(15μL)转移至含有30μL 100% DMSO的下一孔中,并重复操作,直至制备出9种浓度的3倍连续稀释液(起始分析浓度为10μM)。将测试化合物(132.5nL)直接分配至含有细胞的测定板中。将所述板以300rpm振荡15秒,离心并在含5% CO_2的潮湿气氛中在37℃下温育5天。第5天,使测定板和其内含物平衡至室温,保持大约30分钟。添加CellTiter-Glo®2.0试剂(25μL),并且将板内含物在定轨振荡器上混合2分钟,接着在室温下温育10分钟。使用PerkinElmer Enspire测量发光。通过以下对数据进行归一化:(样品信号/平均DMSO)*100。使用四参数逻辑拟合来拟合数据。

[4488] 关于MIA PaCa-2 KRAS G13C A12(特定而言K-Ras G13C)所采用的另一CTG测定方案如下。注意:可采用其他RAS同功型(例如NCI-H358(K-Ras G12C)、AsPC-1(K-Ras G12D)和Capan-1(K-Ras G12V)),但待接种的细胞数量将基于所用细胞系而变化。

[4489] 此细胞测定的目的在于测定测试化合物在5天处理期内对人类癌细胞系的增殖的效应,其是通过使用CellTiter-Glo®2.0试剂(Promega)对在终点时存在的ATP的量进行定量来实施。

[4490] 将细胞以250个细胞/孔接种于384孔测定板中的40μL生长培养基中并在含5%CO_2的潮湿气氛中在37℃下温育过夜。在DMSO中制备测试化合物的9点3倍稀释液,其中高浓度为10mM、1mM或0.1mM。测定当天,将测试化合物(40nL)直接分配至含有细胞的测定板中。将所述板以300rpm振荡15秒,离心并在含5% CO_2的潮湿气氛中在37℃下温育5天。第5天,

使测定板和其内含物平衡至室温,保持大约30分钟。添加CellTiter-Glo®2.0试剂(25μL),并且将板内含物在定轨振荡器上混合2分钟,接着在室温下温育10分钟。使用PerkinElmer Enspire测量发光。通过以下对数据进行归一化:(样品信号/平均DMSO)*100。使用四参数逻辑拟合来拟合数据。

[4491] 本发明化合物破坏B-Raf Ras结合结构域(BRAF^{RBD})与K-Ras的相互作用(也称为FRET测定或MOA测定)

[4492] 注意:以下方案阐述用于监测本发明化合物对K-Ras G12C(GMP-PNP)与BRAF^{RBD}的结合的破坏的程序。本方案还可改用其他Ras蛋白或核苷酸(例如K-Ras G12D和K-Ras G13D)来执行。

[4493] 此生物化学测定的目的在于测量测试化合物促进在载有核苷酸的K-Ras同功型与亲环素A之间形成三元复合物的能力;由此得到的三元复合物破坏与BRAF^{RBD}构建体的结合,抑制K-Ras经由RAF效应子进行的信号传导。数据是以IC50值报告。

[4494] 在含有25mM HEPES pH 7.3、0.002% Tween20、0.1% BSA、100mM NaCl和5mM $MgCl_2$的测定缓冲液中,将无标记的亲环素A、His6-K-Ras-GMPPNP和GST-BRAF^{RBD}分别以25μM、12.5nM和50nM的最终浓度组合于384孔测定板中。化合物以30μM的最终浓度起始,以10点3倍稀释系列存在于板孔中。在25℃下温育3小时后,然后将抗His Eu-W1024和抗GST别藻蓝蛋白的混合物分别以10nM和50nM的最终浓度添加至测定样品孔中,并且使反应再温育1.5小时。在微量板读取器(Ex 320nm,Em 665/615nm)上读取TR-FRET信号。促进破坏K-Ras:RAF复合物的化合物被鉴定为使TR-FRET比率相对于DMSO对照孔降低的那些化合物。

[4495] Ras蛋白与本发明化合物交联形成缀合物

[4496] 以下交联测定阐述测定本发明化合物与Ras蛋白形成共价加合物的方法。

[4497] 注意:以下方案阐述用于监测K-Ras G12C(GMP-PNP)与本发明化合物的交联的程序。本方案还可改用其他Ras蛋白或核苷酸(例如K-Ras G12D和K-Ras G13D)来执行。

[4498] 此生物化学测定的目的在于测量测试化合物共价标记载有核苷酸的K-Ras同功型的能力。在含有12.5mM HEPES pH 7.4、75mM NaCl、1mM $MgCl_2$、1mM BME、5μM亲环素A和2μM测试化合物的测定缓冲液中,将5μM载有GMP-PNP的K-Ras(1-169)G12C的原液稀释10倍达到0.5μM的最终浓度;最终样品体积为100μL。

[4499] 使样品在25℃下温育至多24小时的时期,接着通过添加10μL 5%甲酸淬灭。淬灭的样品在台式离心机中以15000rpm离心15分钟,然后将10μL等分试样注射至反相C4柱上并用流动相中递增的乙腈梯度洗脱至质谱仪中。使用Waters MassLynx MS软件进行原始数据的分析,其中结合%是由经标记和未经标记K-Ras的解卷积蛋白质峰计算。

[4500] 体外细胞增殖研究

[4501] 可在CrownBio使用标准方法评估抑制细胞生长的效力。简而言之,在适当培养基中培养细胞系,并且然后平铺于3D甲基纤维素中。在与递增浓度的化合物一起培养5天后,通过CellTiter-Glo®测定细胞生长抑制。化合物效力是以50%抑制浓度(绝对IC50)报告。所述测定历时7天。第1天,在对数生长期间,收获2D培养的细胞,并且将其以1×105个细胞/毫升悬浮于培养基中。基于先前的优化,一些细胞系使用更高或更低的细胞密度。将3.5ml细胞悬浮液与含1%甲基纤维素的6.5%生长培养基混合,得到于0.65%甲基纤维素中的细胞悬浮液。将90μl此悬浮液分配于2个96孔板的各孔中。一个板用于第0天读数,并且1个板

用于终点实验。使板在37℃和5％ CO2下温育过夜。第2天,取出一个板(用于t0读数),并且向每个孔中添加10μl生长培养基加100μl CellTiter-Glo®试剂。在混合和10分钟温育后,在EnVision多标记读取器(Perkin Elmer)上记录发光。在生长培养基中稀释在DMSO中的化合物,使得化合物的最终、最大浓度为10μM,并且实施连续4倍稀释以产生9点浓度系列。将10μl的10倍最终浓度的化合物溶液添加至第二板的各孔中。然后使板在37℃和5％ CO2下温育120小时。第7天,取出各板,并且向每个孔中添加100μl CellTiter-Glo®试剂,并且在混合和10分钟温育后,在EnVision多标记读取器(Perkin Elmer)上记录发光。将数据导出至GeneData Screener并且以S形浓度反应模型建模,以测定化合物反应的IC50。

[4502] 由于外排转运蛋白的差异性表达、生长对RAS通路活化的不同依赖性或其他原因,并非所有带有给定RAS突变的细胞系均可对靶向所述突变的RAS抑制剂同等地敏感。这已由以下示例:细胞系KYSE-410,尽管其具有KRAS G12C突变,但对KRAS G12C(OFF)抑制剂MRTX-849不敏感(Hallin等人,Cancer Discovery 10:54-71(2020));和细胞系SW1573,其对KRAS G12C(OFF)抑制剂AMG510不敏感(Canon等人,Nature 575:217-223(2019))。

[4503] 其他实施方案

[4504] 尽管本公开已结合其具体实施方案进行阐述,但应理解,本公开能够进一步修改,并且本申请旨在涵盖本公开的任何变化、用途或更改(通常遵循本公开的原理并且包括自本公开的此等偏离),所述变化、用途或更改在本公开所属领域内的已知或惯用实践内并且可应用于上文所陈述的基本特征并且在权利要求的范围内。其他实施方案在权利要求内。

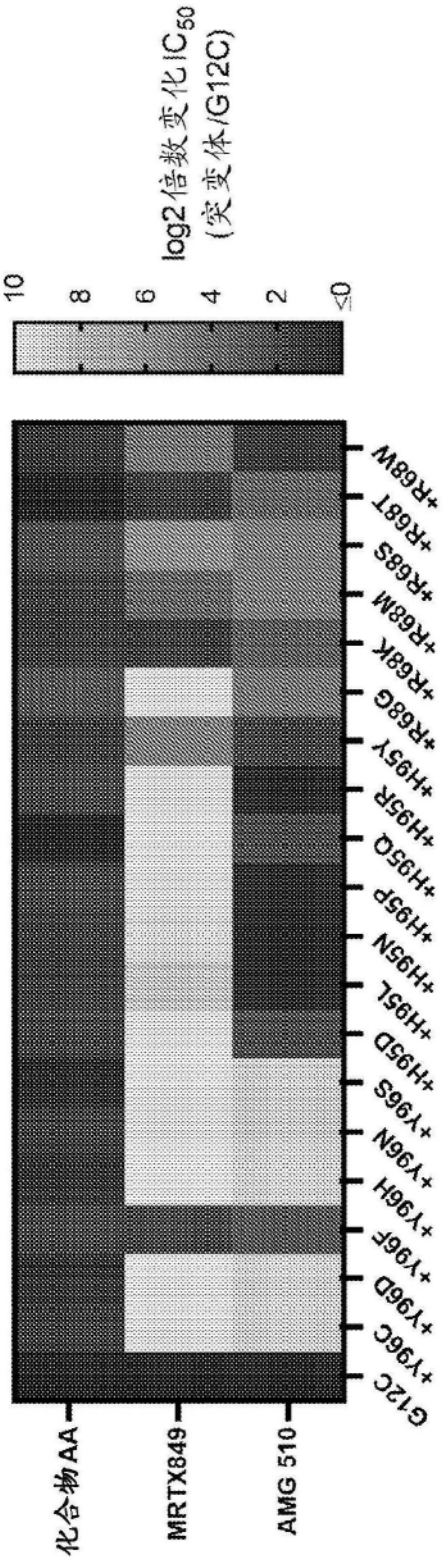

log2倍数变化IC50
(突变体/G12C)
10
8
6
4
2
≤0
G12C
+Y96C
+Y96D
+Y96F
+Y96H
+Y96N
+Y96S
+H95D
+H95L
+H95N
+H95P
+H95Q
+H95R
+H95Y
+R68G
+R68K
+R68M
+R68S
+R68T
+R68W
化合物AA
MRTX849
AMG 510

图1A

	G12C	+Y96C	+Y96D	+Y96F	+Y96H	+Y96N	+Y96S	+H95D	+H95L	+H95N	+H95P	+H95Q	+H95R	+H95Y	+R68G	+R68K	+R68M	+R68S	+R68T	+R68W
AMG 510	0.00	8.83	8.83	1.87	8.83	8.83	8.83	1.29	<0.00	0.06	0.10	1.32	<0.00	0.99	3.92	2.14	4.14	4.42	2.55	0.32
MRTX849	0.00	9.78	9.78	0.87	9.78	9.78	9.78	9.78	8.14	9.17	9.78	9.78	9.78	3.96	9.78	0.77	2.38	5.37	0.85	3.77
化合物AA	0.00	0.85	0.32	0.94	0.45	0.63	0.20	0.91	0.66	0.76	0.87	<0.00	0.90	0.86	1.60	0.81	0.80	1.37	0.04	0.48

图1B

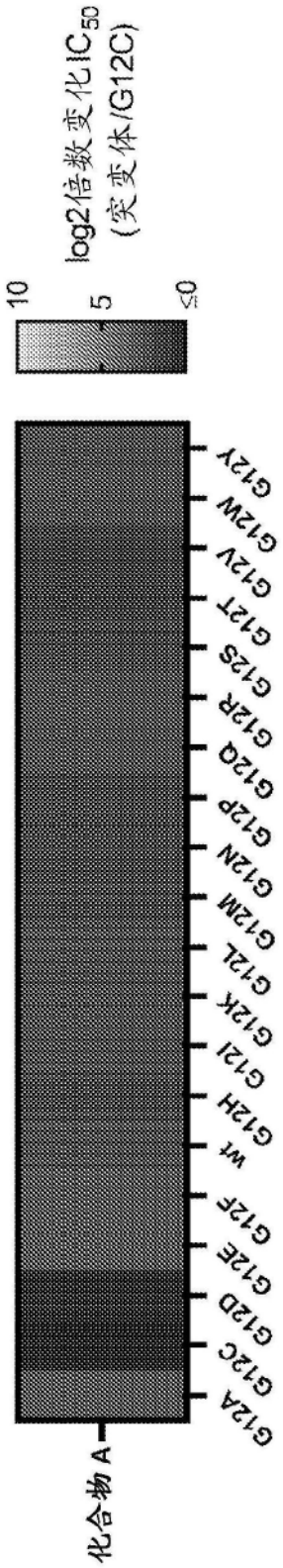

log2倍数变化IC50
(突变体/G12C)
10
5
≤0
G12V
G12W
G12V
G12T
G12S
G12R
G12Q
G12P
G12N
G12M
G12L
G12K
G12I
G12H
Wt
G12F
G12E
G12D
G12C
G12A
化合物A

图2A

	G12A	G12C	G12D	G12E	G12F	wt	G12H	G12I	G12K	G12L	G12M	G12N	G12P	G12Q	G12R	G12S	G12T	G12V	G12W	G12Y
化合物A	1.72	0.00	0.23	1.62	1.60	1.44	1.02	1.20	1.47	1.40	0.87	0.88	1.00	1.39	1.33	1.04	0.78	0.70	1.39	1.54

图2B

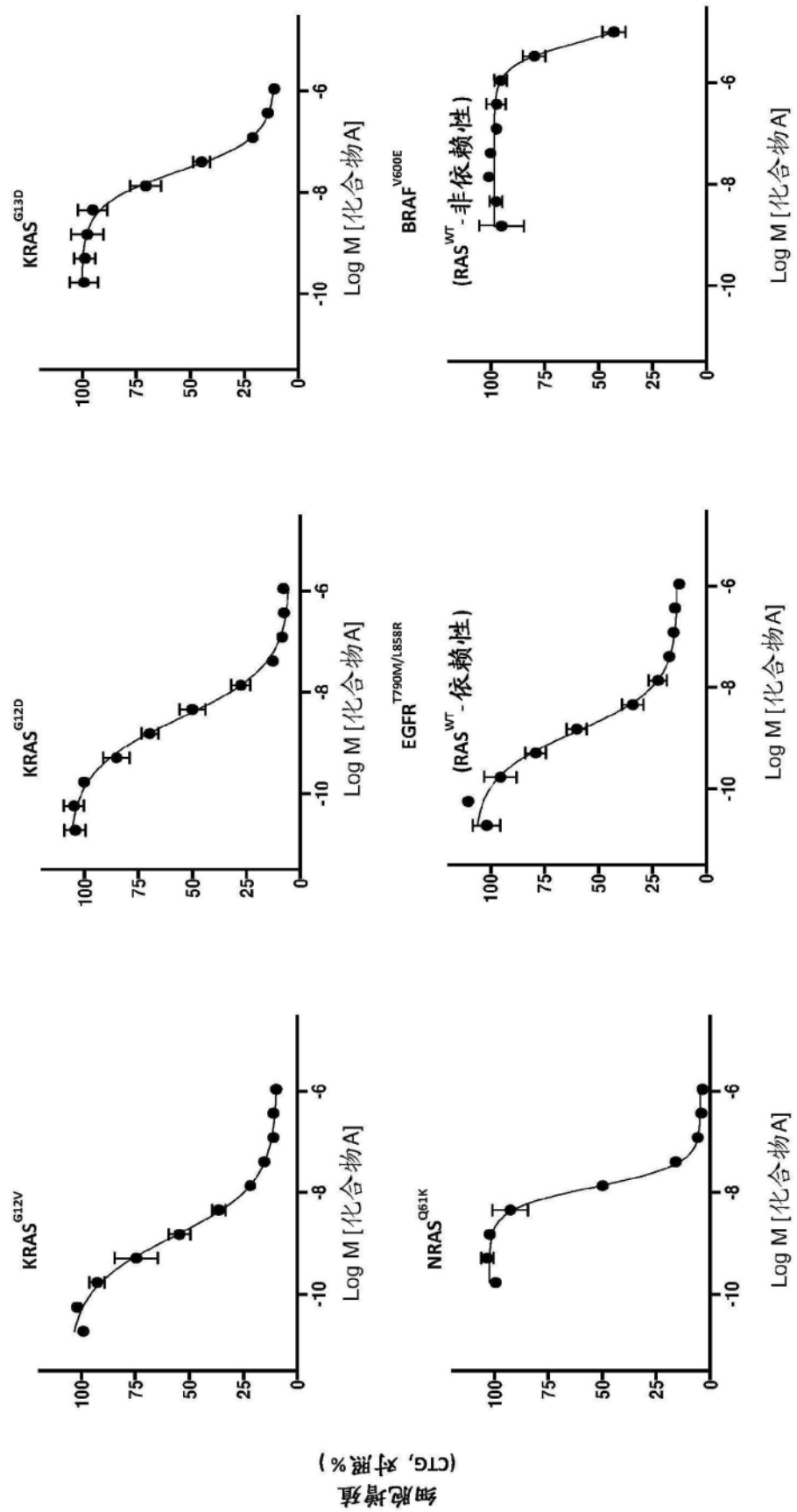

细胞增殖
(CTG, 对照%)
KRAS G12V
KRAS G12D
KRAS G13D
NRAS Q61K
EGFR T790M/L858R
(RAS WT - 依赖性)
BRAF V600E
(RAS WT - 非依赖性)
Log M [化合物A]
100
75
50
25
0
-6
-8
-10

图3