(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119546612 A
(43)申请公布日 2025.02.28

(21)申请号 202380051654.4
(22)申请日 2023.07.03
(66)本国优先权数据
PCT/CN2022/103694 2022.07.04 CN
PCT/CN2022/124638 2022.10.11 CN
PCT/CN2023/070765 2023.01.05 CN
PCT/CN2023/087633 2023.04.11 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.02
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/068154 2023.07.03
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/008610 EN 2024.01.11
(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士巴塞尔
(72)发明人 陈建国 刘海侠 沈宏 张卫星 朱伟
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 郜红
(51)Int.Cl.
C07D 498/12(2006.01)
C07D 515/12(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/504(2006.01)

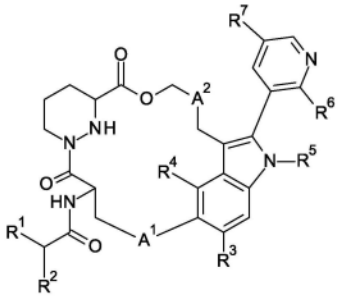
权利要求书8页 说明书80页 附图1页

(54)发明名称

用于治疗癌症的KRAS的大环抑制剂

(57)摘要

本发明涉及:式(I)化合物,

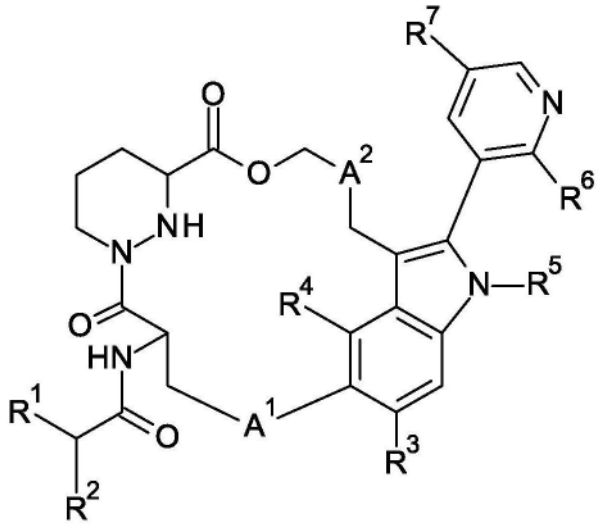


(I),

其中R^1至R^7、A^1和A^2如本文所述,及其药用盐;以及包含所述化合物的组合物和使用所述化合物的方法。

CN 119546612 A

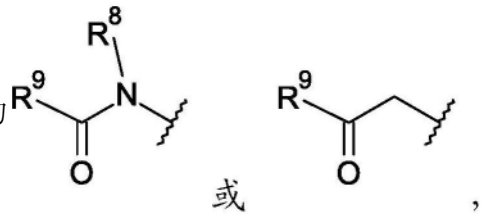
1.一种式(I)化合物,



(I),

其中

R^1为



或

,

其中R^8为C_{1-6}烷基;

R^9为C_{3-7}环烷基、氮杂环丁烷基或苯基,所述C_{3-7}环烷基、氮杂环丁烷基和苯基经卤代C_{3-6}炔基、(卤代C_{3-6}烷基嘧啶基)C_{2-6}炔基或嘧啶基C_{2-6}炔基取代;

R^2为C_{1-6}烷基;

R^3为H或卤素;

R^4为H或卤素;

R^5为C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基;

R^6为C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基;

R^7为吗啉基、(卤代C_{1-6}烷基)哌嗪基或C_{1-6}烷基哌嗪基;

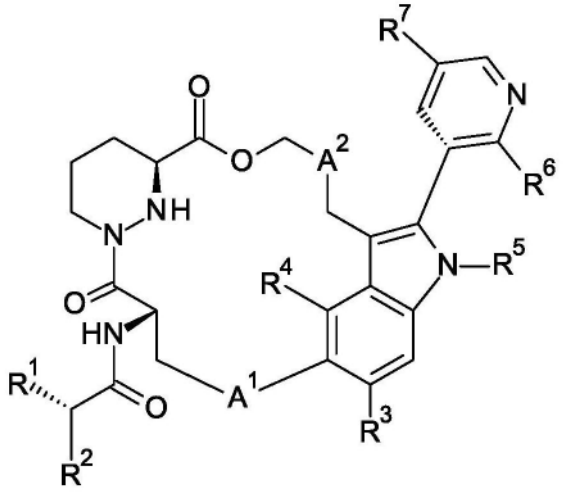
A^1为亚噻唑基;

A^2为C_{1-6}亚烷基;

条件是R^3和R^4不同时为H;

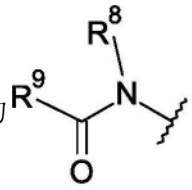
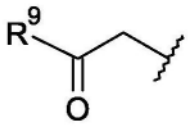
或其药用盐。

2.一种式(Ia)化合物,



(Ia),

其中

R^1为或,

其中R^8为C_{1-6}烷基;

R^9为C_{3-7}环烷基、氮杂环丁烷基或苯基,所述C_{3-7}环烷基、氮杂环丁烷基和苯基经卤代C_{3-6}炔基、(卤代C_{3-6}烷基嘧啶基)C_{2-6}炔基或嘧啶基C_{2-6}炔基取代;

R^2为C_{1-6}烷基;

R^3为H或卤素;

R^4为H或卤素;

R^5为C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基;

R^6为C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基;

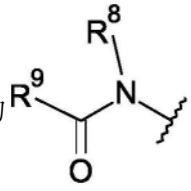
R^7为吗啉基、(卤代C_{1-6}烷基)哌嗪基或C_{1-6}烷基哌嗪基;

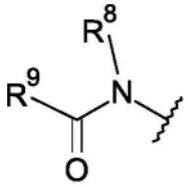
A^1为亚噻唑基;

A^2为C_{1-6}亚烷基;

条件是R^3和R^4不同时为H;

或其药用盐。

3.根据权利要求1或2所述的化合物,其中R^1为,其中R^8为C_{1-6}烷基;R^9为经卤代C_{3-6}炔基取代的C_{3-7}环烷基。

4.根据权利要求1或2所述的化合物,其中R^1为其中R^8为甲基;R^9为经3,3,3-三氟丙-1-炔基取代的环丁基。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中R^9为3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁基。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中R^2为异丙基。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中R^3为卤素。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中R^3为氟。

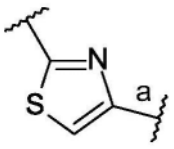
9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中R^4为H或氟。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中R^4为H。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中R^5为乙基或2,2,2-三氟乙基。

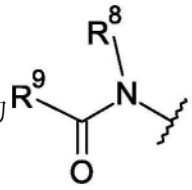
12.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,其中R^6为1-甲氧基乙基。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物,其中R^7为吗啉基、4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基或4-甲基哌嗪-1-基。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中A^1为其中键“a”连接到吲哚环。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中A^2为2,2-亚丙基。

16.根据权利要求1或2所述的化合物,其中

R^1为其中R^8为C_{1-6}烷基;R^9为经卤代C_{3-6}炔基取代的C_{3-7}环烷基;

R^2为C_{1-6}烷基;

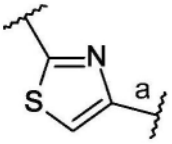
R^3为卤素;

R^4为H;

R^5为C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基;

R^6为C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基;

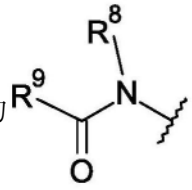
R^7为吗啉基、(卤代C_{1-6}烷基)哌嗪基或C_{1-6}烷基哌嗪基;

A^1为其中键“a”连接到吲哚环;

A^2为C_{1-6}亚烷基;

或其药用盐。

17.根据权利要求16所述的化合物,其中

R^1为其中R^8为甲基;R^9为3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁基;

,

R^2为异丙基;

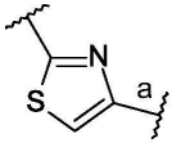
R^3为氟;

R^4为H;

R^5为乙基或2,2,2-三氟乙基;

R^6为(1S)-1-甲氧基乙基;

R^7为吗啉基、4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基或4-甲基哌嗪-1-基;

A^1为其中键“a”连接到吲哚环;

,

A^2为2,2-亚丙基;

或其药用盐。

18.一种化合物,其选自:

反式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺;

N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺;

顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺;

N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酰胺;

顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(2-嘧啶-2-基乙炔基)环丁烷甲酰胺;

顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺;

顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺;

顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺;

反式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环己烷甲酰胺;

顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环己烷甲酰胺;

顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺;

顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺;

顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基

哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-[2-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]环丁烷甲酰胺;

N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-

N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺;

N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺;

顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-[2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]环丁烷甲酰胺;

N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺;

(2S)-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-2-异丙基-4-氧代-4-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-基]丁酰胺;

N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-

N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺;

顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-[2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]环丁烷甲酰胺;和

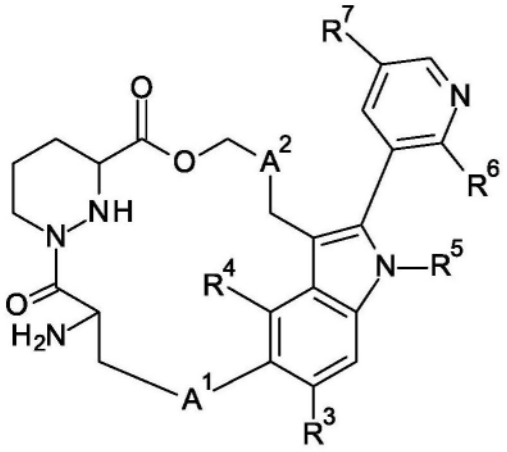
顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-

3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺;

或其药用盐。

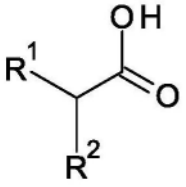
19.一种制备根据权利要求1至18中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤中的任一者:

a)在偶联试剂和碱的存在下使式(II)化合物,



(II)　,

与酸(III),



(III)

之间进行偶联反应,以形成式(I)化合物;

其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、A^1和A^2如权利要求1至17中任一项所定义;所述偶联试剂为T_3P、HATU、PyBOP或EDCI/HOBt;所述碱为TEA、DIEPA或DMAP。

20.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物或药用盐,其用作治疗活性物质。

21.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至18中任一项所述的化合物;以及药用赋形剂。

22.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物用于治疗KRAS G12C蛋白相关疾病的用途。

23.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物用于治疗KRASG12C、G12D和G12V蛋白相关疾病的用途。

24.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物用于抑制RAS与下游效应子的相互作用的用途,其中所述下游效应子为RAF和PI3K。

25.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物用于抑制传播的致癌MAPK和PI3K信号传导的用途。

26.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症的用途,其中所述癌症选自胰腺癌、结直肠癌、肺癌、食管癌、胆囊癌、黑色素瘤卵巢癌和子宫内膜癌。

27.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症

的用途,其中所述癌症选自胰腺腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌。

28.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物或药用盐,其用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症,其中所述癌症选自胰腺腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌。

29.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症的用途,其中所述癌症包括:为G12C的第一突变;和在选自V8A、V9Y、S17E、T58I、A59T、S65W、R68S、D69P、M72I、D92R、H95N、Y96D、Q99F、Q99W、Y96H和F156L之位置处的第二突变。

30.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症,其中所述癌症选自胰腺腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌。

31.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症,其中所述癌症包括:为G12C的第一突变;和在选自V8A、V9Y、S17E、T58I、A59T、S65W、R68S、D69P、M72I、D92R、H95N、Y96D、Q99F、Q99W、Y96H和F156L之位置处的第二突变。

32.一种治疗或预防KRAS突变驱动的癌症的方法,其中所述癌症选自胰腺腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌,所述方法包括施用治疗有效量的如权利要求1至18中任一项中所定义的化合物。

33.一种治疗或预防KRAS突变驱动的癌症的方法,其中所述癌症包括:为G12C的第一突变;和在选自V8A、V9Y、S17E、T58I、A59T、S65W、R68S、D69P、M72I、D92R、H95N、Y96D、Q99F、Q99W、Y96H和F156L之位置处的第二突变。

34.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物或药用盐,其根据权利要求19所述的方法制备。

35.如说明书所述的本发明。

用于治疗癌症的KRAS的大环抑制剂

[0001] 本发明涉及可用于哺乳动物中的治疗和/或预防的有机化合物,并且特别涉及可用于治疗癌症的对KRAS G12C的抑制作用。

技术领域

[0002] RAS是最为人所知的原癌基因之一。大约30%的人类癌症包含三个最显著的成员(KRAS、HRAS和NRAS)的突变,这使它们成为最常见的致癌驱动因素。KRAS突变通常与不良预后相关,尤其在结直肠癌、胰腺癌、肺癌中。作为最频繁发生突变的RAS亚型,KRAS在过去几年中得到了广泛的研究。在最常见的KRAS等位基因(包括G12D、G12V、G12C、G13D、G12R、G12A、G12S、Q61H等)中,G12C、G12D、G12V占所有K-RAS驱动的癌症(包括结直肠癌(CRC),胰腺导管腺癌(PDAC),肺腺癌(LUAD))的一半以上。值得注意的是,在所有KRAS改变的癌症(卵巢的、食管和胃的、子宫的)中,在约7%中也发现了KRAS野生型扩增,位列改变前列。

[0003] 所有RAS蛋白均属于将GTP水解为GDP的小GTP酶的蛋白家族。KRAS在结构上分为效应子结合叶,然后是变构叶和负责膜锚定的羧基末端区域。效应子叶包括P环、开关I和开关II区域。开关I/II环通过介导蛋白-蛋白与效应子蛋白的相互作用,在KRAS下游信号传导中发挥关键作用,这些效应子蛋白包括丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)途径中的RAF或磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)途径中的PI3K。

[0004] KRAS蛋白分别经由结合到GTP和GDP在非活性形式和活性形式之间切换。在生理条件下,这两种状态之间的转变受到鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)的调节,诸如七少之子同源物1(SOS1)或涉及催化GDP交换为GTP的GTP酶激活蛋白(GAP),从而增强内在GTP酶活性或加速RAS介导的GTP水解。响应于细胞外刺激,无活性RAS-GDP经转化为活性RAS-GTP,活性RAS-GTP直接与RAF RAS结合域(RAF^{RBD})结合,从而将RAF激酶家族从细胞质招募到细胞膜,在细胞膜中使它们二聚化并且变得有活性。活性化的RAF随后对其下游丝裂原激活蛋白激酶(MEK)和细胞外信号调节激酶(ERK)进行一系列磷酸化反应,并传播生长信号。在RAF蛋白激酶家族(三种已知亚型ARAF、BRAF、CRAF/RAF1)中,BRAF突变最频繁,并且仍然是MEK最有效的活化剂。尽管各个RAS和RAF家族成员表现出不同的结合偏好,但所有RAF都具有用于MAPK信号传导的向前传输的保守RBD,频繁地用于表征KRAS抑制作用(例如本文中的KRAS-$BRAF^{RBD}$)。对于KRAS,位置12、13、61和146处的突变通过削弱核苷酸水解或使核苷酸交换活性化,导致向活性KRAS形式转变,从而导致引起肿瘤发生的MAPK通路过度活性化。

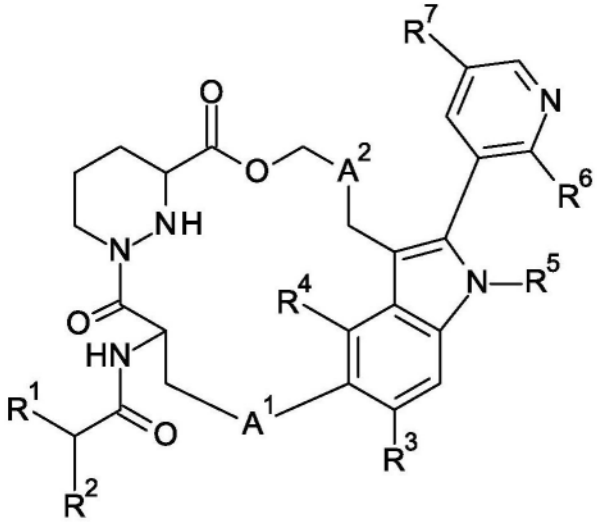
[0005] 尽管其在癌症恶性肿瘤中的重要性已得到广泛认可,但过去的持续努力未能开发出针对KRAS突变型癌症的批准的疗法,直到最近,首个选择性药物AMG510已快速获批作为KRAS G12C驱动的非小细胞肺癌(NSCLC)的二线治疗。然而,在治疗约6个月后,随着疾病的进展,KRAS G12C抑制剂的临床获得性耐药性剧烈地出现。所有突变汇聚在一起使RAS-MAPK信号传导重新活化,其中已经在致癌热点(例如G12/G13/Q61)处和开关II口袋(例如H95、R68和Y96)内观察到二次RAS突变体;此外,在所有KRAS突变型或野生型扩增驱动的癌症中,超过85%的癌症仍然缺乏新型药剂。总而言之,无数的逃逸机制和各种致癌等位基因两者都凸显了对额外KRAS疗法的迫切医疗需求。因此,我们发明了靶向并抑制KRAS等位基因以

用于治疗KRAS突变型驱动的癌症的口服化合物。

[0006] 靶向KRAS G12C突变的'GDP结合关闭'形式(RASOFF)的第一代KRAS G12C抑制剂如Sotorosib、阿达格拉西布(Adagrasib)已证明了有希望的功效。虽然这种治疗使许多具有KRAS突变活化的患者受益,但几乎所有最初受益的患者最终都会经由各种机制获得抗性。已经从患者样品中鉴定了(Tanaka等人,Cancer Discovery(2021),Awad等人,NEJM(2021),Ho等人,EJC(2021),Zhao等人,Nature(2021),Tsai等人,JCI(2022)),或者从饱和诱变(Siyu等人,PNAS(2022))和ENU诱变(Takamasa等人,J Thorac Oncol(2021))中发现了证明对KRAS(OFF)G12C抑制剂具有耐药性的越来越多的KRAS G12C二次突变案例,诸如Y96D、R68S、H95D、H95Q、H95R、V8L。因此,防止获得RAS中的一种或多种赋予对RAS(OFF)抑制剂的耐药性的突变的需求尚未得到满足。

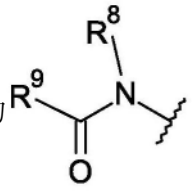
发明内容

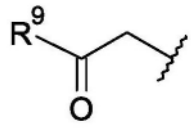
[0007] 本发明涉及具有式(I)的新型化合物,

[0008] 

(I),

[0009] 其中

[0010] R^1为

或,

[0011] 其中R^8为C_{1-6}烷基;

[0012] R^9为C_{3-7}环烷基、氮杂环丁烷基或苯基,所述C_{3-7}环烷基、氮杂环丁烷基和苯基经卤代C_{3-6}炔基、(卤代C_{3-6}烷基嘧啶基)C_{2-6}炔基或嘧啶基C_{2-6}炔基取代;

[0013] R^2为C_{1-6}烷基;

[0014] R^3为H或卤素;

[0015] R^4为H或卤素;

[0016] R^5为C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基;

[0017] R^6为C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基;

[0018] R^7为吗啉基、(卤代C_{1-6}烷基)哌嗪基或C_{1-6}烷基哌嗪基;

[0019] A^1为亚噻唑基;

[0020] A^2为C_{1-6}亚烷基;

[0021] 条件是R^3和R^4不同时为H;

[0022] 或其药用盐。

[0023] 本发明还涉及它们的制造、基于根据本发明的化合物的药物及其生产以及其式(I)或(Ia)化合物作为KRAS抑制剂的用途。

[0024] 与参考化合物相比,本发明的化合物解决了GSH毒性问题。式(I)或(Ia)化合物对G12C、G12D和G12V显示出良好的KRAS抑制作用。在另一个实施例中,本发明的化合物显示出优异的癌细胞抑制作用和人肝细胞稳定性。另外,式(I)或(Ia)化合物还显示出良好或改善的细胞毒性、溶解度和单剂量药代动力学(SDPK)特征。此外,本发明的化合物证明了针对本申请中提到的二次突变的良好功效。

附图说明

[0025] 图1.化合物G5的X射线晶体学分析。

具体实施方式

[0026] 定义

[0027] 术语“C_{1-6}烷基”表示含有1至6个,特别是1至4个碳原子的饱和、直链或支链烷基基团,例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等。特别地,“C_{1-6}烷基”基团为甲基、乙基和正丙基。

[0028] 术语“C_{1-6}烷氧基”表示C_{1-6}烷基-O-。

[0029] 术语“(C_{1-6})亚烷基”表示1至6个碳原子的直链或支链饱和二价烃基团或3至6个碳原子的二价支链饱和二价烃基团。(C_{1-6})亚烷基基团的实例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、2-乙基亚丁基、亚戊基、亚己基。

[0030] 术语“卤素”和“卤代”在本文中可互换使用,表示氟、氯、溴或碘。

[0031] 术语“C_{2-6}炔基”表示2至6个碳原子的带有至少一个三键的单价直链或支链烃基团。在特定实施例中,炔基具有2至4个碳原子和至少一个三键。C_{2-6}炔基的实例包括乙炔基(-C≡CH)、丙-1-炔基(-C≡CCH_3)、丙-2-炔基(炔丙基,-CH_2C≡CH)、丁-1-炔基、丁-2-炔基和丁-3-炔基。

[0032] 术语“卤素”和“卤代”在本文中可互换使用,表示氟、氯、溴或碘。

[0033] 术语“C_{3-6}炔基”表示3至6个碳原子的带有至少一个三键的单价直链或支链烃基团。在特定实施例中,炔基具有3至4个碳原子和至少一个三键。C_{3-6}炔基的实例包括丙-1-炔基(-C≡CCH_3)、丙-2-炔基(炔丙基,-CH_2C≡CH)、丁-1-炔基、丁-2-炔基和丁-3-炔基。

[0034] 术语“卤代C_{1-6}烷基”表示C_{1-6}烷基基团,其中C_{1-6}烷基基团的至少一个氢原子已被相同或不同的卤素原子,特别是氟原子取代。卤代烷基的实例包括单氟-、二氟-或三氟-甲基、-乙基或-丙基,例如3,3,3-三氟丙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟甲基或三氟甲基。

[0035] 术语“卤代C_{3-6}炔基”表示C_{3-6}炔基基团,其中该C_{3-6}炔基基团的氢原子中的至少一个氢原子已经经相同或不同的卤素原子替代。卤代C_{3-6}炔基的实例包括3,3,3-三氟丙-1-炔

基。

[0036] 术语“C_{3-7}环烷基”表示3至7个环碳原子的单价饱和单环或双环烃基。双环意指由两个具有一个或多个共同碳原子的饱和碳环组成。单环环烷基的实例为环丙基、环丁基、环戊基、环已基或环庚基。双环环烷基的实例为双环[1.1.0]丁基、双环[2.2.1]庚烷基、双环[1.1.1]戊烷基或双环[2.2.2]辛烷基。

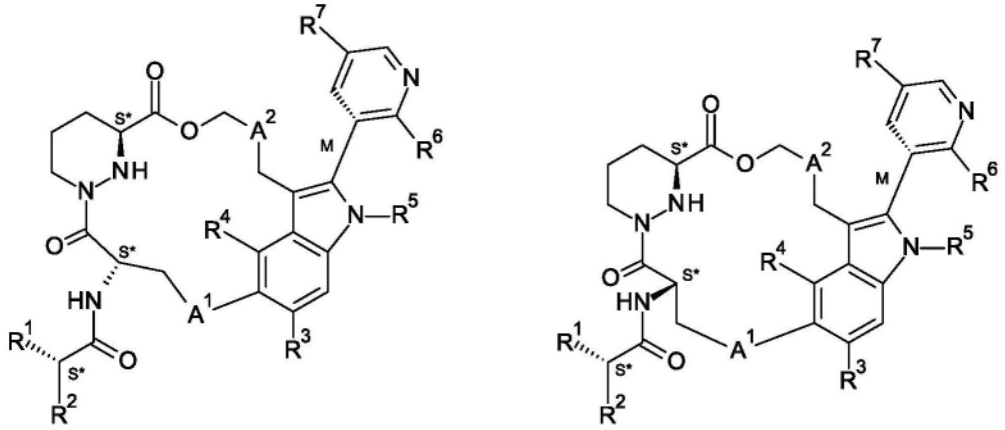
[0037] 术语“亚噻唑基”表示二价噻唑基基团。

[0038] 术语“氧代”表示二价氧原子=0。

[0039] 术语“2,2-亚丙基”表示。

[0040] 术语“保护基团”表示选择性阻断多功能化合物中的反应位点以便在合成化学中通常与之相关的另一未保护的反应位点上选择性发生化学反应的基团。保护基团可以在适当的时间点被去除。示例性的保护基是氨基保护基、羧基保护基或羟基保护基。

[0041] 本领域技术人员应当理解,式(Ia)和(Ia')化合物的以下结构是同等的,尤其是对于手性中心而言:

[0042] 

(Ia') (Ia)

[0043] 术语“药用盐”表示在生物学上或其他方面不是不期望的盐。“药用盐”包括酸加成盐和碱加成盐两者。

[0044] “药用酸加成盐”是指与无机酸和有机酸形成的那些药用盐,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等,所述有机酸可以选自脂肪族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环、甲酸和磺酸类有机酸,诸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、双羟萘酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、和水杨酸等。

[0045] 术语“药用碱加成盐”表示与有机或无机碱形成的那些药用盐。可接受的无机碱的实例包括钠、钾、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝盐。衍生自药用有机无毒碱的盐包括伯胺、仲胺、叔胺、取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺和碱性离子交换树脂(诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙氨基乙醇、氨丁三醇、二环己胺,赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶和多胺树脂)的盐。

[0046] 术语“药物活性代谢物”表示通过特定化合物或其盐在体内的代谢产生的药理活性产物。进入人体后,大多数药物均是化学反应的底物,可能改变其物理性质和生物学效应。这些通常影响本发明化合物极性的代谢转化改变了药物在体内分布和从体内排泄的方式。然而,在某些情况下,药物代谢是治疗效果所必需的。

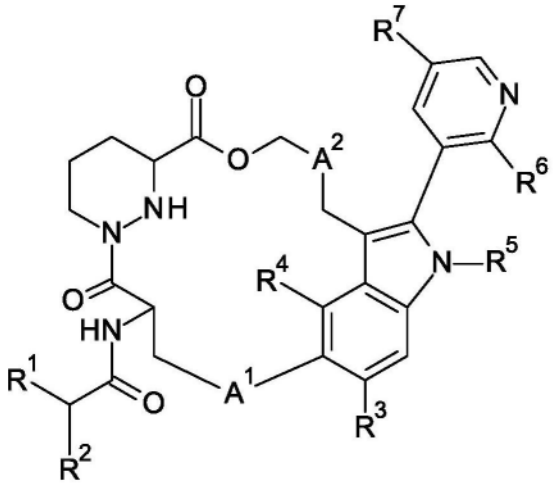
[0047] 术语“治疗有效量”是表示本发明的化合物或分子的量,当将其施用于受试者时,(i)治疗或预防特定疾病、病症或疾患,(ii)减弱、改善或消除特定疾病、病症或疾患的一种或多种症状,或(iii)预防或延迟本文所述的特定疾病、病症或疾患的一种或多种症状的发作。治疗有效量取决于化合物,所治疗的疾病状态,所治疗疾病的严重程度,受试者的年龄和相对健康状况,施用途径和形式,主治医学或兽医的判断和其他因素。

[0048] 术语“药物组合物”表示包含治疗有效量的活性药物成分和一起施用于有此需要的哺乳动物(例如人)的药用赋形剂的混合物或溶液。

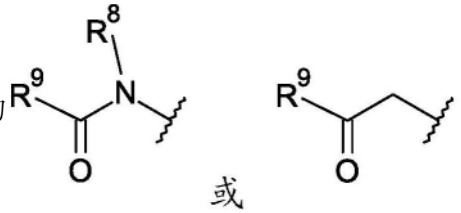
[0049] 术语“药用赋形剂”、“药用载体”和“治疗惰性赋形剂”可以互换使用,并且表示药物组合物中的以下任何药用成分:其不具有治疗活性并且对所施用的受试者无毒性,诸如用于配制药物产品的崩解剂、粘结剂、填充剂、溶剂、缓冲剂、张度剂、稳定剂、抗氧化剂、表面活性剂、载剂、稀释剂或润滑剂。

[0050] KRAS抑制剂

[0051] 本发明涉及(i'),其是式(I)的化合物,

[0052] 
(I),

[0053] 其中

[0054] R^1为
,

[0055] 其中R^8为C_{1-6}烷基;

[0056] R^9为C_{3-7}环烷基、氮杂环丁烷基或苯基,所述C_{3-7}环烷基、氮杂环丁烷基和苯基经卤代C_{3-6}炔基、(卤代C_{3-6}烷基嘧啶基)C_{2-6}炔基或嘧啶基C_{2-6}炔基取代;

[0057] R^2为C_{1-6}烷基;

[0058] R^3为H或卤素;

[0059] R^4为H或卤素；

[0060] R^5为C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基；

[0061] R^6为C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基；

[0062] R^7为吗啉基、(卤代C_{1-6}烷基)哌嗪基或C_{1-6}烷基哌嗪基；

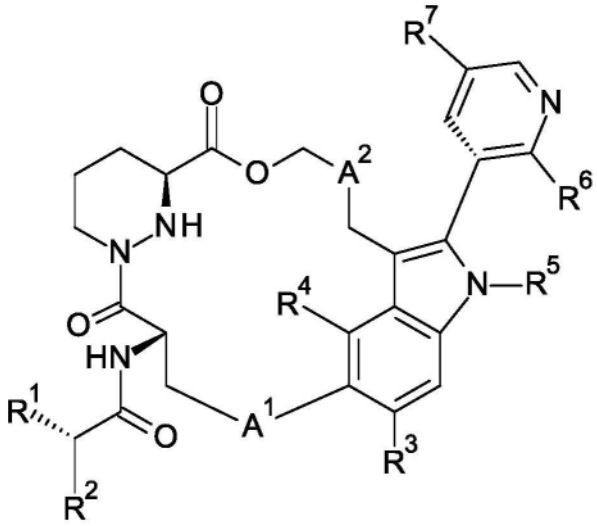
[0063] A^1为亚噻唑基；

[0064] A^2为C_{1-6}亚烷基；

[0065] 条件是R^3和R^4不同时为H；

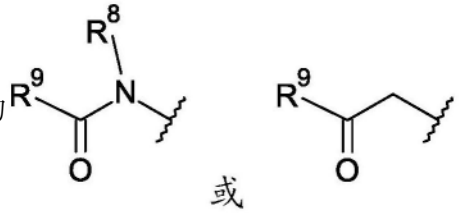
[0066] 或其药用盐。

[0067] 本发明的另一个实施例为(ii')一种式(Ia)化合物，

[0068] 

(Ia)，

[0069] 其中

[0070] R^1为，

[0071] 其中R^8为C_{1-6}烷基；

[0072] R^9为C_{3-7}环烷基、氮杂环丁烷基或苯基，所述C_{3-7}环烷基、氮杂环丁烷基和苯基经卤代C_{3-6}炔基、(卤代C_{3-6}烷基嘧啶基)C_{2-6}炔基或嘧啶基C_{2-6}炔基取代；

[0073] R^2为C_{1-6}烷基；

[0074] R^3为H或卤素；

[0075] R^4为H或卤素；

[0076] R^5为C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基；

[0077] R^6为C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基；

[0078] R^7为吗啉基、(卤代C_{1-6}烷基)哌嗪基或C_{1-6}烷基哌嗪基；

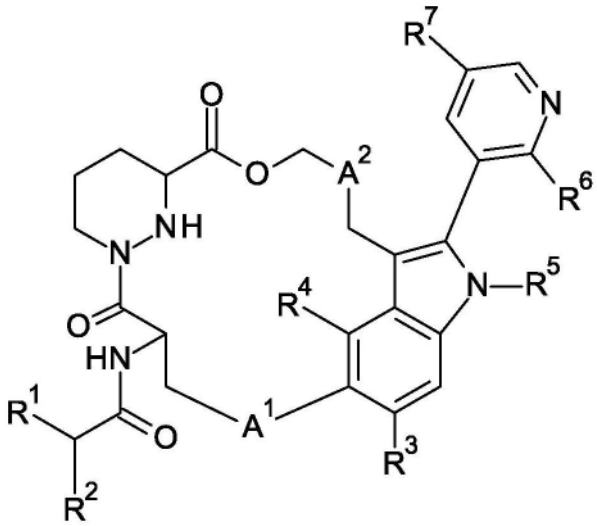
[0079] A^1为亚噻唑基；

[0080] A^2为C_{1-6}亚烷基；

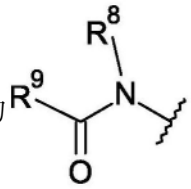
[0081] 条件是R^3和R^4不同时为H；

[0082] 或其药用盐。

[0083] 本发明涉及(i)一种式(I)化合物，

[0084] 
(I)，

[0085] 其中

[0086] R^1为
，

[0087] 其中R^8为C_{1-6}烷基；

[0088] R^9为C_{3-7}环烷基、氮杂环丁烷基或苯基，所述C_{3-7}环烷基、氮杂环丁烷基和苯基经卤代C_{3-6}炔基或嘧啶基C_{2-6}炔基取代；

[0089] R^2为C_{1-6}烷基；

[0090] R^3为H或卤素；

[0091] R^4为H或卤素；

[0092] R^5为C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基；

[0093] R^6为C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基；

[0094] R^7为吗啉基、(卤代C_{1-6}烷基)哌嗪基或C_{1-6}烷基哌嗪基；

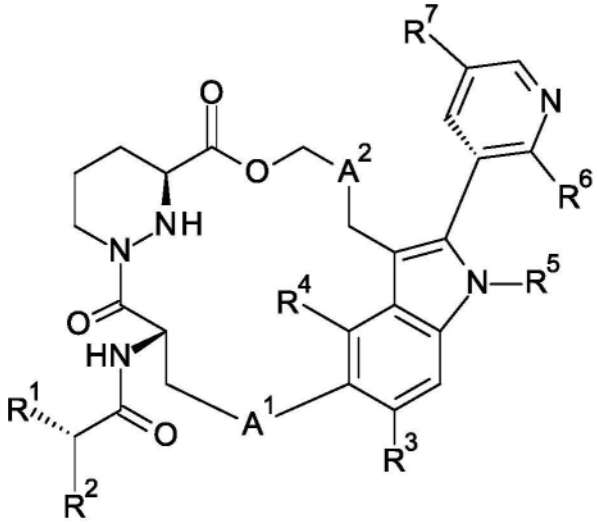
[0095] A^1为亚噻唑基；

[0096] A^2为C_{1-6}亚烷基；

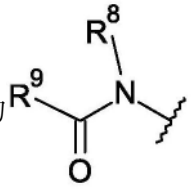
[0097] 条件是R^3和R^4不同时为H；

[0098] 或其药用盐。

[0099] 本发明的另一个实施例为(ii)一种式(Ia)化合物，

[0100] 
(Ia),

[0101] 其中

[0102] R^1为
,

[0103] 其中R^8为C_{1-6}烷基;

[0104] R^9为C_{3-7}环烷基、氮杂环丁烷基或苯基,所述C_{3-7}环烷基、氮杂环丁烷基和苯基经卤代C_{3-6}炔基或嘧啶基C_{2-6}炔基取代;

[0105] R^2为C_{1-6}烷基;

[0106] R^3为H或卤素;

[0107] R^4为H或卤素;

[0108] R^5为C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基;

[0109] R^6为C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基;

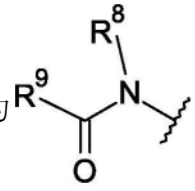
[0110] R^7为吗啉基、(卤代C_{1-6}烷基)哌嗪基或C_{1-6}烷基哌嗪基;

[0111] A^1为亚噻唑基;

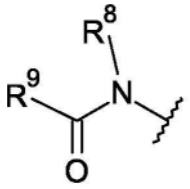
[0112] A^2为C_{1-6}亚烷基;

[0113] 条件是R^3和R^4不同时为H;

[0114] 或其药用盐。

[0115] 本发明的进一步的实施例为(iii),根据(i)、(ii)、(i')或(ii')所述的式(I)或(Ia)的化合物,或其药用盐,其中R^1为
其中R^8为C_{1-6}烷基;R^9为经卤代C_{3-6}炔基取代的C_{3-7}环烷基。

[0116] 本发明的进一步的实施例为(iv),根据(i)至(iii)、(i')和(ii')中任一项所述的

式(I)或(Ia)的化合物,或其药用盐,其中R^1为 其中R^8为甲基;R^9为经3,3,3-三氟丙-1-炔基取代的环丁基。

[0117] 本发明的进一步的实施例为(v),根据(i)至(iv)、(i')和(ii')中任一项所述的式(I)或(Ia)的化合物,其中R^9为3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁基。

[0118] 本发明的进一步的实施例为(vi),根据(i)至(v)、(i')和(ii')中任一项所述的式(I)或(Ia)的化合物或其药用盐,其中R^2为异丙基。

[0119] 本发明的进一步的实施例为(vii),根据(i)至(vi)、(i')和(ii')中任一项所述的式(I)或(Ia)的化合物或其药用盐,其中R^3为卤素。

[0120] 本发明的进一步的实施例为(viii),根据(i)至(vii)、(i')和(ii')中任一项所述的式(I)或(Ia)的化合物或其药用盐,其中R^3为氟。

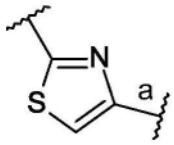
[0121] 本发明的进一步的实施例为(ix),根据(i)至(viii)、(i')和(ii')中任一项所述的式(I)或(Ia)的化合物或其药用盐,其中R^4为H或氟。

[0122] 本发明的进一步的实施例为(x),根据(i)至(ix)、(i')和(ii')中任一项所述的式(I)或(Ia)的化合物或其药用盐,其中R^4为H。

[0123] 本发明的进一步的实施例为(xi),根据(i)至(x)、(i')和(ii')中任一项所述的式(I)或(Ia)的化合物或其药用盐,其中R^5为乙基或2,2,2-三氟乙基。

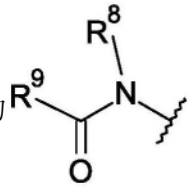
[0124] 本发明的进一步的实施例为(xii),根据(i)至(xi)、(i')和(ii')中任一项所述的式(I)或(Ia)的化合物或其药用盐,其中R^6为1-甲氧基乙基。

[0125] 本发明的进一步的实施例为(xiii),根据(i)至(xii)、(i')和(ii')中任一项所述的式(I)或(Ia)的化合物或其药用盐,其中R^7为吗啉基、4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0126] 本发明的进一步的实施例为(xiv),根据(i)至(xiii)、(i')和(ii')中任一项所述的式(I)或(Ia)的化合物或其药用盐,其中A^1为 其中键"a"连接到吲哚环。

[0127] 本发明的进一步的实施例为(xv),根据(i)至(xiv)、(i')和(ii')中任一项所述的式(I)或(Ia)的化合物或其药用盐,其中A^2为2,2-亚丙基。

[0128] 本发明的进一步的实施例为(xvi),根据(i)或(ii)、(i')或(ii')所述的式(I)或(Ia)的化合物,其中

[0129] R^1为 其中R^8为C_{1-6}烷基;R^9为经卤代C_{3-6}炔基取代的C_{3-7}环烷基;

[0130] R^2为C_{1-6}烷基;

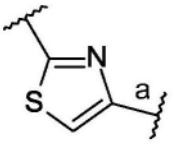
[0131] R^3为卤素；

[0132] R^4为H；

[0133] R^5为C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基；

[0134] R^6为C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基；

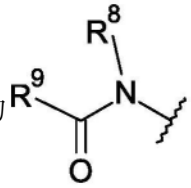
[0135] R^7为吗啉基、(卤代C_{1-6}烷基)哌嗪基或C_{1-6}烷基哌嗪基；

[0136] A^1为  其中键“a”连接到吲哚环；

[0137] A^2为C_{1-6}亚烷基；

[0138] 或其药用盐。

[0139] 本发明的另一个实施例为(xvii)，根据(xvi)所述的式(I)或(Ia)的化合物，其中

[0140] R^1为  其中R^8为甲基；R^9为3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁基；

[0141] R^2为异丙基；

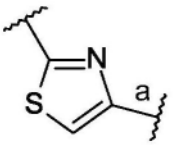
[0142] R^3为氟；

[0143] R^4为H；

[0144] R^5为乙基或2,2,2-三氟乙基；

[0145] R^6为(1S)-1-甲氧基乙基；

[0146] R^7为吗啉基、4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基或4-甲基哌嗪-1-基；

[0147] A^1为  其中键“a”连接到吲哚环；

[0148] A^2为2,2-亚丙基；

[0149] 或其药用盐。

[0150] 本发明的另一个实施例为(xviii)，一种式(I)或(Ia)的化合物，其选自以下化合物：

[0151] 反式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺；

[0152] N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂

环丁烷-1-甲酰胺；

[0153] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺；

[0154] N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酰胺；

[0155] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(2-嘧啶-2-基乙炔基)环丁烷甲酰胺；

[0156] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺；

[0157] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺；

[0158] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺；

[0159] 反式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环己烷甲酰胺；

[0160] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),

19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环己烷甲酰胺;

[0161] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺;

[0162] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺;

[0163] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-[2-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]环丁烷甲酰胺;

[0164] N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺;

[0165] N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺;

[0166] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-[2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]环丁烷甲酰胺;

[0167] N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺;

[0168] (2S)-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),

23-六烯-7-基]-2-异丙基-4-氧代-4-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-基]丁酰胺;

[0169] N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺;

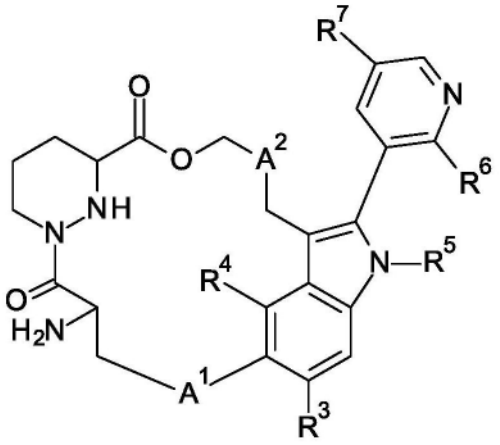
[0170] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-[2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]环丁烷甲酰胺;和

[0171] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺;

[0172] 或其药用盐。

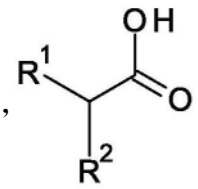
[0173] 本发明的另一个实施例涉及(xix),一种用于制备根据(i)至(xviii)中任一项所述的化合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0174] a)在偶联试剂和碱的存在下使式(II)化合物,

[0175] 

(II),

与酸(III),



(III),

[0176] 之间进行偶联反应以形成式(I)化合物;

[0177] 其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、A^1和A^2如(i)至(xvii)中任一项中所定义;偶联试剂为T_3P、HATU、PyBOP或EDCI/HOBt;碱为TEA、DIEPA或DMAP。

[0178] 本发明的另一个实施例为(xx),根据(i)至(xviii)、(i')和(ii')中任一项所述的化合物或药用盐,其用作治疗活性物质。

[0179] 本发明的另一个实施例为(xxi),一种药物组合物,其包含:根据(i)至(xviii)、(i')和(ii')中任一项所述的化合物;以及药用赋形剂。

[0180] 本发明的另一个实施例为(xxii),根据(i)至(xviii)、(i')和(ii')中任一项所述的化合物用于治疗KRAS G12C蛋白相关疾病的用途。

[0181] 本发明的另一个实施例为(xxiii),根据(i)至(xviii)中任一项所述的化合物用于治疗KRAS G12C、G12D和G12V蛋白相关疾病的用途。

[0182] 本发明的另一个实施例为(xxiv),根据(i)至(xviii)、(i')和(ii')中任一项所述的化合物用于抑制RAS与下游效应子的相互作用的用途,其中该下游效应子为RAF和PI3K。

[0183] 本发明的另一个实施例为(xxv),根据(i)至(xviii)、(i')和(ii')中任一项所述的化合物用于抑制传播的致癌MAPK和PI3K信号传导的用途。

[0184] 本发明的另一个实施例为(xxvi),根据(i)至(xviii)、(i')和(ii')中任一项所述的化合物用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症的用途,其中该癌症选自胰腺癌、结直肠癌、肺癌、食管癌、胆囊癌、黑色素瘤、卵巢癌和子宫内膜癌。

[0185] 本发明的另一个实施例为(xxvii),根据(i)至(xviii)、(i')和(ii')中任一项所述的化合物用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症的用途,其中该癌症选自胰腺腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌。

[0186] 本发明的另一个实施例为(xxviii),根据(i)至(xviii)、(i')和(ii')中任一项所述的化合物或药用盐,其用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症,其中该癌症选自胰腺腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌。

[0187] 本发明的另一个实施例为(xxix),根据(i)至(xviii)、(i')和(ii')中任一项所述的化合物用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症的用途,其中该癌症包括:为G12C的第一突变;和在选自V8A、V9Y、S17E、T58I、A59T、S65W、R68S、D69P、M72I、D92R、H95N、Y96D、Q99F、Q99W、Y96H和F156L之位置处的第二突变。

[0188] 本发明的另一个实施例为(xxx),根据(i)至(xviii)、(i')和(ii')中任一项所述的化合物用于制备药物的用途,该药物用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症,其中该癌症选自胰腺腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌。

[0189] 本发明的另一个实施例为(xxxi),根据(i)至(xviii)、(i')和(ii')中任一项所述的化合物用于制备药物的用途,该药物用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症,其中该癌症包括:为G12C的第一突变;和在选自V8A、V9Y、S17E、T58I、A59T、S65W、R68S、D69P、M72I、D92R、H95N、Y96D、Q99F、Q99W、Y96H和F156L之位置处的第二突变。

[0190] 本发明的另一个实施例为(xxxii),一种用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症的方法,其中该癌症选自胰腺腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌,该方法包括施用治疗有效量的如(i)至(xviii)、(i')和(ii')中任一项中所定义的化合物。

[0191] 本发明的另一个实施例为(xxxiii),一种用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症的方法,其中该癌症包括:为G12C的第一突变;和在选自V8A、V9Y、S17E、T58I、A59T、S65W、R68S、D69P、M72I、D92R、H95N、Y96D、Q99F、Q99W、Y96H和F156L之位置处的第二突变。

[0192] 本发明的另一个实施例为(xxxiv),一种根据(i)至(xviii)、(i')和(ii')中任一项所述的化合物或药用盐,其根据(xix)所述的方法制造。

[0193] 药物组合物和施用

[0194] 另一个实施例提供含有本发明化合物和治疗惰性载体,稀释剂或赋形剂的药物组合物或药物,以及使用本发明化合物制备此类组合物和药物的方法。在一个实例中,式(I)化合物可通过在环境温度在适当的pH和期望的纯度下与生理学上可接受的载体(即在所用剂量和浓度下对接受者无毒的载体)混合而配制为盖伦(galenical)施用形式。制剂的pH主

要取决于化合物的具体用途和浓度,但是优选地在约3至约8的范围内。在一个实例中,将式(I)化合物在pH 5的乙酸盐缓冲液中配制。在另一个实施例中,式(I)化合物是无菌的。化合物可以例如作为固体或无定形组合物、作为冻干制剂或作为水溶液储存。

[0195] 以与良好医学实践一致的方式配制、计量和施用组合物。在这种情况下需要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排,以及执业医师已知的其他因素。要施用的化合物的"有效量"将受到这样的考虑因素的影响,并且是抑制突变型RAS(例如KRAS G12C)与RAF的交互作用,从而阻断致癌MAPK信号传导所必需的最小量。例如,该量可以低于对正常细胞或哺乳动物整体有毒的量。

[0196] 在一个实例中,每剂量肠胃外施用的本发明的化合物的药物有效量将在每天约0.1至1000mg/kg患者体重的范围内,另选地约0.1至1000mg/kg患者体重的范围内,通常所用化合物的初始范围为0.3至15mg/kg/天。在另一个实施例中,口服单位剂型诸如片剂和胶囊优选地含有约1至约1000mg的本发明的化合物。

[0197] 本发明的化合物可通过任何适合的方式施用,包括口服、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道、经皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内和硬膜外和鼻内,以及(如果需要用于局部治疗)病灶内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。

[0198] 本发明化合物可以任何方便的施用形式施用,例如,片剂、粉剂、胶囊剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。此类组合物可以包含药物制剂中常规的组分,例如,稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂和其他活性剂。

[0199] 通过混合本发明的化合物和载体或赋形剂来制备通常的制剂。适合的载体和赋形剂是本领域技术人员熟知的,并且在例如Ansel、Howard C.等人,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.等人Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2000;以及Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005中有详细描述。制剂还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、加香剂、调味剂、稀释剂和其他已知的添加剂,以提供美观的药物(例如,本发明的化合物或其药物组合物)展示或有助于药物产品(例如,药物)的制备。

[0200] 合适的口服剂型的实例为含有约1至1000mg的本发明的化合物与约1至1000mg无水乳糖、约1至1000mg交联羧甲基纤维素钠、约1至1000mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30和约1至1000mg硬脂酸镁复合的片剂。首先将粉状成分混合在一起,并且然后与PVP溶液混合。可以将所得的组合物干燥、制粒、与硬脂酸镁混合并使用常规设备压制成片剂形式。可以通过将本发明的化合物(例如5mg至400mg)溶解在合适的缓冲溶液(例如磷酸盐缓冲液)中,如果需要的话添加增渗剂(例如诸如氯化钠的盐)来制备气溶胶制剂的实例。可以例如使用0.2微米的过滤器过滤溶液,以除去杂质和污染物。

[0201] 因此,实施例包括一种药物组合物,其包含式(I)化合物或者其立体异构体或药用盐。进一步的实施例包括一种药物组合物,其包含式(I)化合物或者其立体异构体或药用盐以及药用载体或赋形剂。

[0202] 另一个实施例包括一种药物组合物,其包含式(I)化合物,用于治疗突变型KRAS驱动的癌症。另一个实施例包括一种药物组合物,其包含式(I)化合物,用于治疗突变型KRAS驱动的癌症。

[0203] 以下组合物A和B说明了本发明的典型组合物,但仅作为其代表。

[0204] 组合物A

[0205] 本发明的化合物能以本身已知的方式用作活性成分来产生以下组成的片剂:

	每个片剂
活性成分	200 mg
微晶纤维素	155 mg
玉米淀粉	25 mg
滑石	25 mg
羟丙基甲基纤维素	20 mg
	425 mg

[0206]

[0207] 组合物B

[0208] 本发明的化合物能以本身已知的方式用作活性成分来产生以下组成的胶囊:

	每个胶囊
活性成分	100 mg
玉米淀粉	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸镁	0.5 mg
	220.0 mg

[0209]

[0210] 适应症和治疗方法

[0211] 本发明的化合物通过驱动KRAS蛋白与广泛表达的亲环蛋白A(CYPA)之间形成高亲和力三复合物而诱导KRAS中的新结合口袋,这些化合物抑制KRAS与下游效应子(诸如RAF和PI3K)的相互作用。因此,本发明的化合物可用于抑制传播的致癌MAPK和PI3K信号传导,减少细胞(特别是癌细胞)增殖。本发明的化合物可用于终止表达RAS突变体(特别是KRAS突变)驱动的胰腺癌、结直肠癌、肺癌、食管癌、胆囊癌、黑色素瘤、卵巢癌、子宫内膜癌等的细胞中的RAS信号传导。可替代地,本发明的化合物可用于终止恶性实体瘤中的RAS信号传导,其中KRAS突变的致癌作用通过MAPK、PI3K-AKT-mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶点)驱动的信号传导等效应通路的失调或突变来加强,这些化合物用于胰腺腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌等的靶向疗法。

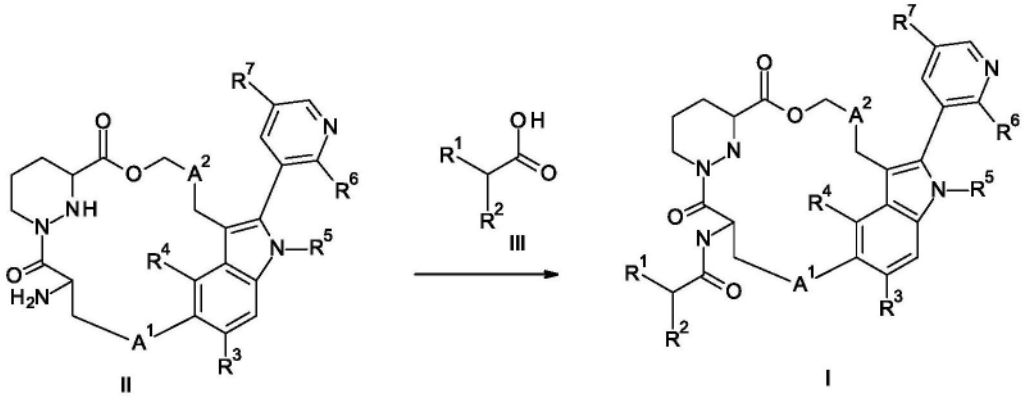
[0212] 另一个实施例包括一种在需要此类治疗的哺乳动物中治疗或预防癌症的方法,其中该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、前药或药用盐。

[0213] 合成

[0214] 本发明的化合物可以通过任何常规方法制备。在以下方案和实例中提供了合成这些化合物及其原料的合适方法。除非另有说明,否则所有取代基,特别是R^1至R^7、A^1和A^2如上文所定义。此外,除非另有明确说明,否则所有反应、反应条件、缩写和符号均具有有机化学领域普通技术人员众所周知的含义。

[0215] 制备式(I)化合物的一般合成路线如下所示。

[0216] 方案1

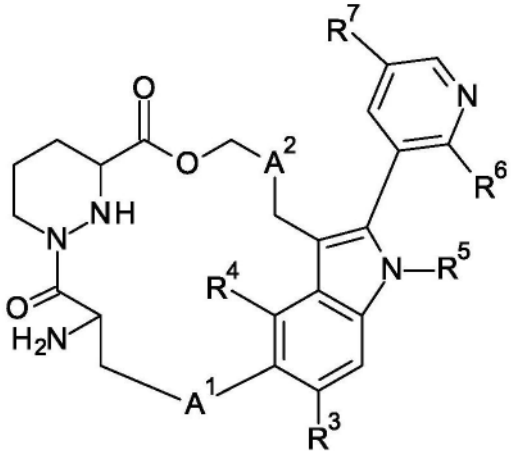
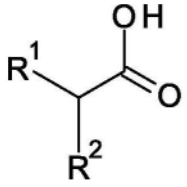
[0217] 

[0218] 式II化合物可以按照中间体A至K中描述的程序制备。式(I)化合物通过在碱诸如TEA、DIEPA和DMAP的存在下用偶联试剂诸如T_3P、HATU、PyBOP和EDCI/HOBt使酸(III)与式(II)化合物之间进行偶联反应来获得。

[0219] 本发明的化合物可以以非对映体或对映体的混合物形式获得,它们可以通过本领域熟知的方法分离,例如,(手性)HPLC或SFC。在另一个实施例中,式(I)化合物可根据上述方案使用相应的手性起始材料来获得。

[0220] 本发明还涉及一种用于制备式(I)化合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0221] a)在偶联试剂和碱的存在下使式(II)化合物,

[0222] 
(II),
与酸(III),

(III),

[0223] 之间进行偶联反应以形成式(I)化合物;

[0224] 其中

[0225] 在步骤a)中,偶联试剂可以是例如T_3P、HATU、PyBOP或EDCI/HOBt;碱可以是例如TEA、DIEPA或DMAP。

[0226] 根据上述方法生产的式(I)或(Ia)的化合物也是本发明的目的。

[0227] 实例

[0228] 通过参考以下实例将更全面地理解本发明。然而,它们不应被解释为限制本发明的范围。

[0229] 缩写

[0230] 通过参考以下实例将更全面地理解本发明。然而,它们不应被解释为限制本发明的范围。

[0231] 本文使用的缩写如下:

[0232]	CAN	乙腈
[0233]	aq.	水性
[0234]	Boc-N-Me-Val-OH	N-(叔-丁氧基羰基)-N-甲基-L-缬氨酸
[0235]	$(Boc)_2O$	二碳酸二-叔丁酯
[0236]	(R)-binap	(R)-(+)-2,2′-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘
[0237]	$CDCl_3$:	氘代氯仿
[0238]	CD_3OD:	氘代甲醇
[0239]	COMU	(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代-碳鎓六氟磷酸盐
[0240]	DIEPA:	N,N-二乙基丙胺
[0241]	DIBAL-H	二异丁基氢化铝
[0242]	DMAP:	4-二甲基氨基吡啶
[0243]	DMF:	二甲基甲酰胺
[0244]	DMP	1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮
[0245]	DMSO:	二甲基亚砜
[0246]	EDCI:	N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
[0247]	EtOAc或EA:	乙酸乙酯
[0248]	FRET	荧光共振能量转移
[0249]	HATU:	(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)
[0250]	hr:	小时
[0251]	HPLC:	高效液相色谱法
[0252]	HOBt:	N-羟基苯并三唑
[0253]	H-VAL-OTBU HCl	(S)-2-氨基-3-甲基丁酸叔丁酯盐酸盐
[0254]	$[Ir(OMe)(COD)]_2$	(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚体
[0255]	LDA	二异丙基氨基锂
[0256]	MS:(ESI):	质谱法(电喷雾电离)
[0257]	min(s)	分钟
[0258]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0259]	NMM	N-甲基吗啉
[0260]	NMR:	核磁共振
[0261]	NMO	4-甲基吗啉N-氧化物

[0262] obsd. 观察值

[0263] $Pd(dppf)Cl_2$ [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)

[0264] $Pd(dtbpf)Cl_2$ [1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)

[0265] prep-HPLC 制备型高效液相色谱

[0266] PyBOP: 苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷膦六氟磷酸盐

[0267] RT或rt: 室温

[0268] sat. 饱和

[0269] SFC 超临界流体色谱

[0270] TEA: 三乙胺

[0271] TFA: 三氟乙酸

[0272] THF: 四氢呋喃

[0273] TEA: 三甲胺

[0274] TMEDA 四甲基乙二胺

[0275] $TMSCF_3$ 三氟甲基三甲基甲硅烷

[0276] T_3P: 丙基膦酸酐

[0277] 一般实验条件

[0278] 使用以下仪器之一通过快速色谱法纯化中间体和最终化合物:i)Biotage SP1系统和Quad 12/25Cartridge模块。ii)ISCO combi-flash色谱仪。硅胶品牌和孔径:i)KP-SIL 60 Å,粒径:40-60μm;ii)CAS登录号:硅胶:63231-67-4,粒径:47-60微米硅胶;iii)青岛海洋化学有限公司的ZCX,孔:200-300或300-400。

[0279] 中间体和最终化合物在反相色谱柱上通过制备型HPLC纯化,反相色谱柱使用XBridge™ Prep-C18(5μm,OBDTM 30×100mm)色谱柱,SunFire™ Prep-C18(5μm,OBD™ 30×100mm)色谱柱,Phenomenex Synergi-C18(10μm,25×150mm)或Phenomenex Gemini-C18(10μm,25×150mm)。Waters AutoP纯化系统(样品管理器2767,泵2525,检测器:Micromass ZQ和UV 2487,溶剂系统:乙腈和0.1%氢氧化铵在水中的溶液;乙腈和0.1% FA在水中的溶液,或乙腈和0.1% TFA在水中的溶液)。或Gilson-281纯化系统(泵322,检测器:UV 156,溶剂系统:乙腈和0.05%氢氧化铵在水中的溶液;乙腈和0.225% FA在水中的溶液;乙腈和0.05% HCl在水中的溶液;乙腈和0.075% TFA在水中的溶液;或乙腈和水)。

[0280] 为了进行SFC手性分离,中间体分离通过手性柱(Daicel chiralpak IC,5μm,30×250mm)、AS(10μm,30×250mm)或AD(10μm,30×250mm),使用Mettler Toledo Multigram III系统SFC、Waters 80Q制备型SFC或Thar 80制备型SFC,溶剂系统:CO_2和IPA(0.5% TEA的IPA溶液)或CO_2和MeOH(0.1% $NH_3 \cdot H_2O$的MeOH溶液),背压100bar,在254或220nm处检测UV。

[0281] 使用LC/MS(Waters™ Alliance 2795-Micromass ZQ、Shimadzu Alliance2020-Micromass ZQ或Agilent Alliance 6110-Micromass ZQ)获得化合物的LC/MS光谱,LC/MS条件如下(运行时间3或1.5分钟):

[0282] 酸性条件I:A:0.1%TFA在H_2O中的溶液;B:0.1% TFA在乙腈中的溶液;

[0283] 酸性条件II:A:0.0375% TFA在H_2O中的溶液;B:0.01875% TFA在乙腈中的溶液;

[0284] 碱性条件I:A:0.1%$NH_3 \cdot H_2O$在H_2O中的溶液;B:乙腈;

[0285] 碱性条件II:A:0.025% $NH_3 \cdot H_2O$在H_2O中的溶液;B:乙腈;

[0286] 中性条件:A:H_2O;B:乙腈。

[0287] 质谱(MS):通常仅报告表示母体质量的离子,除非另有说明,否则所引用的质量离子为正质量离子$(MH)^+$。

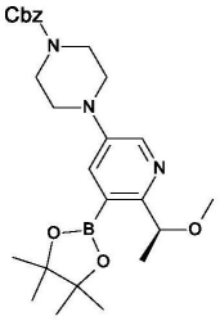
[0288] 使用Bruker Avance 400MHz获得NMR谱。

[0289] 微波辅助反应在Biotage Initiator Sixty微波合成仪中进行。所有涉及对空气敏感的试剂的反应均在氩气或氮气气氛下进行。除非另有说明,否则试剂按原样购自商业供应商,未经进一步纯化。

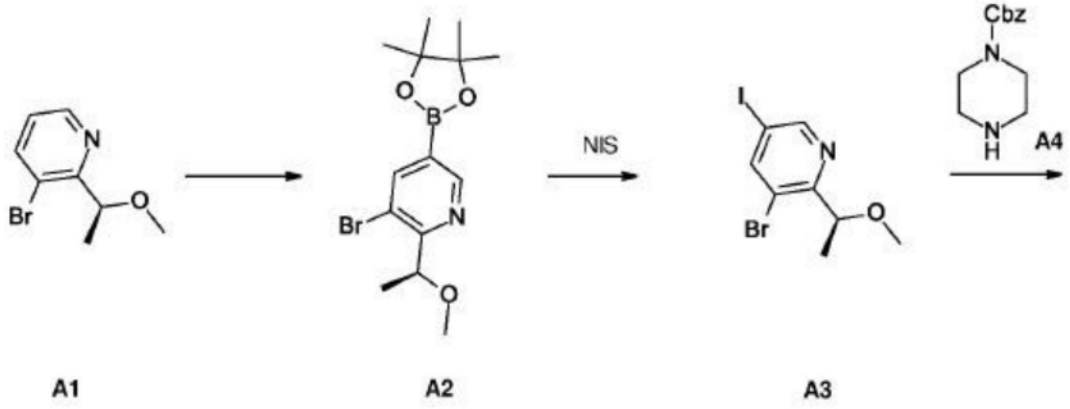
[0290] 制备实例

[0291] 中间体的制备

[0292] 中间体A1-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-吡啶基]-4-甲基-哌嗪

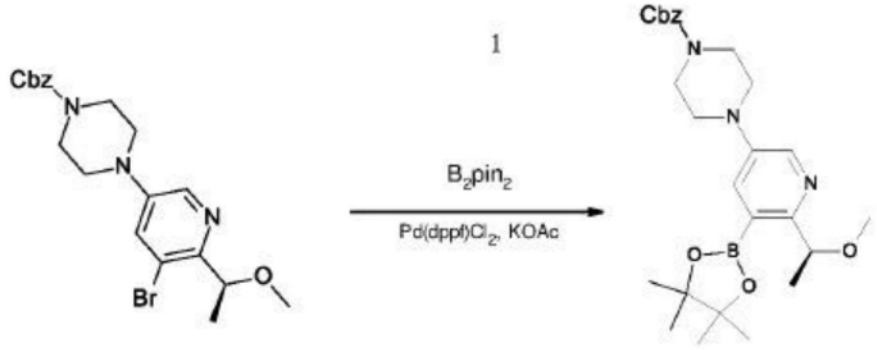
[0293] 

[0294] 根据以下方案制备标题中间体A:



A1 A2 A3

[0295]



A5 中间体A

[0296] 步骤1:3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(化合物A2)的制备

[0297] 向3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(化合物A1,2.0g,9.26mmol)和双(频哪醇合)二硼(3.5g,13.9mmol)在THF(30mL)中的溶液中添加4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(372.7mg,1.39mmol)和$[Ir(OMe)(COD)]_2$(306.3mg,0.460mmol)。将混合物在N_2下于75℃搅拌16小时。将混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(EA/PE:0-20%)纯化,以得到呈黄色油状物的3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(化合物A2,2.4g)。^1H NMR(400MHz,CDCl3)δppm 8.91(d,J=1.4Hz,1H),8.21(d,J=1.4Hz,1H),4.95(q,J=6.5Hz,1H),3.30(s,3H),1.49(d,J=6.5Hz,3H),1.35(s,12H)。

[0298] 步骤2:3-溴-5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(化合物A3)的制备

[0299] 向3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂硼烷-2-基)吡啶(化合物A2,2.5g,7.3mmol)在ACN(40mL)中的溶液中添加N-碘代琥珀酰亚胺(4.1g,18.27mmol)。将混合物在N_2保护下在90℃搅拌40小时。将反应用饱和Na_2SO_3溶液(40mL)淬灭,并用EtOAc(30mL,两次)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,过滤,并将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(EA/PE:0-20%)纯化,以得到呈黄色油状物的3-溴-5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(化合物A3,660mg)。MS计算值342(MH^+);测量值341.8(MH^+)。

[0300] 步骤3:4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物A5)的制备

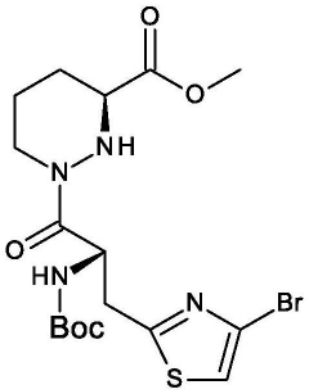
[0301] 向3-溴-5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(化合物A3,660mg,1.9mmol)和1-Cbz-哌嗪(化合物A4,425.1mg,1.9mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中添加碳酸铯(1.6g,4.83mmol)、(R)-BINAP(60.1mg,0.1mmol)和乙酸钯(II)(43.3mg,0.19mmol)。将混合物在N_2下于100℃搅拌12小时。将混合物过滤,并将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(EA/PE:0-50%)纯化,以得到呈黄色固体的4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物A5,740mg)。MS计算值434.1(MH^+);测量值434.1(MH^+)。

[0302] 步骤4:1-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-吡啶基]-4-甲基-哌嗪(中间体A)的制备

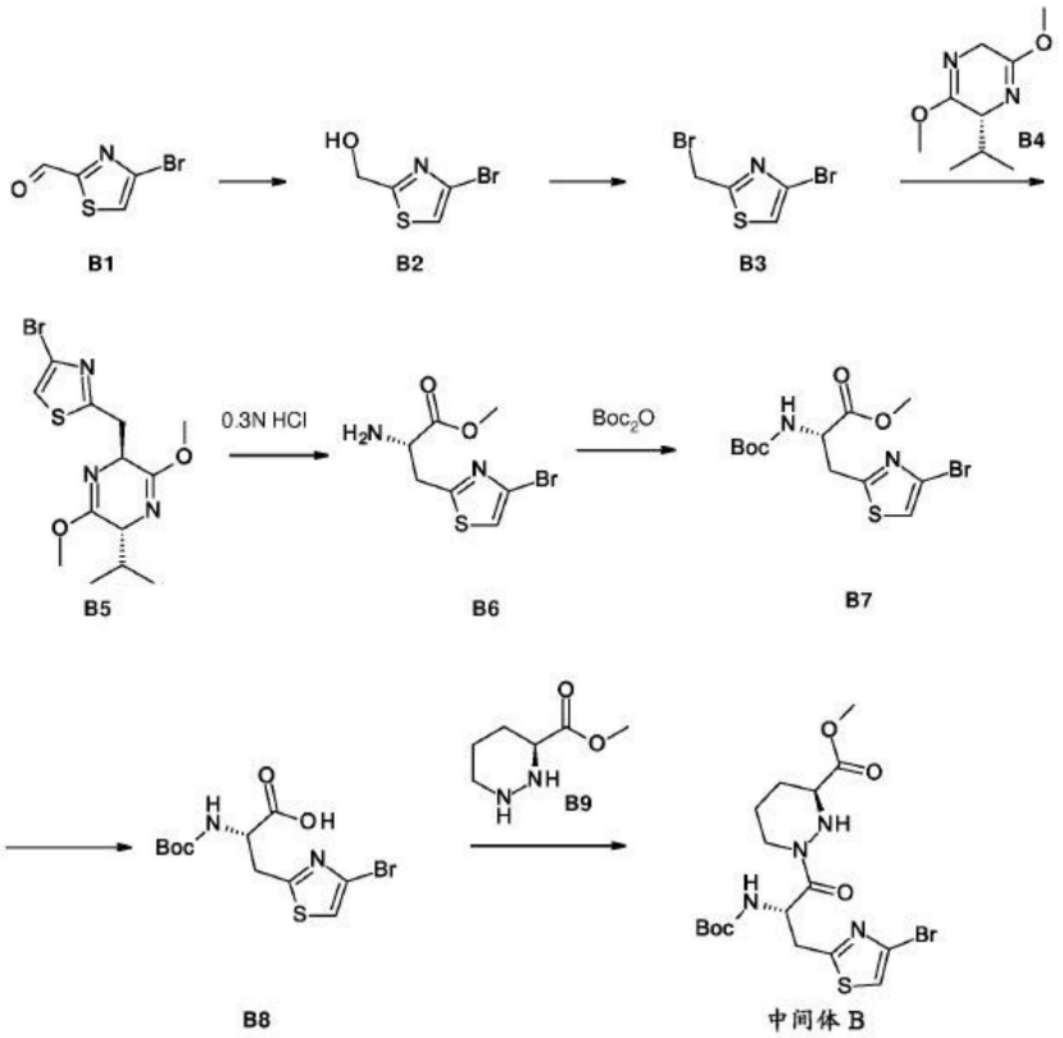
[0303] 向4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物A5,740mg,1.7mmol)和双(频哪醇合)二硼(519.2mg,2.04mmol)在甲苯(12mL)中的溶液中添加KOAc(418.0mg,4.26mmol)和Pd(dppf)Cl_2(124.7mg,0.170mmol)。将反应混合物在N_2保护下在90℃搅拌12小时。将混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化,以得到呈棕色固体的1-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-吡啶基]-4-甲基-哌嗪(中间体A,470mg)。MS计算值482.3(MH^+);测量值482.2(MH^+)。

[0304] 中间体B

[0305] (3S)-1-[(2S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯

[0306] 

[0307] 根据以下方案制备中间体B:

[0308] 

[0309] 步骤1:(4-溴噻唑-2-基)甲醇(化合物B2)的制备

[0310] 在0℃向4-溴噻唑-2-甲醛(化合物B1,6.0g,31.25mmol)在甲醇(70mL)中的溶液中添加硼氢化钠(1.7g,46.87mmol)。将混合物在25℃搅拌1小时。将反应在0℃用水(300mL)淬灭,并且用乙酸乙酯(200mL,三次)萃取反应混合物。将合并的有机相用盐水(150mL,两次)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并将滤液在真空下浓缩,以得到呈无色油状物的(4-溴噻唑-2-基)甲醇(化合物B2,6g)。

[0311] 步骤2:4-溴-2-(溴甲基)噻唑(化合物B3)的制备

[0312] 在0℃向(4-溴噻唑-2-基)甲醇(化合物B2,6.0g,30.92mmol)在DCM(80mL)中的溶液中添加CBr_4(15.4g,46.38mmol)和三苯基膦(12.1g,46.38mmol)。在25℃搅拌1小时后,将混合物过滤,并将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(0~10%)洗脱,以得到呈黄色油状物的(4-溴噻唑-2-基)甲醇(化合物B3,6.0g)。MS计算值255.9(MH^+);测量值255.9(MH^+)。

[0313] 步骤3:4-溴-2-[[(2S,5R)-5-异丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氢吡嗪-2-基]甲基]噻唑(化合物B5)的制备

[0314] 在-78℃向(R)-2,5-二氢-3,6-二甲氧基-2-异丙基吡嗪(化合物B4,4.3g,23.45mmol)在THF(60mL)中的混合物中缓慢添加正丁基锂(10mL,25.22mmol,2.5M)。添加后,将混合物在-78℃搅拌0.5小时。于-78℃,将4-溴-2-(溴甲基)噻唑(化合物B3,5.4g,

21.02mmol)添加到上述混合物中,将混合物再搅拌1小时。将反应用饱和NH_4Cl溶液(100mL)淬灭,并用EtOAc(100mL,两次)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并将滤液在真空下浓缩。将残余物通过反相色谱法纯化,以得到呈黄色油状物的4-溴-2-[[(2S,5R)-5-异丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氢吡嗪-2-基]甲基]噻唑(化合物B5,3.6g)。MS计算值360(MH^+);测量值359.9(MH^+)。

[0315] 步骤4:(2S)-2-氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸甲酯(化合物B6)的制备

[0316] 向4-溴-2-[[(2S,5R)-5-异丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氢吡嗪-2-基]甲基]噻唑(化合物B5,3.6g,10mmol)在ACN(20mL)中的溶液中添加盐酸(66.6mL,0.3M)。将混合物在25℃搅拌2小时。将混合物用饱和$NaHCO_3$溶液碱化直至pH=8。将混合物用EtOAc(80mL)萃取两次。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并将滤液在真空下浓缩,以得到呈黄色油状物的(2S)-2-氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸甲酯(化合物B6,3.1g)。MS计算值264.9(MH^+);测量值264.9(MH^+)。

[0317] 步骤5:(2S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸甲酯(化合物B7)的制备

[0318] 向(2S)-2-氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸甲酯(化合物B6,3.1g,11.69mmol)在DCM(40mL)中的溶液中添加三乙胺(2.9g,29.23mmol)和$(Boc)_20$(3.8g,17.54mmol)。在30℃搅拌12小时后,将混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(0~30%)洗脱,以得到呈黄色油状物的(2S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸甲酯(化合物B7,3.2g)。MS计算值387(MNa^+);测量值386.9(MNa^+)。

[0319] 步骤6:(2S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-丙酸(化合物B8)的制备

[0320] 向(2S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸甲酯(化合物B7,3.2g,8.76mmol)在THF(30mL)、甲醇(2mL)和水(10mL)中的溶液中添加氢氧化锂(0.4mL,43.81mmol)。在25℃搅拌1小时后,用1MHCl溶液酸化反应混合物直至pH=5。将混合物用EtOAc(40mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并将滤液在真空下浓缩,以得到呈黄色油状物的(2S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸(化合物B8,3.1g)。MS计算值373(MNa^+);测量值372.9(MNa^+)。

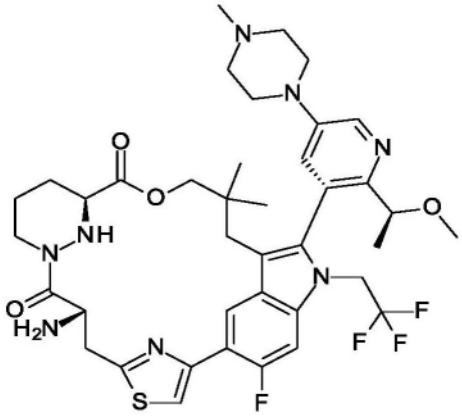
[0321] 步骤7:(3S)-1-[(2S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(中间体B)的制备

[0322] 在0℃向(2S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸(化合物B8,3.1g,8.83mmol)在DCM(50mL)中的溶液中添加(3S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲酯盐酸盐(化合物B9,2.4g,13.24mmol)、EDCI(3.4g,17.65mmol)、1-羟基苯并三唑(238.5mg,1.77mmol)和NMM(9.92mL,88.26mmol)。在25℃搅拌1小时后,将反应混合物用水(60mL)稀释,并用EtOAc(60mL,三次)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化,并用在石油醚中的乙酸乙酯(10~30%)洗脱,以得到(3S)-1-[(2S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(中间体B,2.4g)。MS计算值477(MH^+),测量值476.9(MH^+)。

[0323] 中间体C

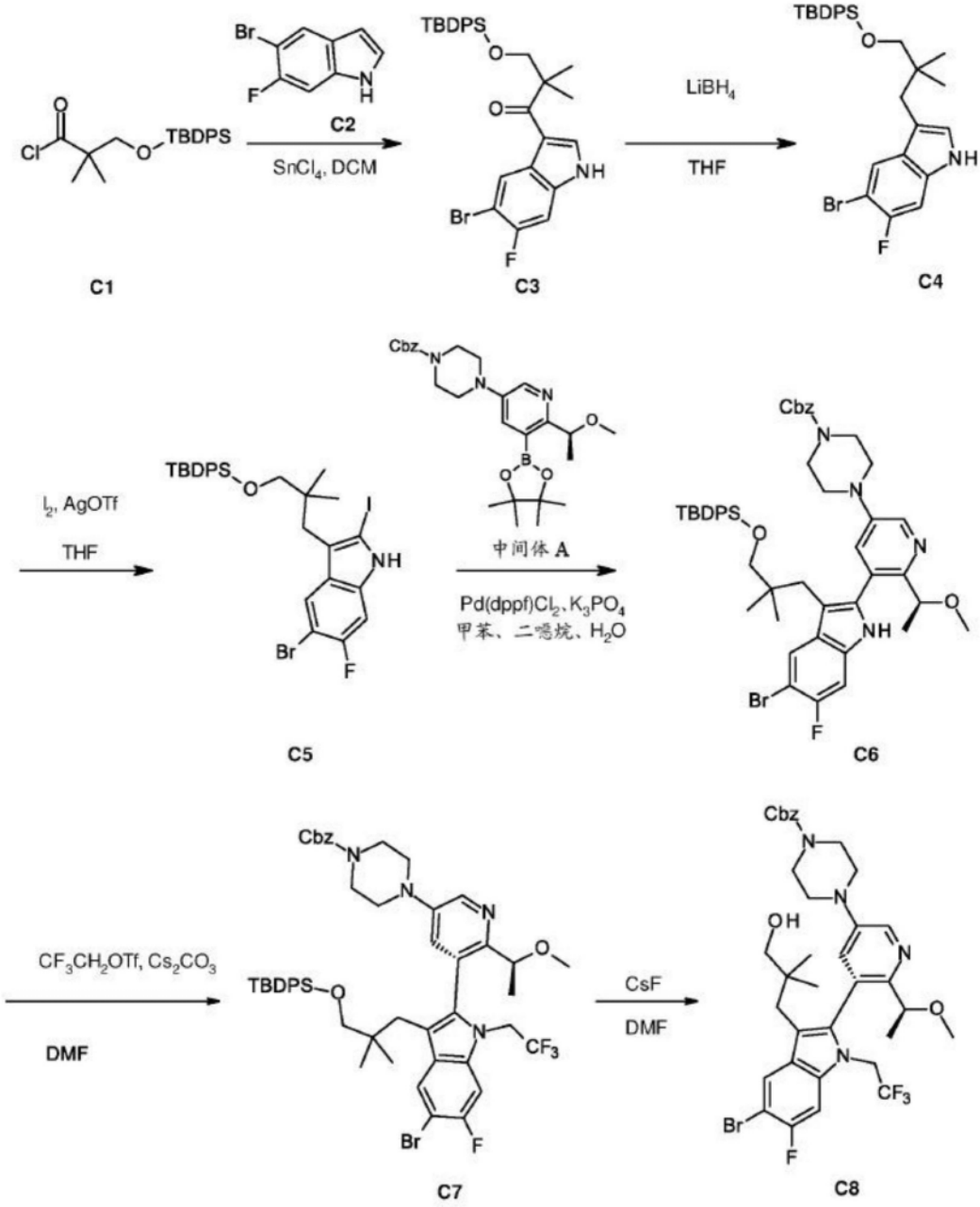
[0324] (7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-

1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮

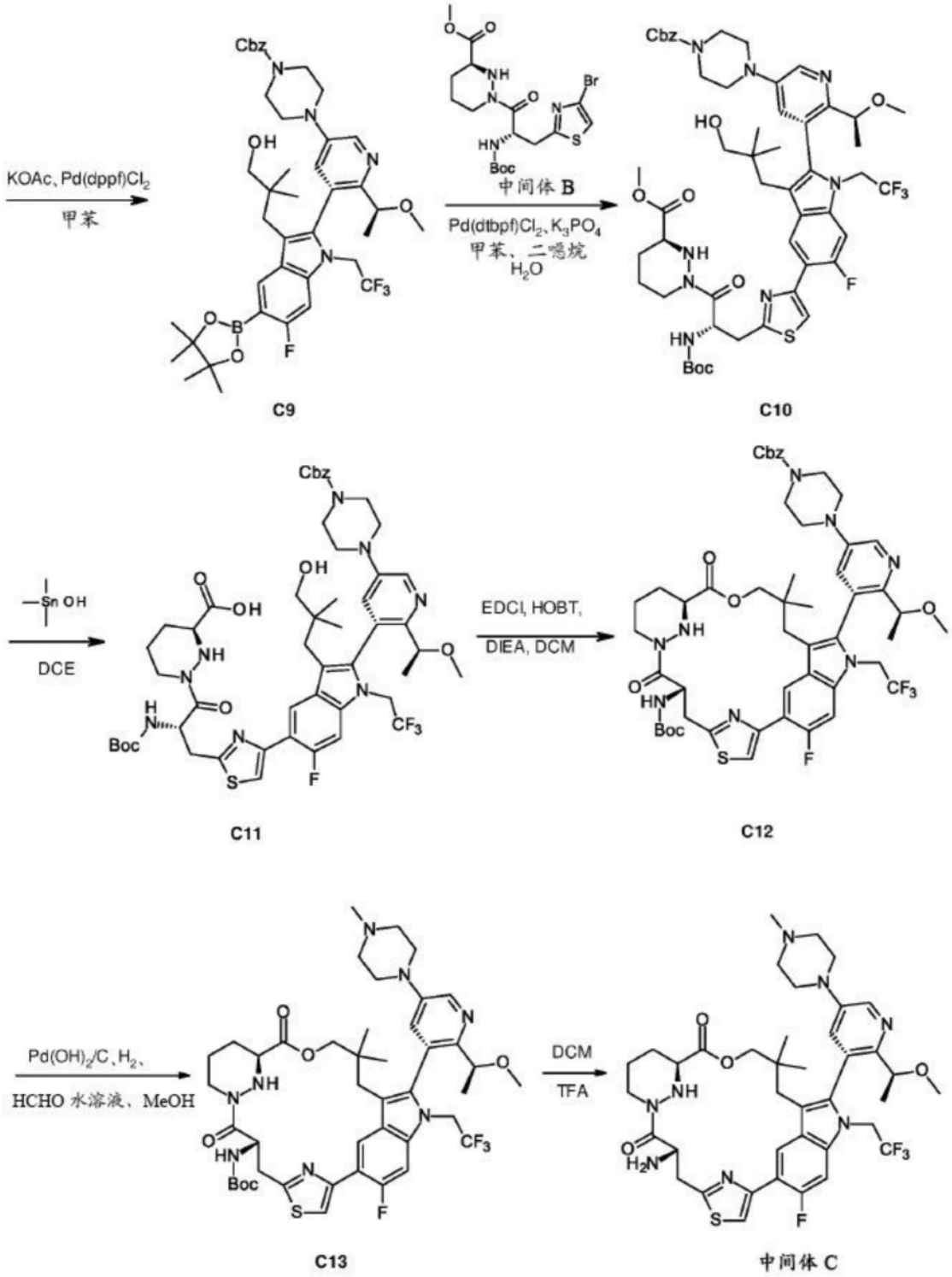
[0325] 

[0326] 根据以下方案制备标题中间体C：

[0327]


Br
F
C2
SnCl4, DCM
TBDPS
O
Cl
C1
C3
LiBH4
THF
C4
I2, AgOTf
THF
C5
Cbz
中间体 A
Pd(dppf)Cl2、K3PO4
甲苯、二噁烷、H2O
C6
CF3CH2OTf, Cs2CO3
DMF
C7
CsF
DMF
C8

[0328]



[0329] 步骤1:1-(5-溴-6-氟-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(化合物C3)的制备

[0330] 在0℃向3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙酰氯(化合物C1,35.0g,116.8mmol)在DCM(400mL)中的混合物中缓慢添加$SnCl_4$溶液(97.2mL,121.5mmol)。在-40℃搅拌0.5小时后,将在DCM(200mL)中的5-溴-6-氟-1H-吲哚(化合物C2,25.0g,116.8mmol)滴加到在-40℃搅拌的混合物中,持续15分钟。反应完成后,用饱和$NaHCO_3$水溶液(800mL)淬灭,并将反应混合物用EtOAc(900mL,两次)萃取。将合并的有机层用盐水

(700mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物用溶液(100mL,石油醚:乙酸乙酯=8:1)研磨并过滤。将滤饼在真空中干燥,以得到呈黄色固体的1-(5-溴-6-氟-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(化合物C3,50.0g)。MS计算值552.1(MH^+);测量值552.1(MH^+)。

[0331] 步骤2:[3-(5-溴-6-氟-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物C4)的制备

[0332] 在0℃向1-(5-溴-6-氟-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(化合物C3,50.0g,90.49mmol)在THF(600mL)中的混合物中滴加$LiBH_4$(48.4mL,193.49mmol,4M,于THF中)。将混合物在氮气气氛下于70℃搅拌24小时。反应完成后,通过在0℃缓慢添加水(600mL)淬灭,并且用EtOAc(600mL,两次)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水(600mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法纯化(在PE中的EtOAc=20%~33%),以得到呈白色固体的[3-(5-溴-6-氟-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物C4,46.0g)。MS计算值538.1(MH^+);测量值538.2(MH^+)。

[0333] 步骤3:[3-(5-溴-6-氟-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物C5)的制备

[0334] 在0℃向[3-(5-溴-6-氟-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物C4,35.4g,65.73mmol)和碘(18.4g,72.3mmol)在THF(400mL)中的混合物中添加三氟甲磺酸银(20.3g,78.88mmol)。将混合物在0℃搅拌10分钟。反应完成后,用饱和Na_2SO_3水溶液(400mL)和EtOAc(400mL)淬灭,并过滤反应混合物。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法纯化(在PE中的EtOAc=0%~2.5%),以得到呈黄色固体的[3-(5-溴-6-氟-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物C5,43.0g)。MS计算值664.0(MH^+);测量值664.1(MH^+)。

[0335] 步骤4:4-[5-[5-溴-3-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1H-吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物C6)的制备

[0336] 向[3-(5-溴-6-氟-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物C5,16.7g,25.13mmol)和4-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(中间体A,16.7g,34.69mmol)在1,4-二噁烷(270mL)/甲苯(90mL)/水(90mL)的混合溶液中的混合物中添加磷酸钾(15.7g,73.92mmol)和Pd(dppf)Cl_2(920mg,1.26mmol)。将混合物在氮气气氛下于70℃搅拌12小时。反应完成后,将混合物过滤并在真空中浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法纯化(在PE中的EtOAc=20%~50%),以得到呈白色固体的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]-6-氟-1H-吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(化合物C6,19.5g)。MS计算值891.3(MH^+);测量值891.3(MH^+)。

[0337] 步骤5:4-[(5M)-5-[5-溴-3-[3-[叔-丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物C7)的制备

[0338] 在0℃向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]-6-氟-1H-吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(化合物C6,14.5g,16.26mmol)和Cs_2CO_3(15.9g,48.77mmol)在DMF(200mL)中的溶液中滴加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(37.7g,162.56mmol),并将混合物在20℃搅拌12小时。反应完成后,添加EtOAc(70mL)和水(100mL)并分离各层。水相用EtOAc(70mL,两次)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL,四次)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过二氧化硅柱色谱法纯化,以得到呈黄色油状物的4-[(5M)-5-[5-溴-3-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物C7,8.0g,峰1,较快洗脱)。MS计算值973.3(MH^+);测量值973.2(MH^+)。

[0339] 步骤6:4-[(5M)-5-[5-溴-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物C8)的制备

[0340] 向4-[(5M)-5-[5-溴-3-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物C7,10.5g,10.78mmol)在DMF(130mL)中的溶液中添加氟化铯(8.2g,53.9mmol)并将混合物在60℃搅拌24小时。反应完成后,添加EtOAc(100mL)和水(100mL)并分离各层。水相用EtOAc(100mL,两次)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL,三次)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过二氧化硅柱色谱法纯化(在PE中的EtOAc=25%~66%),以得到呈黄色固体的4-[(5M)-5-[5-溴-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物C8,6.5g)。MS计算值735.2(MH^+);测量值735.1(MH^+)。

[0341] 步骤7:4-[(5M)-5-[6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物C9)的制备

[0342] 向4-[(5M)-5-[5-溴-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物C8,5.4g)、双(频哪醇合)二硼(2.8g,11.01mmol)和乙酸钾(1.2mL,18.35mmol)在甲苯(70mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(537.1mg,0.73mmol)。将混合物脱气并用氮气气氛吹扫三次,并将混合物在90℃搅拌12小时。反应完成后,将混合物冷却至室温。将反应混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过二氧化硅柱色谱法纯化(在PE中的EtOAc=25%~66%),以得到呈黄色油状物的4-[(5M)-5-[6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物C9,5.2g)。MS计算值783.3(MH^+);测量值783.3(MH^+)。

[0343] 步骤8:(3S)-1-[(2S)-3-[4-[(2M)-2-[5-(4-苄基氧基羰基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)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-甲酸甲酯(化合物C10)的制备

[0344] 在氮气气氛下向(3S)-1-[(2S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酰

基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(中间体B,2.7g,5.69mmol)、4-[(5M)-5-[6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物C9,4.9g,6.32mmol)在甲苯(60mL)/1,4-二噁烷(20mL)/水(20mL)中的混合物中添加K_3PO_4(3.4g,15.81mmol)和Pd(dtbpf)Cl_2(412.2mg,0.63mmol)。将混合物在70℃搅拌12小时。反应完成后,将混合物在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过二氧化硅柱纯化(在PE中的EtOAc=10%~75%),以得到呈棕色固体的(3S)-1-[(2S)-3-[4-[(2M)-2-[5-(4-苄基氧基羰基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)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-甲酸甲酯(化合物C10,3.6g)。MS计算值1053.4(MH^+);测量值1053.3(MH^+)。

[0345] 步骤9:(3S)-1-[(2S)-3-[4-[(2M)-2-[5-(4-苄基氧基羰基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)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(化合物C11)的制备

[0346] 向(3S)-1-[(2S)-3-[4-[(2M)-2-[5-(4-苄基氧基羰基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)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-甲酸甲酯(化合物C10,3.6g,3.42mmol)在DCE(50mL)中的溶液中添加三甲基锡醇(2.4g,13.67mmol)并将混合物在60℃搅拌12小时。反应完成后,添加EtOAc(80mL)和水(60mL)并分离各层。水相用EtOAc(80mL,两次)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到呈棕色固体的(3S)-1-[(2S)-3-[4-[(2M)-2-[5-(4-苄基氧基羰基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)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(化合物C11,4.3g)。MS计算值1039.4(MH^+);测量值1039.2(MH^+)。

[0347] 步骤10:4-[5-[(7S,13S)-7-(叔丁氧基羰基氨基)-24-氟-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-(20M)-20-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物C12)的制备

[0348] 在0℃向(3S)-1-[(2S)-3-[4-[(2M)-2-[5-(4-苄基氧基羰基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)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(化合物C11,4.3g,4.14mmol)在DCM(430mL)中的混合物中添加DIEA(14.4mL,82.76mmol)、EDCI(11.9g,62.07mmol)和1-羟基苯并三唑(1.4g,10.35mmol)。将混合物在15℃搅拌12小时。反应完成后,将混合物在真空中浓缩,然后用水(80mL)稀释,用EtOAc(80mL,两次)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法纯化(在PE中的EtOAc=25%~66%),以得到呈黄色胶状物的4-[5-[(7S,13S)-7-(叔丁氧基羰基氨基)-24-氟-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-(20M)-20-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合

物C12,3.1g)。MS计算值1021.4(MH^+);测量值1021.2(MH^+)。

[0349] 步骤11:N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物C13)的制备

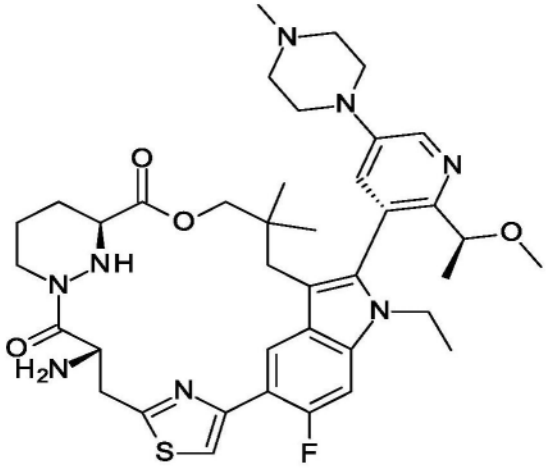
[0350] 向4-[5-[(7S,13S)-7-(叔丁氧基羰基氨基)-24-氟-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-(20M)-20-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物C12,3.1g,3.04mmol)和甲醛水溶液(775.0mg,9.55mmol)在甲醇(150mL)中的混合物中添加活性炭上的$Pd(OH)_2$(2.79g,3.97mmol)。将混合物脱气,并用H_2吹扫三次。将混合物在30℃氢化18小时。反应完全后,将混合物过滤,并在真空中浓缩滤液,以得到呈棕色固体的N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物C13,2.6g)。MS计算值901.3(MH^+);测量值901.3(MH^+)。

[0351] 步骤12:(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体C)的制备

[0352] 向N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物C13,2.6g,2.89mmol)在DCM(18mL)中的混合物中添加TFA(14.0mL,181.72mmol)。将混合物在15℃搅拌0.5小时。反应完成后,将混合物在真空中浓缩,并用饱和$NaHCO_3$(30mL)稀释,并且用EtOAc(30mL,三次)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体C,2.0g),将其直接用于下一步。MS:计算值801.3(MH^+);测量值801.2(MH^+)

[0353] 中间体D

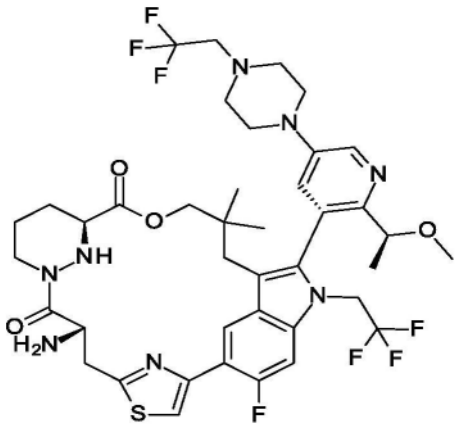
[0354] (7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮

[0355] 

[0356] 类似于中间体C的制备,通过使用碘乙烷代替三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯来制备标题化合物。

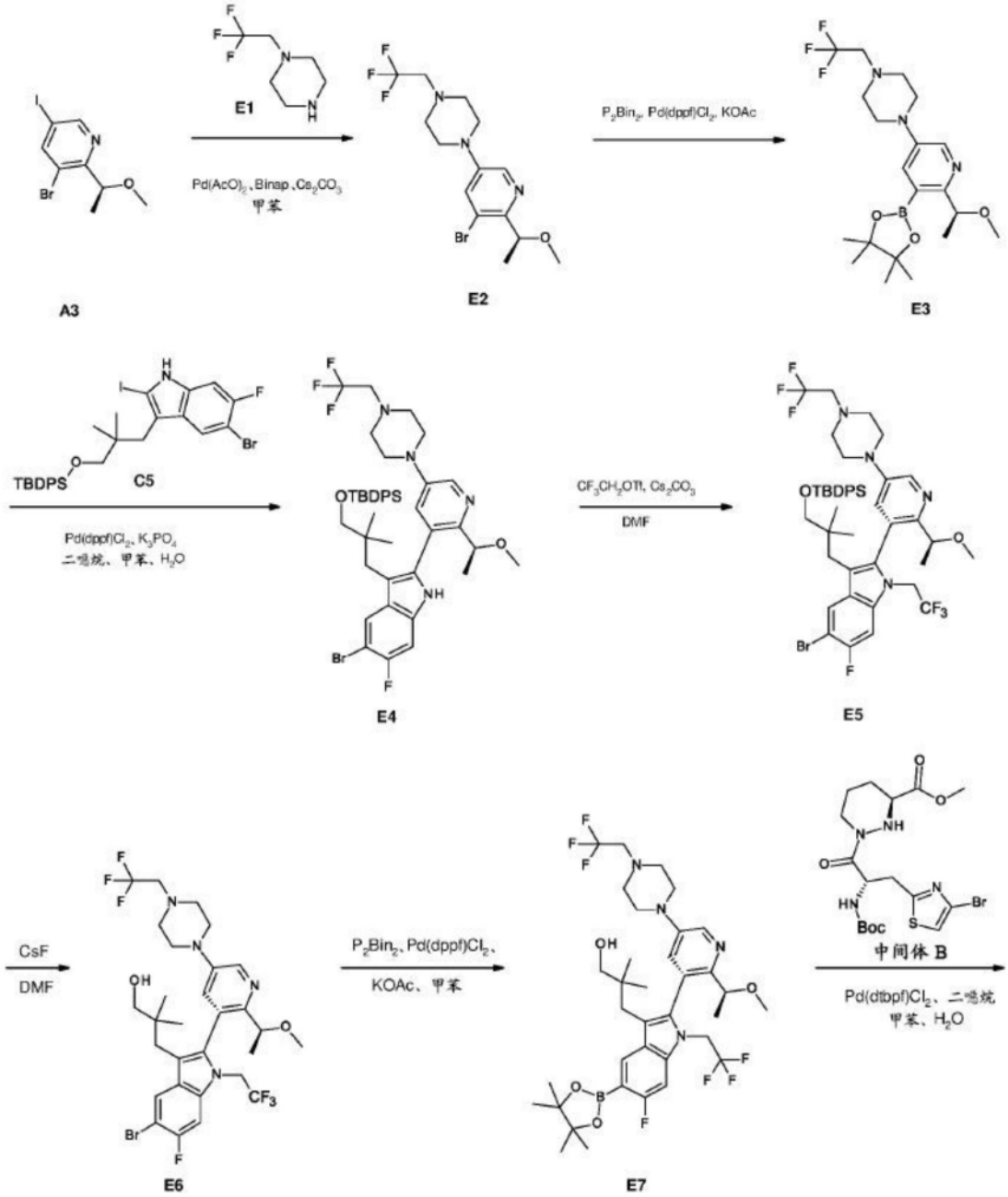
[0357] 中间体E

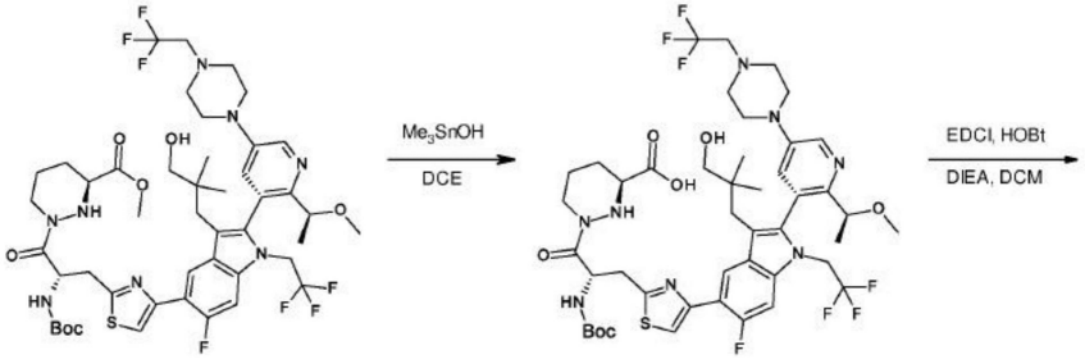
[0358] (7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮

[0359] 

[0360] 根据以下方案制备化合物:

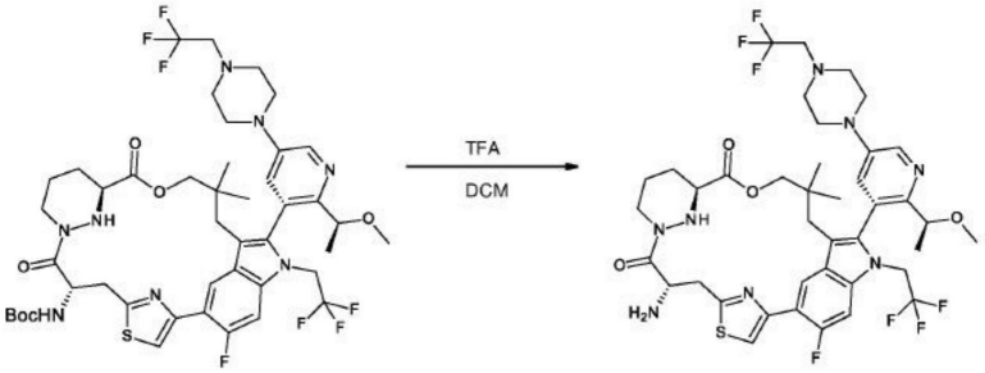
[0361]


E1
Pd(AcO)2、Binap、Cs2CO3
甲苯
P2Bin2、Pd(dppf)Cl2、KOAc
A3
E2
E3
TBDPS
C5
Pd(dppf)Cl2、K3PO4
二噁烷、甲苯、H2O
OTBDPS
E4
CF3CH2OTf、Cs2CO3
DMF
E5
CsF
DMF
E6
P2Bin2、Pd(dppf)Cl2、
KOAc、甲苯
E7
Boc
中间体 B
Pd(dtbpf)Cl2、二噁烷
甲苯、H2O



E8 E9

[0362]



E10 中间体E

[0363] 步骤1:1-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪(化合物E2)的制备。

[0364] 向3-溴-5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(化合物A3,2.03g,5.95mmol)和1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪(化合物E1,1.0g,5.95mmol)在甲苯(15mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(4.85g,14.88mmol)、(R)-binap(92.6mg,0.15mmol)和$Pd(OAc)_2$(66.8mg,0.3mmol)。将反应混合物脱气,并用氮气吹扫3次,并将混合物在氮气气氛下于100℃搅拌12小时。冷却至室温后,将反应混合物过滤,并且在真空中浓缩滤液以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化为呈黄色油状物的1-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪(化合物E2,2.0g)。MS:计算值382.2(MH^+);测量值382.1(MH^+)

[0365] 步骤2:1-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-吡啶基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪(化合物E3)。

[0366] 向1-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪(化合物E2,3.2g,8.37mmol)、双(频哪醇合)二硼(3.19g,12.56mmol)和KOAc(2.1g,20.93mmol)在甲苯(50mL)中的溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$(306.3mg,0.42mmol)。将混合物脱气并用氮气吹扫3次并将混合物在氮气气氛下于90℃搅拌12小时。冷却至室温后,过滤反应混合物,并在真空中浓缩滤液,以得到残余物,将其通过反相柱纯化,以得到呈黄色胶状物的1-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-吡啶基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪(化合物E3,1.9g)。MS计算值430.2(MH^+),测量值348.4($M-C_6H_{10}+H^+$)。

[0367] 步骤3:[3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌

嗪-1-基]-3-吡啶基]-1H-吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物E4)的制备。

[0368] 向1-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-吡啶基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪(化合物E3,1.9g,4.41mmol)、[3-(5-溴-6-氟-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物C5,2.1g,3.15mmol)在1,4-二噁烷(24mL)、水(8mL)和甲苯(8mL)中的溶液中添加K_3PO_4(2.1g,9.5mmol)和Pd(dppf)Cl_2(231mg,0.37mmol)。通过使氮气鼓泡2分钟将混合物脱气,并将反应混合物在70℃搅拌12小时。冷却至室温后,过滤反应混合物。将滤液在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化(PE中的EtOAc:30%-60%),以得到呈黄色胶状物的[3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-1H-吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物E4,960.0mg)。MS:计算值839.3(MH^+);测量值839.3(MH^+)

[0369] 步骤4:[3-[5-溴-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物E5)的制备。

[0370] 在0℃向[3-[5-溴-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-1H-吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物E4,1g,1.14mmol)在DMF(35mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(1.1g,3.44mmol)和三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(2.7g,11.63mmol)。在20℃搅拌15小时后,将反应混合物倒入水(100mL)中,并用EtOAc(50mL,三次)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL,三次)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将其通过柱色谱法纯化(PE中的EtOAc:30%-40%),以得到呈白色固体的[3-[5-溴-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物E5,640.0mg,较快洗脱)。MS计算值921.3(MH^+);测量值921.4(MH^+)。

[0371] 步骤5:3-[5-溴-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物E6)的制备。

[0372] 向[3-[5-溴-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物E5,640.0mg,0.69mmol)在DMF(7mL)中的溶液中添加氟化铯(421.8mg,2.78mmol)。将混合物在60℃搅拌16小时。冷却至室温后,将反应混合物过滤,并将滤液在真空中浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化(PE中的EtOAc:30%-60%),以得到呈黄色油状物的3-[5-溴-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物E6,360.0mg)。MS计算值683.2(MH^+);测量值683.1(MH^+)。

[0373] 步骤6:3-[5-溴-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物E7)的制备。

[0374] 向3-[5-溴-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物E6,360.0mg,0.53mmol)、双(频哪醇合)二硼(200.6mg,0.79mmol)在甲苯(6mL)中的溶液中添加乙酸钾(0.08mL,1.32mmol)和Pd(dppf)Cl_2(40mg,0.1mmol)。通过使氮气鼓泡5分钟将反应混合物脱气,然后在80℃搅拌15小时。冷却至室温后,过滤反应混合物,并且在真空中浓缩滤液以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化(PE中的EtOAc:30%-50%),以得到呈黄色胶状物的3-[5-溴-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物E7,300.0mg)。MS计算值731.4(MH^+);测量值731.4(MH^+)。

[0375] 步骤7:(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(化合物E8)的制备。

[0376] 向3-[5-溴-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物E7,0.3g,0.41mmol)和(3S)-1-[(2S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(中间体B,196.7mg,0.41mmol)在甲苯(3mL)、1,4-二噁烷(1mL)和水(1mL)中的混合物中添加K_3PO_4(221.3mg,1.04mmol)和Pd(dtbpf)Cl_2(27.05mg,0.04mmol)。将混合物在氮气气氛下于70℃搅拌12小时。冷却至室温后,将反应混合物过滤,并且在真空中浓缩滤液以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化(PE中的EtOAc:60%-80%),以得到呈黄色胶状物的(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(化合物E8,200.0mg)。MS计算值1001.4(MH^+);测量值1001.4(MH^+)。

[0377] 步骤8:(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸(化合物E9)的制备。

[0378] 向(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(化合物E8,200.0mg,0.2mmol)在DCE(5mL)中的混合物中添加Me_3SnOH(200.0mg,1.11mmol)。将混合物在60℃搅拌12小时。将反应混合物在真空下浓缩,以得到残余物。向残余物中添加EtOAc(10mL)和水(10mL),并分离各层。水相用EtOAc(15mL,两次)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到呈棕色固体的(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸(化合物E9,188.0mg)。MS计算值987.4(MH^+);测量值987.4(MH^+)。

[0379] 步骤9:N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物E10)的制备。

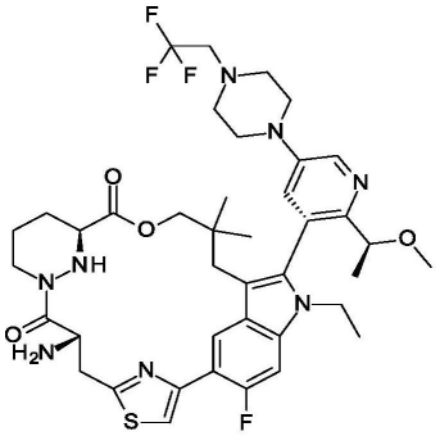
[0380] 在0℃向(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸(化合物E9,188.0mg,0.19mmol)在DCM(20mL)中的混合物中添加DIEA(0.7mL,3.81mmol)、EDCI(550.0mg,2.87mmol)和HOBt(65.0mg,0.48mmol)。在20℃搅拌12小后,将反应混合物倒入水(20mL)中,并用EtOAc(20mL,三次)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将其通过柱色谱法纯化(PE中的EtOAc:50%-70%),以得到呈黄色固体的N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物E10,110.0mg)。MS计算值969.4(MH^+);测量值969.5(MH^+)。

[0381] 步骤10:(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E)的制备。

[0382] 向N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物E10,110.0mg,0.11mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(1.0mL,12.98mmol)。将混合物在20℃搅拌1小时。反应完成后,将反应混合物在真空下浓缩以得到残余物。添加饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL),并且将混合物用EtOAc(15mL,三次)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E,98.0mg)。MS计算值869.4(MH^+);测量值869.2(MH^+)。

[0383] 中间体F

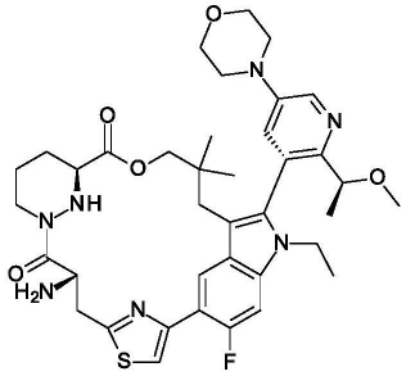
[0384] (7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮

[0385] 

[0386] 类似于中间体E的制备,通过使用碘乙烷代替三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯来制备标题化合物。

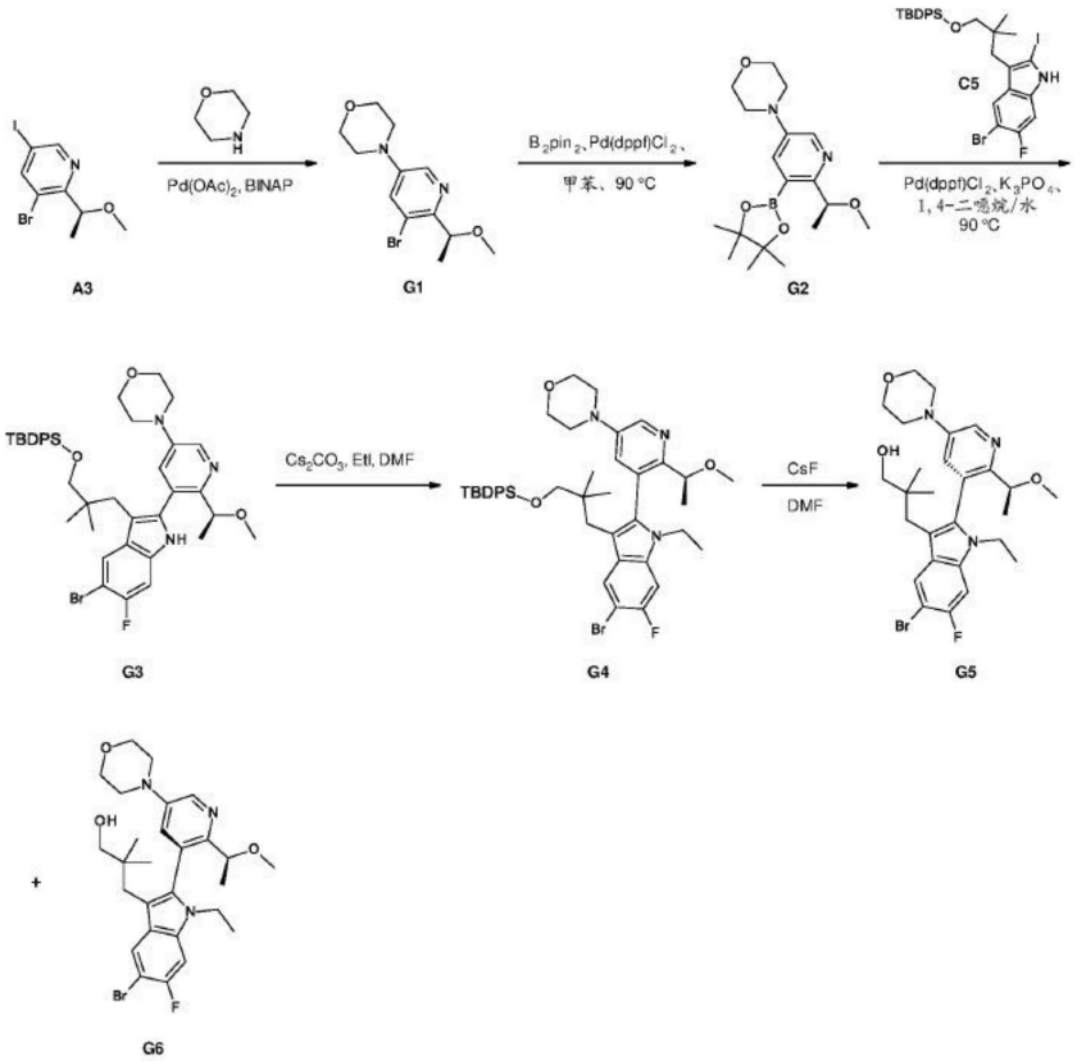
[0387] 中间体G

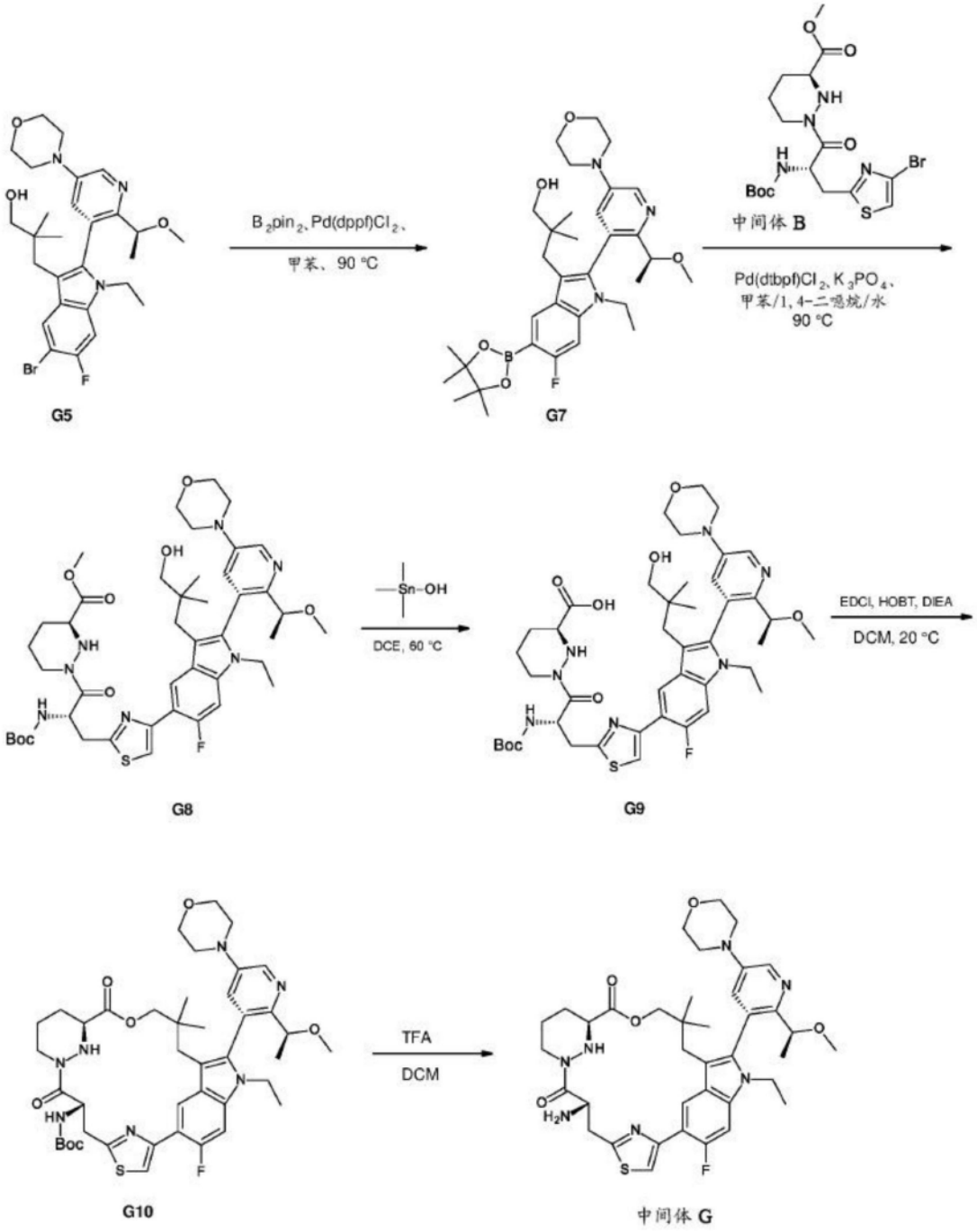
[0388] (7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环-[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮

[0389] 

[0390] 根据以下方案制备化合物:

[0391]


A3
G1
G2
C5
Pd(OAc)2, BINAP
B2pin2、Pd(dppf)Cl2、
甲苯、90 °C
Pd(dppf)Cl2、K3PO4、
1,4-二噁烷/水
90 °C
G3
G4
G5
G6
Cs2CO3, EtI, DMF
CsF
DMF
TBDPS
OH
Br
F
NH

[0392] 

[0393] 步骤1:4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]吗啉(化合物G1)的制备

[0394] 向3-溴-5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(化合物A3,30g,87.73mmol)和吗啉(7.6g,87.73mmol)在甲苯(450mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(57.2g,175.45mmol)、(R)-binap(2.7g,4.39mmol)和$Pd(OAc)_2$(0.98g,4.39mmol)。将反应混合物脱气,并用氮气吹扫3次,并将混合物在氮气气氛下于90℃搅拌12小时。冷却至室温后,将反应混合物过滤,并且在真空中浓缩滤液以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化,以得到呈黄色油状物的4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]吗啉(化合物G1,21g)。MS计算值301.1(MH^+);测量值301.1(MH^+)。

[0395] 步骤2:4-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-吡啶基]吗啉(化合物G2)的制备

[0396] 向4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]吗啉(化合物G1,21g,63.3mmol)、双(频哪醇合)二硼(24.0g,94.63mmol)和KOAc(13.6g,138.79mmol)在甲苯(500mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(4.4g,6.31mmol)。将混合物脱气并用氮气吹扫3次并将混合物在氮气气氛下于90℃搅拌12小时。冷却至室温后,过滤反应混合物,在真空中浓缩滤液,以得到呈黄色胶状物的粗产物4-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-吡啶基]吗啉(化合物G2,45g),将其用于下一步骤。MS计算值349.2(MH^+);测量值349.2(MH^+)。

[0397] 步骤3:[3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-1H-吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物G3)的制备

[0398] 向4-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-吡啶基]吗啉(化合物G2,40.6g,46.65mmol)、[3-(5-溴-6-氟-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物C5,31g,46.65mmol)在1,4-二噁烷(420mL)和水(80mL)中的溶液中添加K_3PO_4(29.7g,2.33mmol)和Pd(dppf)Cl_2(1.7g,0.29mmol)。通过使氮气鼓泡2分钟将混合物脱气,并将反应混合物在90℃搅拌18小时。冷却至室温后,用EA(200mL,三次)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化,以得到呈黄色油状物的[3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-1H-吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物G3,17.2g)。MS计算值758.3(MH^+);测量值758.3(MH^+)。

[0399] 步骤4:[3-[5-溴-1-乙基-6-氟-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物G4)的制备

[0400] 在0℃向[3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-1H-吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物G3,15g,19.77mmol)在DMF(300mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(19.3g,59.3mmol)和碘乙烷(6.16g,39.53mmol)。在20℃搅拌16小时后,将反应混合物倒入水(200mL)中并用EtOAc(200mL,三次)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL,三次)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化,以得到呈黄色油状物的[3-[5-溴-1-乙基-6-氟-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物G4,14.7g)。MS计算值786.3(MH^+);测量值786.4(MH^+)。

[0401] 步骤5:3-[5-溴-1-乙基-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物G5)和3-[5-溴-1-乙基-6-氟-(2P)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物G6)的制备

[0402] 向[3-[5-溴-1-乙基-6-氟-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-甲硅烷(化合物G4,14.7g,18.68mmol)在DMF(160mL)中的溶液中添加氟化铯(14.2g,93.41mmol)。将混合物在60℃搅拌48小时。冷却至室温后,向反应混合物中添加EtOAc(300mL)和水(300mL),并分离各层。将水相用EtOAc(200mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(200mL,四次)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化,以得到呈无色泡沫的3-[5-溴-1-乙

基-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物G5,6g,较快洗脱)和呈无色泡沫的3-[5-溴-1-乙基-6-氟-(2P)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物G6,4.5g,较慢洗脱)。化合物G5:MS计算值548.2(MH^+);测量值548.2(MH^+)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.41(d,J=2.4Hz,1H),7.92(d,J=6.8Hz,1H),7.37-7.33(m,2H),4.58(s,1H),4.05-3.98(m,2H),3.87-3.82(m,5H),3.27-3.23(m,4H),3.15-3.13(m,1H),3.00(s,3H),2.75-2.71(m,1H),2.24-2.22(m,1H),1.42(d,J=6.4Hz,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H),0.76(s,3H),0.76(s,3H)。

[0403] 化合物G5的X射线晶体学分析

[0404] 化合物G5的绝对构型结构通过其单晶的X射线晶体学分析得到证实。(图1)。

[0405] 步骤6:3-[1-乙基-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物G7)的制备

[0406] 向3-[5-溴-1-乙基-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物G5,6g,10.94mmol)、双(频哪醇合)二硼(4.2g,16.41mmol)在甲苯(60mL)中的溶液中添加乙酸钾(2.7g,27.35mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.8g,1.09mmol)。通过使氮气鼓泡5分钟将反应混合物脱气,然后在90℃搅拌15小时。冷却至室温后,过滤反应混合物,并在真空中浓缩滤液,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化,以得到呈无色胶状物的3-[1-乙基-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物G7,4.5g)。MS计算值596.4(MH^+);测量值596.4(MH^+)。

[0407] 步骤7:(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(化合物G8)的制备

[0408] 向3-[1-乙基-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物G7,4.5g,7.56mmol)和(3S)-1-[(2S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(中间体B,3.6g,7.56mmol)在甲苯(45mL)、1,4-二噁烷(15mL)和水(15mL)中的混合物中添加K_3PO_4(4.0g,18.89mmol)和Pd(dtbpf)Cl_2(492.5mg,0.75mmol)。将混合物在氮气气氛下于70℃搅拌12小时。冷却至室温后,将反应混合物过滤,并且在真空中浓缩滤液以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化,以得到呈无色胶状物的(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(化合物G8,3.8g)。MS计算值866.4(MH^+);测量值866.4(MH^+)。

[0409] 步骤8:(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸(化合物G9)的制备

[0410] 向(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-5-基]噻唑-

2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(化合物G8,3.8g,4.39mmol)在DCE(76mL)中的混合物中添加Me_3SnOH(3.2g,17.55mmol)。将混合物在60℃搅拌48小时。将反应混合物在真空下浓缩,以得到残余物。向残余物中添加EtOAc(200mL)和水(100mL),并分离各层。水相用EtOAc(150mL,两次)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到呈棕色固体的(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸(化合物G9,3.7g)。MS计算值852.4(MH^+);测量值852.4(MH^+)。

[0411] 步骤9:N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物G10)的制备

[0412] 在0℃向(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸(化合物G9,2.5g,2.93mmol)在DCM(250mL)中的混合物中添加DIEA(7.58mL,58.68mmol)、EDCI(8.4g,44.01mmol)和HOBt(991.2mg,0.91mmol)。在20℃搅拌12小时后,将反应混合物倒入水(100mL)中并用EtOAc(100mL,三次)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到残余物,将其通过柱色谱法纯化,以得到呈黄色油状物的N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物G10,1.2g)。MS计算值834.4(MH^+);测量值834.4(MH^+)。

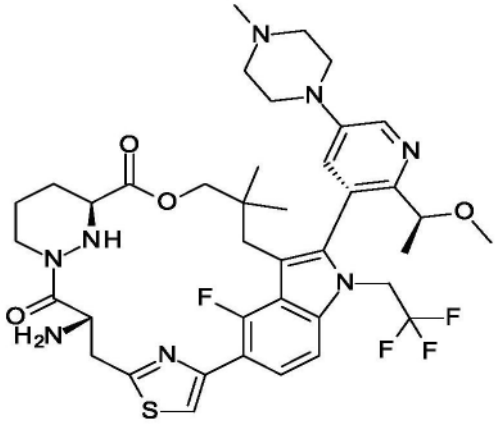
[0413] 步骤10:(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体G)的制备

[0414] 向N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物G10,1.2g,1.44mmol)在DCM(12mL)中的溶液中添加TFA(6.0mL)。将混合物在20℃搅拌3小时。反应完成后,将反应混合物在真空下浓缩,以得到残余物。添加饱和$NaHCO_3$水溶液(60mL),并且将混合物用EtOAc(80mL,三次)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体G,1g)。MS计算值734.3(MH^+);测量值734.3(MH^+)。

[0415] 中间体H

[0416] (7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-

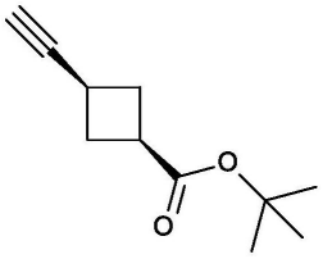
1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮

[0417] 

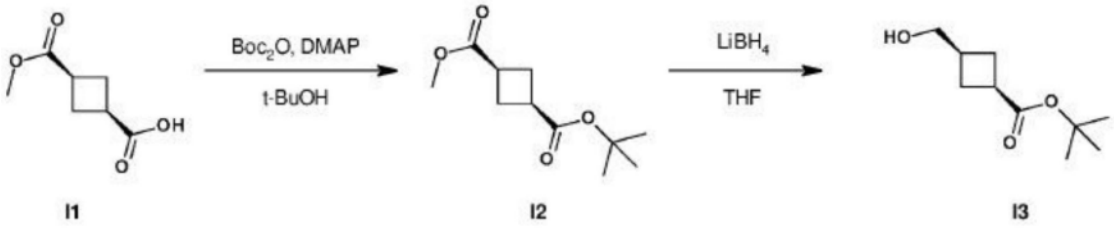
[0418] 类似于中间体C的制备,通过使用5-溴-4-氟-1H-吲哚代替5-溴-6-氟-1H-吲哚(化合物C2)来制备标题化合物。

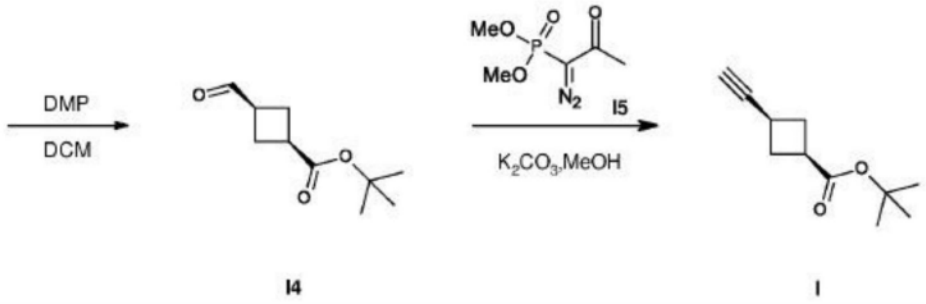
[0419] 中间体I

[0420] 顺式-3-乙炔基环丁烷甲酸叔丁酯

[0421] 

[0422] 根据以下方案制备化合物:



[0423] 

[0424] 步骤1:顺式-环丁烷-1,3-二甲酸0$_1$-叔丁酯0$_3$-甲酯(化合物I2)的制备

[0425] 向顺式-3-甲氧基羰基环丁烷甲酸(化合物I1,25.0g,158.08mmol)和DMAP(38.6g,316.16mmol)在叔丁醇(450mL)中的混合物中滴加于叔丁醇(50mL)中的Boc_2O(37.9g,173.89mmol)。在25℃搅拌0.5小时后,将反应混合物用水(150mL)稀释,用EtOAc(150mL,三

次)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将所得残余物通过二氧化硅柱纯化(在PE中的EtOAc=5%~10%),以得到呈无色液体的顺式-环丁烷-1,3-二甲酸O_1-叔丁酯O_3-甲酯(化合物I2,29.0g)。MS计算值215.1(MH^+);测量值215.1(MH^+)。

[0426] 步骤2:顺式-3-(羟基甲基)-环丁烷甲酸叔丁酯(化合物I3)的制备在氮气气氛下于0℃向顺式-环丁烷-1,3-二甲酸O_1-叔丁酯O_3-甲酯(化合物I2,29.0g,140.02mmol)在THF(290mL)中的混合物中添加硼氢化锂(9.2g,420.05mmol)。在25℃搅拌2小时后,向反应混合物中添加EtOAc(800mL)和水(200mL)并且分离各层。将水相用EtOAc(300mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过二氧化硅柱纯化(在PE中的EtOAc=10%~30%),以得到呈无色液体的顺式-3-(羟基甲基)-环丁烷甲酸叔丁酯(化合物I3,19g)。MS计算值186.1(MH^+);测量值186.1(MH^+)。

[0427] 步骤3:顺式-3-甲酰基环丁烷甲酸叔丁酯(化合物I4)的制备

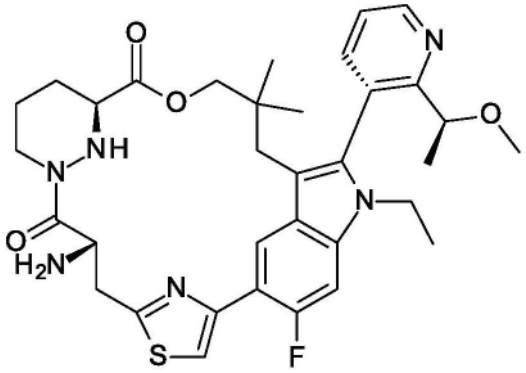
[0428] 在0℃向顺式-3-(羟基甲基)-环丁烷甲酸叔丁酯(化合物I3,19.0g,102.01mmol)在DCM(230mL)中的混合物中添加DMAP(51.9g,122.42mmol)。在25℃搅拌1小时后,过滤反应混合物。将滤液在真空中浓缩并通过二氧化硅柱纯化(在PE中的EtOAc=5%~20%),以得到呈无色油状物的顺式-3-甲酰基环丁烷甲酸叔丁酯(化合物I4,15.0g)。MS计算值184.1(MH^+);测量值184.1(MH^+)。

[0429] 步骤4:顺式-3-乙炔基环丁烷甲酸叔丁酯(中间体I)的制备

[0430] 在0℃向顺式-3-甲酰基环丁烷甲酸叔丁酯(化合物I4,15.0g,81.42mmol)和碳酸钾(22.5g,162.84mmol)在甲醇(200mL)中的混合物中添加(1-重氮基-2-氧代丙基)-膦酸二甲酯(化合物I5,23.5g,122.13mmol)。将混合物在25℃搅拌3小时。将反应混合物在真空中浓缩以除去溶剂并用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL,两次)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到残余物。将所得残余物通过硅胶色谱法纯化,以得到呈无色油状物的顺式-3-乙炔基环丁烷甲酸叔丁酯(中间体I,7g)。MS计算值180.1(MH^+);测量值180.1(MH^+)。

[0431] 中间体J

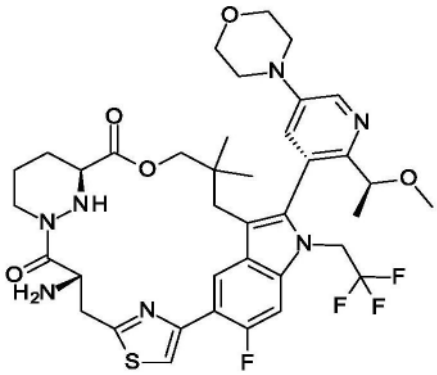
[0432] (7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮

[0433] 

[0434] 类似于中间体G的制备,通过使用3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(化合物A1)代替4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]吗啉(化合物G1)来制备标题化合物。

[0435] 中间体K

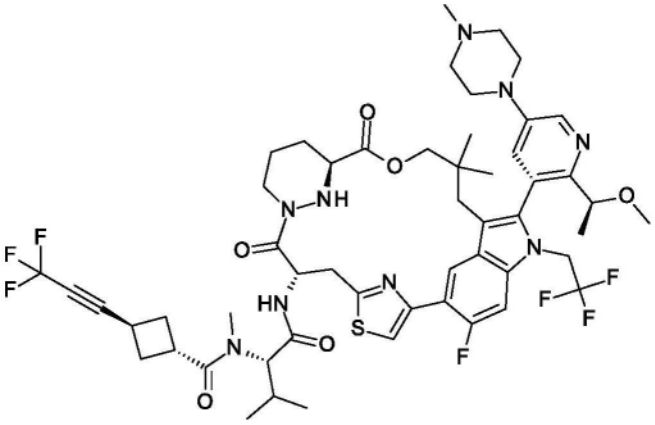
[0436] (7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮

[0437] 

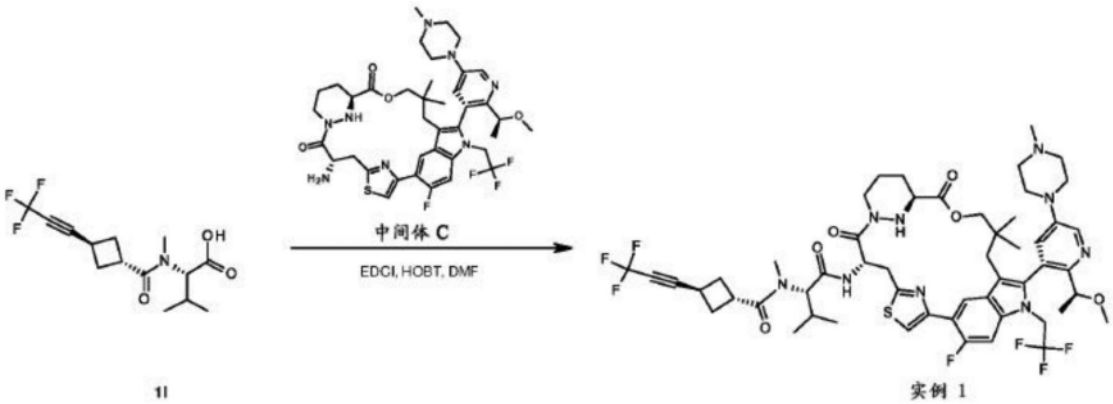
[0438] 类似于中间体G的制备,通过使用三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯代替碘乙烷来制备标题中间体。

[0439] 实例1

[0440] 反式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺

[0441] 

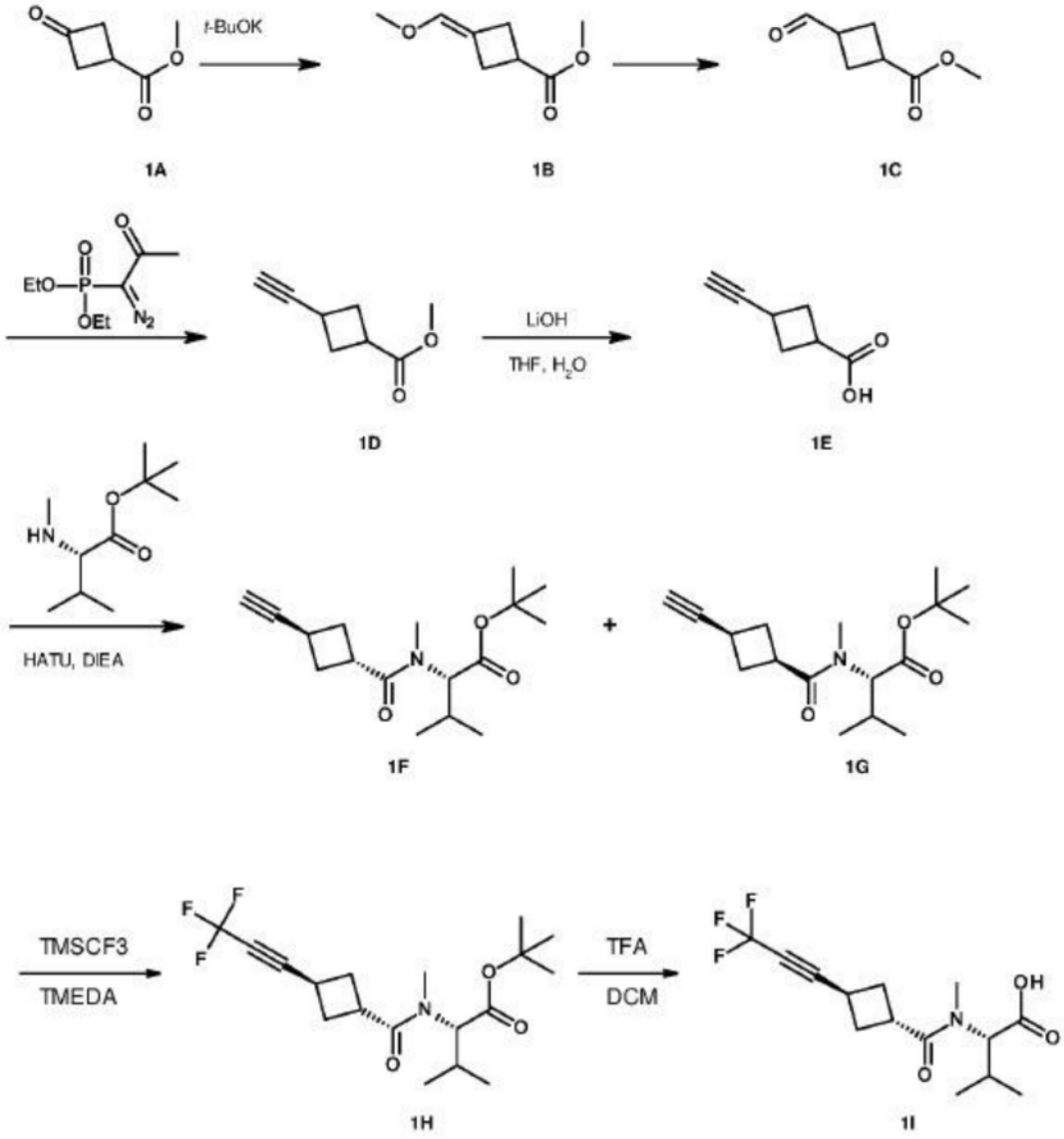
[0442] 根据以下方案制备化合物:

[0443] 

[0444] 步骤1:反式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺的制备

[0445] 在0℃向反式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物1I,70.0mg,0.23mmol)、(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体C,100.0mg,0.12mmol)、EDCI(50.0mg,0.26mmol)和DIEA(0.1mL,0.62mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加HOBT(34.0mg,0.25mmol)。在16℃搅拌1小时后,将反应混合物倒入水(20mL)中,并用EtOAc(20mL,三次)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到残余物。将所得残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺(实例1,34.8mg)。MS计算值1088.5(MH^+);测量值1088.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.68(d,J=7.2Hz,1H),8.50(d,J=3.2Hz,1H),7.69(d,J=2.4Hz,1H),7.54-7.43(m,2H),5.72-5.65(m,1H),5.26-5.10(m,1H),4.82-4.75(m,1H),4.46-4.38(m,1H),4.27-4.18(m,2H),4.12-3.86(m,2H),3.82-3.56(m,5H),3.54-3.41(m,2H),3.37-3.33(m,4H),3.30-3.23(m,2H),3.21-3.06(m,2H),3.02-2.91(m,6H),2.87-2.68(m,3H),2.65-2.16(m,6H),2.05-1.55(m,4H),1.45(d,J=6.0Hz,3H),1.35-1.25(m,1H),1.03-0.94(m,5H),0.91-0.82(m,3H),0.44(s,3H)ppm.

[0446] 根据以下方案制备化合物1I:

[0447] 

[0448] 步骤1:3-(甲氧基亚甲基)环丁烷甲酸甲酯(化合物1B)的制备

[0449] 在0℃向(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻(267.5g,780.46mmol)在THF(1.6L)中的溶液中缓慢添加叔丁醇钾(87.6g,780.46mmol)并温热至20℃。1.5小时后,将3-氧代环丁烷甲酸甲酯(化合物1A,50.0g,390.23mmol)添加至反应混合物中。在70℃搅拌3小时后,将反应混合物在真空下浓缩,以得到残余物。将PE在EtOAc中的混合溶液(10:1,1.1L)添加至残余物中。在20℃搅拌0.5小时后,将悬浮液过滤,并将滤液在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化(PE中的EtOAc:0%-10%),以得到呈黄色油状物的3-(甲氧基亚甲基)环丁烷甲酸甲酯(化合物1B,18.0g)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:5.85-5.79(m,1H),3.70(s,3H),3.60(s,3H),3.29-3.09(m,1H),3.01-2.90(m,2H),2.89-2.71(m,2H)ppm.

[0450] 步骤2:3-甲酰基环丁烷甲酸甲酯(化合物1C)的制备

[0451] 向3-(甲氧基亚甲基)环丁烷甲酸甲酯(化合物1B,26.0g,166.47mmol)在DCM(300mL)和水(30mL)中的溶液中添加TFA(26.0mL)。将反应混合物在20℃搅拌3小时。反应完成后,向反应混合物中添加H_2O(600mL),然后用DCM(100mL,三次)萃取。将有机层用盐水(500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到呈黄色油状物的3-甲酰基环丁烷甲酸甲酯(化合物1C,18.0g,126.63mmol)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:9.84-9.52(m,1H),

3.75-3.63(m,3H),3.32-3.20(m,1H),3.18-3.07(m,1H),2.67-2.38(m,4H)ppm.

[0452] 步骤3:3-乙炔基环丁烷甲酸甲酯(化合物1D)的制备

[0453] 将3-甲酰基环丁烷甲酸甲酯(化合物1C,10.0g,70.35mmol)在甲醇(120mL)中的溶液冷却至0℃,然后向反应混合物中添加二甲基(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(21.0g,109.31mmol)和碳酸钾(20.0g,144.71mmol)。在20℃搅拌3小时后,向反应混合物中添加H_2O(150mL),并且然后用PE(60mL,两次)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化(PE中的EtOAc:0%至25%),以得到呈无色油状物的3-乙炔基环丁烷甲酸甲酯(化合物1D,6.0g)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:3.75-3.62(m,3H),3.42-3.21(m,1H),3.07-2.89(m,1H),2.65-2.33(m,4H),2.23-2.17(m,1H)ppm.

[0454] 步骤4:3-乙炔基环丁烷甲酸(化合物1E)的制备

[0455] 在0℃向3-乙炔基环丁烷甲酸甲酯(化合物1D,6.0g,43.43mmol)在THF(10mL)和水(30mL)中的溶液中添加氢氧化锂(3.6g,86.86mmol),并且然后将溶液在20℃搅拌3小时。反应完成后,将反应混合物在真空下浓缩以除去THF,然后添加H_2O(60mL)并用MTBE(30mL)萃取。弃去MTBE相并用HCl水溶液(1N,60mL)将水相的pH酸化至pH=5,并用EtOAc(60mL,三次)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到呈无色油状物的3-乙炔基环丁烷甲酸(化合物1E,3.8g)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:12.14-9.87(m,1H),3.36-3.15(m,1H),3.10-2.95(m,1H),2.68-2.53(m,2H),2.51-2.35(m,2H),2.22(dd,J=15.2,2.4Hz,1H)ppm.

[0456] 步骤5:反式-(2S)-2-[(3-乙炔基环丁烷羰基)-甲基-氨基]-3-甲基-丁酸叔丁酯(化合物1F)和顺式-(2S)-2-[(3-乙炔基环丁烷羰基)-甲基-氨基]-3-甲基-丁酸叔丁酯(化合物1G)的制备

[0457] 向3-乙炔基环丁烷甲酸(化合物1E,3.8g,30.61mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加DIEA(19.0mL,114.96mmol)、HATU(14.3g,37.48mmol)。在0℃搅拌10分钟后,将(2S)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酸叔丁酯(5.7g,30.44mmol)添加至反应混合物中。将反应混合物在0℃搅拌另外1小时。反应完成后,向反应混合物中添加H_2O(120mL),然后用EtOAc(40mL,三次)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化(PE中的EtOAc:9%-16%)和制备型HPLC(柱:Welch Ultimate XB-CN 250×50×10μm;流动相:己烷-EtOH(0.1% FA);B%:1%-20%,15分钟)纯化,以得到呈黄色油状物的顺式-(2S)-2-[(3-乙炔基环丁烷羰基)-甲基-氨基]-3-甲基-丁酸叔丁酯(化合物1G,较快洗脱,3g)和呈黄色油状物的反式-(2S)-2-[(3-乙炔基环丁烷羰基)-甲基-氨基]-3-甲基-丁酸叔丁酯(化合物1F,较慢洗脱,2g)。

[0458] 顺式-(2S)-2-[(3-乙炔基环丁烷羰基)-甲基-氨基]-3-甲基-丁酸叔丁酯(化合物1G,峰1)。MS计算值294.2(MH^+);测量值294.1(MH^+)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.80(d,J=10.4Hz,0.5H),3.58(d,J=10.8Hz,0.5H),3.27-3.11(m,1H),3.01-2.91(m,1H),2.87(d,J=6.8Hz,3H),2.59-2.40(m,4H),2.25-2.12(m,2H),1.45(s,9H),1.00(dd,J=14.4,6.4Hz,3H),0.84(dd,J=6.8,1.2Hz,3H)ppm.化合物1G的立体化学通过2D-NMR证实。

[0459] 反式-(2S)-2-[(3-乙炔基环丁烷羰基)-甲基-氨基]-3-甲基-丁酸叔丁酯(化合物1F,峰2)。MS计算值294.2(MH^+);测量值294.1(MH^+)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.80(d,J=

10.4Hz,0.5H),3.69-3.46(m,1.5H),3.11-3.01(m,1H),2.88(d,J＝3.2Hz,3H),2.73-2.60(m,2H),2.40-2.27(m,2H),2.25-2.11(m,2H),1.45(d,J＝2.8Hz,9H),1.01(dd,J＝12.0,6.8Hz,3H),0.84(dd,J＝6.8,1.6Hz,3H)ppm.化合物1F的立体化学通过2D-NMR证实。

[0460] 步骤6:反式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸叔丁酯(化合物1H)的制备

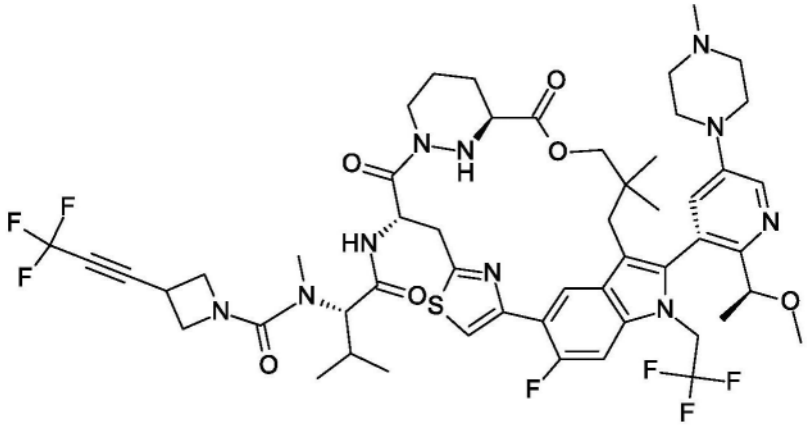
[0461] 将CuI(408.9mg,2.15mmol)、K_2CO_3(593.5mg,4.29mmol)和TMEDA(249.5mg,2.15mmol)在DMF(10mL)中的悬浮液在氩气气氛下于25℃搅拌20分钟。将$TMSCF_3$(407.1mg,2.86mmol)添加至反应中并将反应混合物在氩气气氛下搅拌10分钟。将$TMSCF_3$(407.09mg,2.86mmol)和反式-(2S)-2-[(3-乙炔基环丁烷羰基)-甲基-氨基]-3-甲基-丁酸叔丁酯(化合物1F,420.0mg,1.43mmol)在DMF(10mL)中的溶液添加到反应中。将反应混合物在0℃搅拌30分钟并使其温热至25℃。在25℃搅拌另外12小时后,向反应混合物中添加H_2O(30mL),然后用EtOAc(10mL,三次)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,并经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过反相色谱法和制备型HPLC纯化,以得到呈黄色油状物的反式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸叔丁酯(化合物1H,80.0mg)。MS计算值362.2(MH^+);测量值362.1(MH^+)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝4.80(d,J＝10.0Hz,0.5H),3.62-3.46(m,1.5H),3.28-3.13(m,1H),2.89(d,J＝4.4Hz,3H),2.82-2.67(m,2H),2.48-2.38(m,2H),2.29-2.15(m,1H),1.46(d,J＝2.8Hz,9H),1.05-0.98(m,3H),0.85(d,J＝6.8Hz,3H)ppm.

[0462] 步骤7:反式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物1I)的制备

[0463] 向反式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸叔丁酯(化合物1H,80.0mg,0.22mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(1.0mL),并将混合物在20℃搅拌1小时。反应完成后,将反应混合物在真空下浓缩,以得到呈黄色油状物的反式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物1I,80.0mg),将其直接用于下一步。MS计算值306.0(MH^+);测量值306.0(MH^+)。

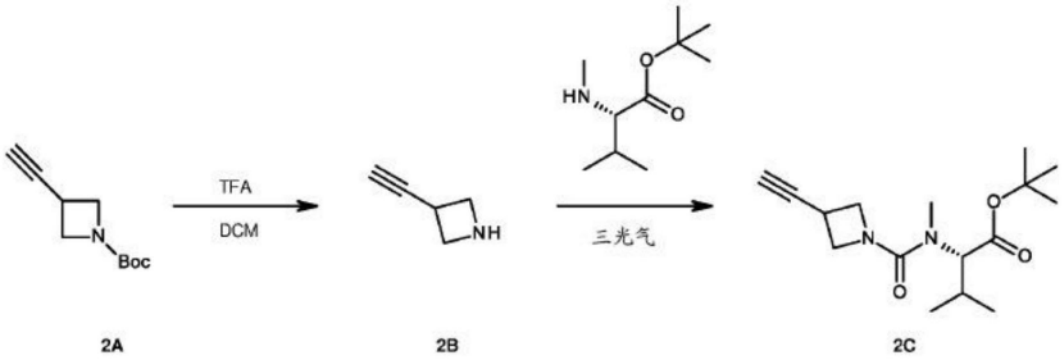
[0464] 实例2

[0465] N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺

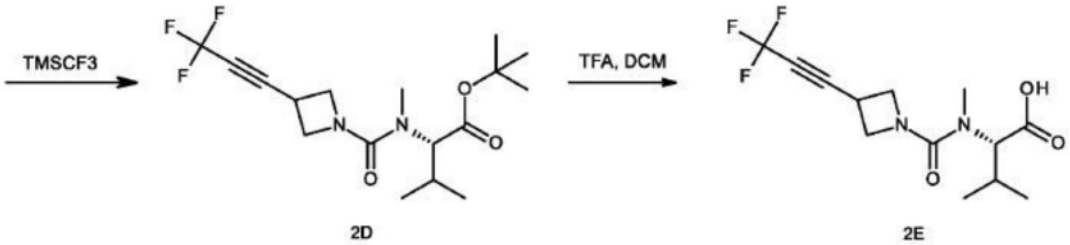
[0466] 

[0467] 类似于实例1的制备,通过使用(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-羰基]氨基]丁酸(化合物2E)代替反式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物1I)来制备标题化合物。获得实例2(78.9mg),其为黄色固体。MS计算值1089.5(MH^+),测量值1089.7(MH^+)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.68(d,J=7.2Hz,1H),8.50(d,J=2.8Hz,1H),7.70(d,J=2.0Hz,1H),7.51(d,J=2.4Hz,1H),7.48(d,J=12.8Hz,1H),5.71(t,J=8.8Hz,1H),5.23-5.13(m,1H),4.47-4.38(m,2H),4.37-4.11(m,6H),4.10-3.93(m,3H),3.81-3.77(m,1H),3.76-3.59(m,4H),3.47(d,J=14.8Hz,1H),3.35(s,3H),3.29-3.23(m,2H),3.19-3.10(m,2H),2.99(s,3H),2.87(s,3H),2.84-2.79(m,1H),2.57(d,J=14.4Hz,1H),2.25-2.16(m,2H),2.01-1.92(m,1H),1.87-1.77(m,1H),1.70-1.58(m,1H),1.45(d,J=6.0Hz,3H),1.39-1.25(m,1H),1.00-0.85(m,10H),0.44(s,3H)ppm.

[0468] 根据以下方案制备化合物2E:



[0469]



[0470] 步骤1:3-乙炔基氮杂环丁烷(化合物2B)的制备

[0471] 向3-乙炔基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物2A,3.5g,19.31mmol)在DCM(36mL)中的溶液中添加TFA(17.7g,155.76mmol)。将反应混合物在20℃搅拌1小时。反应完成后,将反应混合物蒸发,与DCM(20mL)共蒸发三次,以得到呈黄色油状物的3-乙炔基氮杂环丁烷(化合物2B,3.5g,粗品,TFA盐),将其直接用于下一步而不经纯化。

[0472] 步骤2:(2S)-2-[(3-乙炔基氮杂环丁烷-1-羰基)-甲基-氨基]-3-甲基-丁酸叔丁酯(化合物2C)的制备

[0473] 向(2S)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酸叔丁酯(3.7g,19.76mmol)在DCM(50mL)中的混合物中添加DIEA(8.5mL,48.8mmol)和三光气(2.1g,7.08mmol)。在0℃搅拌10分钟后,将3-乙炔基氮杂环丁烷;2,2,2-三氟乙酸(化合物2B,3.5g,17.94mmol)和DIEA(13.0mL,74.64mmol)在DCM(50mL)中的混合物添加到反应中。将所得混合物在20℃搅拌另外1小时。反应完成后,向反应混合物中添加饱和$NaHCO_3$水溶液(500mL),并且然后用EtOAc(100mL,两次)萃取。将合并的有机层用盐水(600mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化(PE中的EtOAc:11%-25%),以得到呈黄色油状物的(2S)-2-[(3-乙炔基氮杂环丁烷-1-羰基)-甲基-氨基]-3-甲基-丁酸叔丁酯(化合物2C,3.2g)。MS计算值239.2($M-C_4H_9+H^+$),测量值239.0($M-C_4H_9+H^+$)。

[0474] Step3:(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-羰基]氨基]丁酸叔丁酯(化合物2D)的制备

[0475] 将CuI(1.5g,8.15mmol)、碳酸钾(2.3g,16.34mmol)和TMEDA(947.3mg,8.15mmol)在DMF(30mL)中的混合物在氩气气氛下于20℃搅拌20分钟。将$TMSCF_3$(1.5g,10.87mmol)添加至反应混合物中,并且然后在20℃搅拌20分钟。将(2S)-2-[(3-乙炔基氮杂环丁烷-1-羰基)-甲基-氨基]-3-甲基-丁酸叔丁酯(化合物2C,1.6g,5.43mmol)和$TMSCF_3$(1.5g,10.87mmol)在DMF(30mL)中的混合物添加至反应混合物中。在氩气气氛下于20℃搅拌另外12小时后,向反应混合物中添加H_2O(100mL),然后用EtOAc(30mL,三次)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化(PE中的EtOAc:11%至25%),并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物再次通过反相HPLC纯化,以得到呈黄色油状物的(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-羰基]氨基]丁酸叔丁酯(化合物2D,600.0mg)。MS计算值307.2($M-C_4H_9+H^+$),测量值307.1($M-C_4H_9+H^+$)。

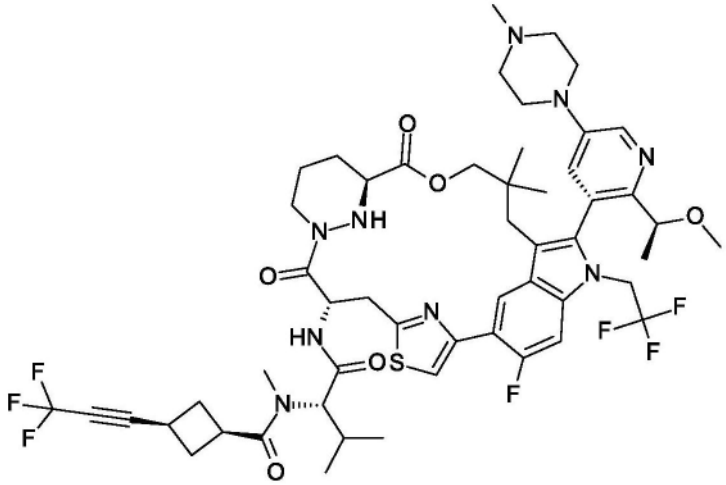
[0476] 步骤4:(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-羰基]氨基]丁酸(化合物2E)的制备

[0477] 向(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-羰基]氨基]丁酸叔丁酯(化合物2D,300.0mg,0.83mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(2.6g,23.36mmol)。将反应混合物在20℃搅拌1h。反应完成后,将反应混合物在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物与DCM(6mL,三次)共蒸发,以得到呈黄色油状物的(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-羰基]氨基]丁酸(化合物2E,250.0mg),将其直接用于下一步而不经纯化。MS计算值307.1(MH^+);测量值307.0(MH^+)。

[0478] 实例3

[0479] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧

杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺

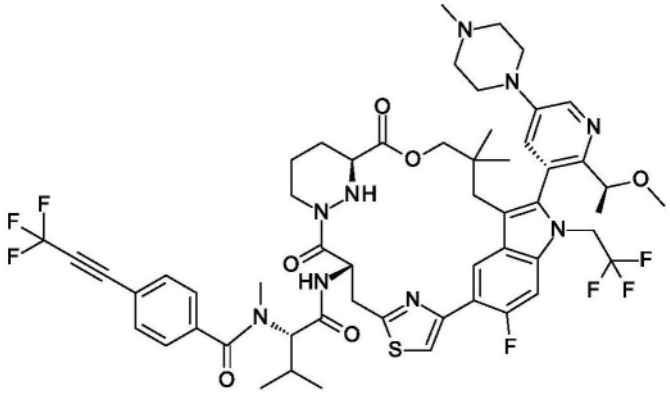
[0480] 

[0481] 类似于实例1的制备,通过使用顺式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物3B)代替反式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物1I)来制备标题化合物。获得实例3(202.7mg),其为黄色固体。MS计算值1088.5(MH$^+$);测量值1088.5(MH$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d$_4$)δ=8.68(d,J=7.6Hz,1H),8.50(d,J=2.8Hz 1H),8.67(d,J=2.4Hz 1H),7.52-7.43(m,2H),5.74-5.61(m,1H),5.21-5.12(m,1H),4.94-4.86(m,2H),4.83-4.81(m,1H),4.78(d,J=11.2Hz,1H),4.46-4.39(m,1H),4.26-4.19(m,2H),4.11-3.90(m,2H),3.84-3.64(m,4H),3.62-3.43(m,4H),3.38-3.33(m,4H),3.18-3.08(m,2H),3.00(s,3H),2.98-2.93(m,3H),2.84-2.75(m,1H),2.74-2.63(m,2H),2.61-2.44(m,3H),2.27-2.16(m,2H),2.01-1.93(m,1H),1.86-1.76(m,1H),1.70-1.59(m,1H),1.45(d,J=6.0Hz,3H),1.10-1.00(m,1H),1.00-0.95(m,5H),0.90-0.83(m,3H),0.44(s,3H)ppm.

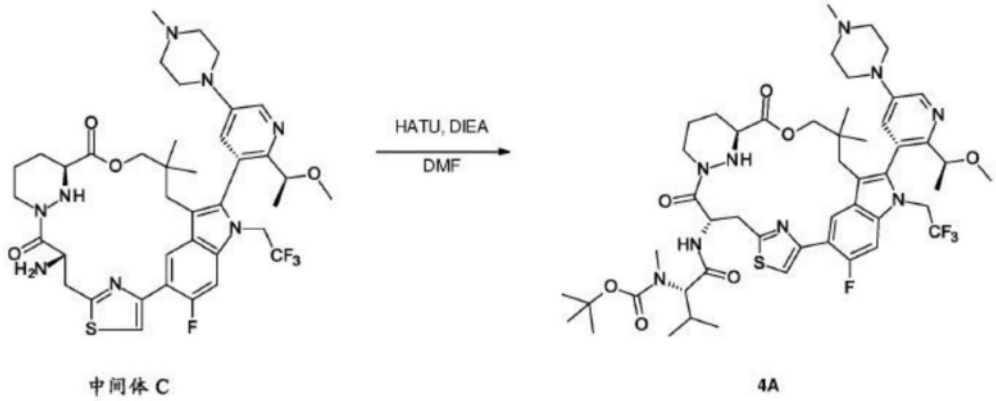
[0482] 类似于化合物1I的制备,通过使用顺式-(2S)-2-[(3-乙炔基环丁烷羰基)-甲基-氨基]-3-甲基-丁酸叔丁酯(化合物1G)代替反式-(2S)-2-[(3-乙炔基环丁烷羰基)-甲基-氨基]-3-甲基-丁酸叔丁酯(化合物1F)来制备化合物3B。

[0483] 实例4

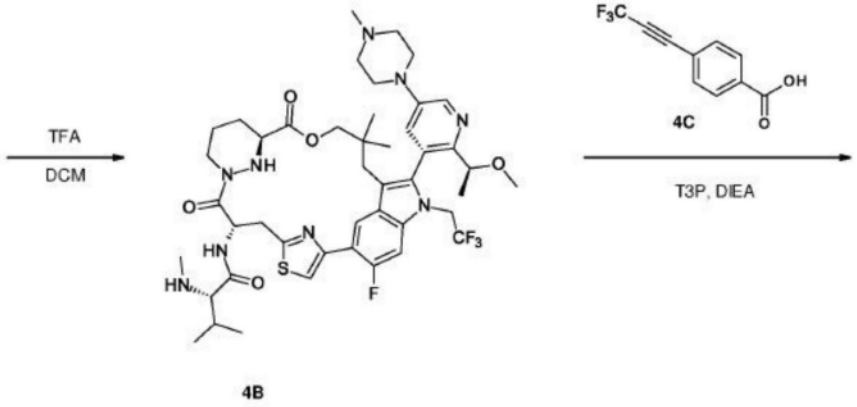
[0484] N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酰胺

[0485] 

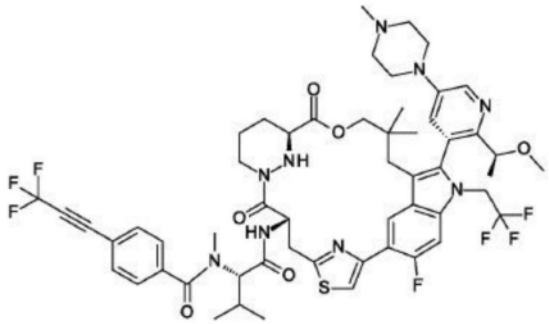
[0486] 根据以下方案制备化合物：



中间体 C 4A

[0487] 

4B



实例 4

[0488] 步骤1:N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-

氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(化合物4A)的制备

[0489] 向BOC-N-ME-VAL-OH(93.8mg,0.41mmol)和DIEA(0.2mL,0.94mmol)在DMF(1mL)中的混合物中添加HATU(154.3mg,0.41mmol)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体C,250.0mg,0.31mmol)。在15℃搅拌1小时后,将反应混合物通过反相色谱法纯化,以得到呈黄色固体的N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(化合物4A,300.0mg)。MS计算值1014.4(MH^+);测量值1014.3(MH^+)。

[0490] 步骤2:(2S)-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰胺(化合物4B)的制备

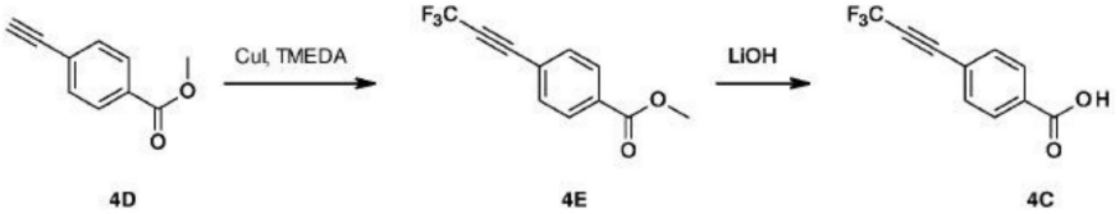
[0491] 向N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(化合物4A,300.0mg,0.3mmol)在DCM(6mL)中的混合物中添加TFA(4.0mL)。在15℃搅拌0.5小时后,将反应混合物在真空中浓缩以得到残余物。将所得残余物用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)稀释,用EtOAc(20mL,三次)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色油状物的(2S)-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰胺(化合物4B,270.0mg),将其直接用于下一步。MS计算值914.4(MH^+);测量值914.3(MH^+)。

[0492] 步骤3:N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酰胺(实例4)的制备

[0493] 向(2S)-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰胺(化合物4B,210mg,0.23mmol)和4-(3,

3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸(化合物4C,49.2mg,0.23mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加DIEA(0.1mL,0.38mmol)和T_3P(146.2mg,0.23mmol)。在20℃搅拌0.5小时后,将反应混合物添加到水(40mL)中,并用EtOAc(30mL,三次)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL,三次)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以得到残余物,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酰胺(实例4,9.8mg)。MS计算值1110.4(MH^+);测量值1110.6(MH^+)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.69(d,J=9.2Hz,1H),8.47-8.43(m,1H),7.79(d,J=8.4Hz,2H),7.73-7.69(m,1H),7.58(d,J=8.0Hz,2H),7.49-7.44(m,1H),7.39-7.33(m,1H),5.78-5.71(m,1H),5.19-5.10(m,1H),4.60-4.41(m,1H),4.32-4.15(m,2H),3.80-3.70(m,1H),3.53-3.40(m,5H),3.23-3.08(m,4H),2.97(s,3H),2.95-2.90(m,3H),2.84-2.71(m,2H),2.62-2.52(m,4H),2.46-2.14(m,3H),2.08-1.53(m,4H),1.43(d,J=6.0Hz,3H),1.29(s,3H),1.06(t,J=6.4Hz,5H),0.97(s,3H),0.48-0.41(m,3H)ppm.

[0494] 根据以下方案制备化合物4B:

[0495] 

[0496] 步骤1:4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸甲酯(化合物8B)的制备

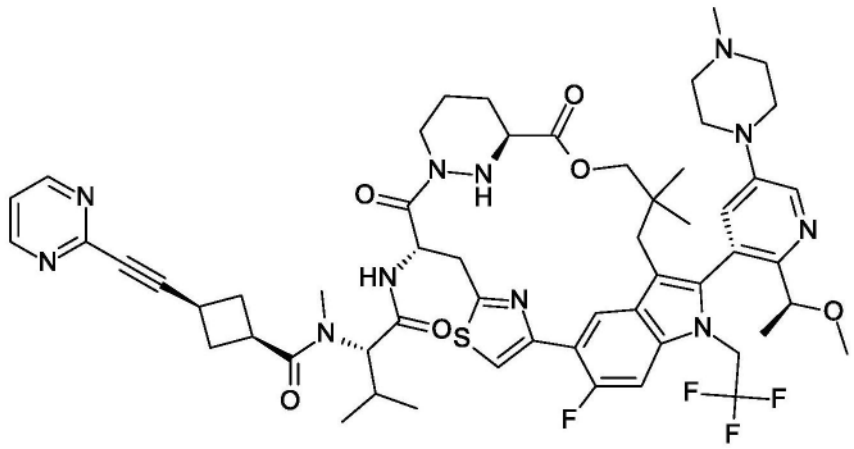
[0497] 将碘化亚铜(I)(1.8g,9.37mmol)、碳酸钾(2.6g,18.77mmol)、TMEDA(1.1g,9.37mmol)在DMF(10mL)中的悬浮液在氩气气氛下于20℃搅拌。搅拌20分钟后,向反应混合物中添加$TMSCF_3$(1.8g,12.49mmol)。将4-乙炔基苯甲酸甲酯(化合物4D,1.0g,6.24mmol)和$TMSCF_3$(1.8g,12.49mmol)在DMF(10mL)中的混合物缓慢添加至反应混合物中,并且然后将其在氩气气氛下于20℃搅拌另外12小时。反应完成后,向反应混合物中添加H_2O(200mL),并用EtOAc(80mL,三次)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到残余物。将所得残余物通过柱色谱法纯化(SiO_2,PE中的EtOAc:0%-95%),以得到呈无色固体的4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸甲酯(化合物4D,233.0mg)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.08(d,J=8.4Hz,2H),7.64(d,J=8.4Hz,2H),3.95(s,3H)ppm.

[0498] 步骤2:4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸(化合物4C)的制备

[0499] 向4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸甲酯(化合物4D,180.0mg,0.79mmol)在THF(1mL)、水(1mL)中的溶液中添加氢氧化锂单水合物(69.5mg,1.66mmol)。在20℃,将该混合物搅拌1小时。反应完成后,用1MHCl水溶液将反应混合物的pH调节至6,并用EtOAc(10mL,三次)萃取。将合并的有机层在真空下浓缩,以得到呈白色固体的4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸(化合物4C,168.0mg),将其直接用于下一步。

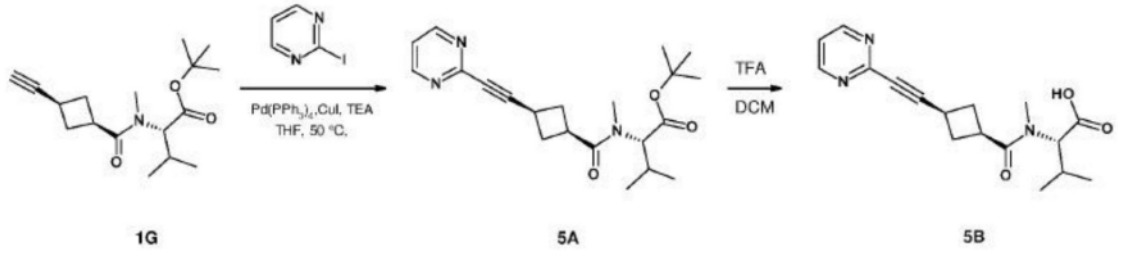
[0500] 实例5

[0501] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(2-嘧啶-2-基乙炔基)环丁烷甲酰胺

[0502] 

[0503] 类似于实例1的制备,通过使用(2S)-3-甲基-2-[甲基-[顺式-3-(2-嘧啶-2-基乙炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物5B)代替反式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物1I)来制备标题化合物。获得实例4(1.3mg),其为黄色固体。MS计算值1098.5(MH^+);测量值1098.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.74-8.64(m,2H),8.52(d,J=2.8Hz,1H),7.72-7.61(m,1H),7.55-7.46(m,1H),7.25-7.20(m,1H),7.18-7.09(m,2H),5.74-5.62(m,1H),5.13-4.88(m,1H),4.79-4.68(m,1H),4.63-4.41(m,2H),4.35-4.16(m,2H),4.13-3.93(m,1H),3.89-3.77(m,2H),3.77-3.69(m,2H),3.66-3.53(m,3H),3.52-3.46(m,1H),3.39-3.33(m,3H),3.32-3.21(m,2H),3.20-3.07(m,3H),2.92-2.87(m,3H),2.87-2.82(m,2H),2.80(s,1H),2.73-2.61(m,3H),2.43-2.37(m,1H),2.36-2.29(m,1H),2.26-2.20(m,1H),2.14(br s,1H),2.05-2.00(m,1H),1.98-1.89(m,4H),1.60-1.57(m,1H),1.49-1.45(m,3H),1.38-1.35(m,1H),1.28-1.25(m,3H),1.17(br dd,J=6.9,19.4Hz,2H),1.06(br d,J=6.5Hz,2H),1.11-0.76(m,5H)ppm.

[0504] 根据以下方案制备化合物5B:

[0505] 

1G 5A 5B

[0506] 步骤1:(2S)-3-甲基-2-[甲基-[顺式3-(2-嘧啶-2-基乙炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸叔丁酯(化合物5A)的制备

[0507] 向顺式-(2S)-2-[(3-乙炔基环丁烷羰基)-甲基-氨基]-3-甲基-丁酸叔丁酯(化合物1G,100.0mg,0.34mmol)在THF(1mL)中的溶液中添加三乙胺(0.2mL,1.02mmol)、2-碘嘧啶(70.2mg,0.34mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(39.4mg,0.03mmol)和CuI(6.5mg,0.03mmol)。将反应混合物脱气并用氮气吹扫三次并在50℃搅拌1小时。反应完成后,向反应混合物中添加

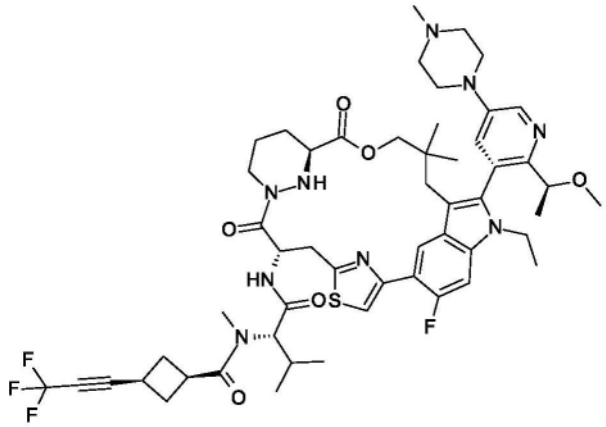
H_2O(60mL),然后用EtOAc(40mL,两次)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈黄色油状物的(2S)-3-甲基-2-[甲基-[顺式3-(2-嘧啶-2-基乙炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸叔丁酯(化合物5A,60mg)。MS计算值372(MH^+),测量值372(MH^+)。

[0508] 步骤2:(2S)-3-甲基-2-[甲基-[顺式-3-(2-嘧啶-2-基乙炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物5B)的制备

[0509] 向(2S)-3-甲基-2-[甲基-[顺式3-(2-嘧啶-2-基乙炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸叔丁酯(化合物5A,60.0mg,0.16mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(0.2mL)。在20℃搅拌1小时后,将反应混合物在真空中浓缩,以得到(2S)-3-甲基-2-[甲基-[顺式-3-(2-嘧啶-2-基乙炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物5B,50mg)。将粗品用于下一步。MS计算值316(MH^+),测量值316(MH^+)。

[0510] 实例6

[0511] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺

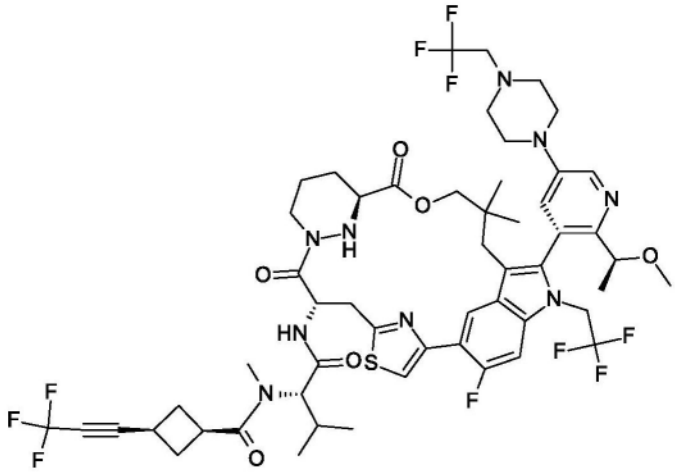
[0512] 

[0513] 类似于实例1的制备,通过使用顺式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物3B)和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)代替反式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物1I)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体C)来制备标题化合物。获得实例6(32.2mg),其为黄色固体。MS计算值1034.5(MH^+);测量值1034.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.66(d,J=7.6Hz,1H),8.48(d,J=2.8Hz,1H),7.62(d,J=2.4Hz,1H),7.52(d,J=2.8Hz,1H),7.33(d,J=12.8Hz,1H),5.78-5.67(m,1H),4.78-4.74(m,2H),4.48-4.36(m,1H),4.33-4.26(m,1H),4.24-3.96(m,4H),3.81-3.64(m,3H),3.56-3.42(m,3H),3.34(s,4H),3.29-3.24(m,3H),3.12-2.89(m,8H),2.89-2.80(m,1H),2.80-2.31(m,6H),2.31-2.12

(m,2H),1.98-1.87(m,1H),1.87-1.75(m,1H),1.75-1.54(m,1H),1.43(d,J＝6.0Hz,3H),1.08-0.88(m,9H),0.85(d,J＝6.4Hz,3H),0.58-0.41(m,3H)ppm.

[0514] 实例7

[0515] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺

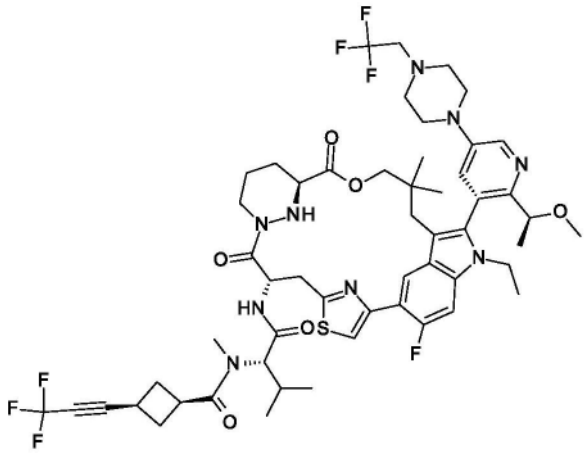
[0516] 

[0517] 类似于实例1的制备,通过使用顺式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物3B)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E)代替反式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物1I)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体C)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例7(30.8mg)。MS计算值1156.5(MH^+);测量值1157.1(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝8.71(d,J＝7.6Hz,1H),8.41(d,J＝2.8Hz,1H),7.67(d,J＝2.4Hz,1H),7.58(s,1H),7.47(d,J＝12.4Hz,1H),5.70(t,J＝8.8Hz,1H),5.24-5.06(m,2H),4.80-4.74(m,2H),4.48-4.35(m,1H),4.30-4.15(m,2H),3.80-3.69(m,2H),3.62-3.47(m,2H),3.47-3.39(m,5H),3.38-3.35(m,3H),3.22-3.11(m,3H),2.98-2.82(m,8H),2.72-2.60(m,3H),2.51-2.46(m,1H),2.28-2.16(m,2H),2.01-1.91(m,1H),1.89-1.74(m,1H),1.69-1.58(m,1H),1.46(d,J＝6.0Hz,3H),1.10-1.01(m,1H),1.01-0.83(m,9H),0.49(s,3H)ppm.

[0518] 实例8

[0519] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),

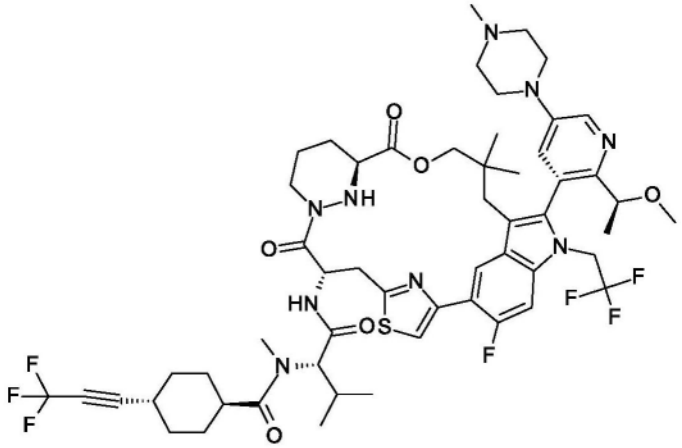
19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺

[0520] 

[0521] 类似于实例1的制备,通过使用顺式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物3B)和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体F)代替反式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物1I)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体C)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例8(23.3mg)。MS计算值1102.5(MH^+);测量值1102.7(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.65(d,J=7.2Hz,1H),8.40(d,J=2.8Hz,1H),7.61(d,J=2.4Hz,1H),7.33-7.27(m,2H),5.90-5.68(m,1H),4.89(s,1H),4.83-4.82(m,1H),4.77(d,J=11.2Hz,1H),4.47-4.37(m,1H),4.26-4.12(m,4H),3.82-3.42(m,5H),3.36-3.33(m,4H),3.27(s,1H),3.17-3.11(m,2H),3.02(d,J=14.4Hz,1H),2.97-2.91(m,3H),2.90-2.81(m,5H),2.74-2.60(m,3H),2.60-2.36(m,2H),2.29-2.12(m,2H),1.99-1.91(m,1H),1.88-1.75(m,1H),1.69-1.57(m,1H),1.42(d,J=6.0Hz,3H),1.17-0.88(m,10H),0.85(d,J=6.4Hz,3H),0.50(s,3H)ppm.

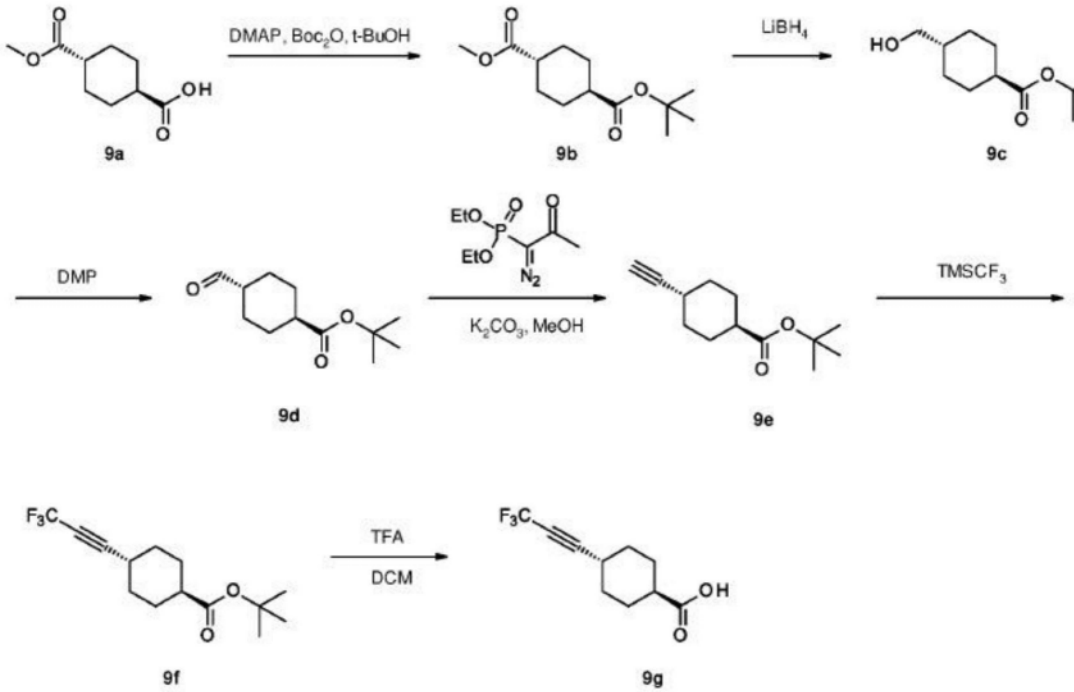
[0522] 实例9

[0523] 反式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环已烷甲酰胺

[0524] 

[0525] 类似于实例4的制备,通过使用反式4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环己烷甲酸(化合物9g)代替4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸(化合物4C)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例9(30.8mg)。MS计算值1116.5(MH^+);测量值1116.7(MH^+)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.68(d,J=7.2Hz,1H),8.53-8.48(m,1H),7.70(d,J=2.4Hz,1H),7.51-7.45(m,2H),5.68(t,J=8.4Hz,1H),5.21-5.14(m,1H),4.80(d,J=10.8Hz,1H),4.46-4.37(m,1H),4.25-4.18(m,2H),4.15-3.87(m,2H),3.81-3.76(m,1H),3.73-3.64(m,2H),3.45(d,J=14.8Hz,1H),3.35(s,3H),3.27-3.23(m,1H),3.16(s,1H),3.09(s,3H),3.00(s,3H),2.88-2.76(m,2H),2.61-2.53(m,2H),2.26-1.84(m,12H),1.66-1.56(m,4H),1.50-1.43(m,6H),1.02-0.83(m,9H),0.44(s,3H)ppm.

[0526] 根据以下方案制备化合物9g:

[0527] 

[0528] 步骤1:反式环己烷-1,4-二甲酸4-叔丁酯1-甲酯(化合物9b)的制备

[0529] 向反式4-甲氧基羰基环己烷甲酸(化合物9a,5.0g,26.85mmol)在叔丁醇(100mL)中的溶液中添加4-二甲基氨基吡啶(6.6g,53.7mmol),然后将二碳酸二-叔丁酯(6.5g,29.54mmol)在20℃缓慢添加至反应混合物中。将反应混合物在20℃搅拌2小时。反应完成

后,向反应混合物中添加H_2O(500mL),并用EtOAc(80mL,三次)萃取。将合并的有机层用盐水(400mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化(PE中的EtOAc:0%-10%),以得到呈白色固体的反式环己烷-1,4-二甲酸4-叔丁酯1-甲酯(化合物9b,6.5g)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=3.67(s,3H),2.32-2.23(m,1H),2.21-2.12(m,1H),2.05-1.96(m,4H),1.44-1.42(m,13H)ppm.

[0530] 步骤2:反式4-(羟基甲基)环己烷甲酸叔丁酯(化合物9c)的制备

[0531] 在0℃向反式环己烷-1,4-二甲酸4-叔丁酯1-甲酯(化合物9b,5.0g,20.63mmol)在THF(100mL)中的溶液中缓慢添加$LiBH_4$(1.4g,64.28mmol)。将反应混合物在20℃搅拌另外12小时。反应完成后,将其在0℃用H_2O(500mL)缓慢淬灭,并用EtOAc(100mL,三次)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水(600mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化(PE中的EtOAc:10%-30%),以得到呈黄色油状的反式4-(羟基甲基)环己烷甲酸叔丁酯(化合物9c,3.8g)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:3.47(d,J=6.0Hz,2H),2.18-2.08(m,1H),2.03-1.94(m,2H),1.91-1.79(m,2H),1.58-1.26(m,14H)ppm.

[0532] 步骤3:反式4-甲酰基环己烷甲酸叔丁酯(化合物9d)的制备

[0533] 在0℃向反式4-(羟基甲基)环己烷甲酸叔丁酯(化合物9c,3.8g,17.73mmol)在DCM(100mL)中的溶液中缓慢添加DMP(11.28g,26.6mmol)。将反应混合物在20℃搅拌1小时。反应完成后,将反应混合物在真空下浓缩,以直接除去DCM,从而得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化(PE中的EtOAc=10%至30%)并在真空下浓缩以得到呈黄色油状物的反式4-甲酰基环己烷甲酸叔丁酯(化合物9d,2.5g)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.63(d,J=1.2Hz,1H),2.33-1.93(m,6H),1.59-1.20(m,13H)ppm.

[0534] 步骤4:反式4-乙炔基环己烷甲酸叔丁酯(化合物9e)的制备

[0535] 向反式4-甲酰基环己烷甲酸叔丁酯(化合物9d,2.5g,11.78mmol)在甲醇(50mL)中的溶液中添加碳酸钾(3.5g,25.32mmol)。将反应混合物冷却至0℃,并向其中缓慢添加(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(3.5g,18.22mmol)。将反应混合物在20℃搅拌另外3小时。反应完成后,向反应混合物中添加H_2O(200mL),然后用PE(60mL,两次)萃取。将合并的有机层用盐水(800mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化(PE中的EtOAc:0%-16%),以得到呈白色固体的反式4-乙炔基环己烷甲酸叔丁酯(化合物9e,1.5g)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=2.29-1.94(m,7H),1.49-1.34(s,13H)ppm.

[0536] 步骤5:反式4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环己烷甲酸叔丁酯(化合物9f)的制备

[0537] 在25℃向TMEDA(450mg,3.87mmol)在DMF(15mL)中的溶液中添加CuI(740mg,3.6mmol)和碳酸钾(1g,7.24mmol)。在25℃剧烈搅拌20分钟后,在氩气气氛下向反应混合物中添加$TMSCF_3$(700mg,4.92mmol),然后在25℃搅拌另外20分钟。将反应混合物冷却至0℃,并向其中添加反式4-乙炔基环己烷甲酸叔丁酯(化合物9e,500.0mg,2.4mmol)和$TMSCF_3$(700mg,4.92mmol)在DMF(10mL)中的混合物。将反应混合物在0℃搅拌30分钟并使其温热至25℃,持续12小时。反应完成后,将反应混合物倒入水(60mL)中并用乙酸乙酯(50mL,三次)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL,三次)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以得到残余物,将其通过柱色谱法纯化(PE中的EtOAc:0%-10%),以得到呈白色固体的反

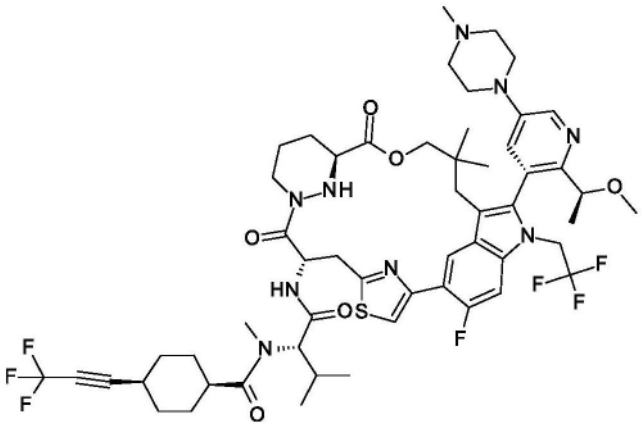
式4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环己烷甲酸叔丁酯(化合物9f,500mg,1.48mmol)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=2.17-1.94(m,6H),1.48-1.34(m,13H)ppm.

[0538] 步骤6:反式4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环己烷甲酸(化合物9g)的制备

[0539] 向反式4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环己烷甲酸叔丁酯(化合物9f,100.0mg,0.36mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(1.0mL)。将反应混合物在20℃搅拌0.5h。反应完成后,将反应混合物在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物与DCM(5mL)共蒸发三次,以得到呈白色固体的反式4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环己烷甲酸(化合物9g,50.0mg),将其直接用于下一步而不经纯化。

[0540] 实例10

[0541] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环己烷甲酰胺

[0542] 

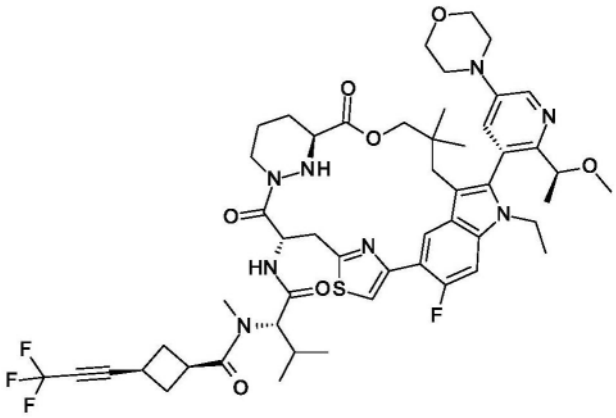
[0543] 类似于实例4的制备,通过使用顺式4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环己烷甲酸(化合物10g)代替4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸(化合物4C)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例10(39.7mg)。MS计算值1116.5(MH^+);测量值1116.4(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.74-8.65(m,1H),8.52-8.49(m,1H),7.72-7.64(m,1H),7.53-7.42(m,2H),5.75-5.61(m,1H),5.26-5.12(m,1H),4.99-4.92(m,1H),4.50-4.35(m,1H),4.28-4.17(m,2H),4.17-3.88(m,2H),3.82-3.74(m,1H),3.73-3.51(m,3H),3.48-3.43(m,1H),3.37-3.34(m,3H),3.29-3.25(m,1H),3.17-3.11(m,1H),3.09-3.03(m,3H),3.01-2.97(m,3H),2.90-2.78(m,2H),2.57(d,J=14.8Hz,1H),2.45-2.31(m,1H),2.29-2.11(m,2H),2.05-1.89(m,4H),1.88-1.71(m,10H),1.70-1.57(m,2H),1.45(d,J=6.0Hz,3H),1.14-0.91(m,6H),0.86(d,J=6.8Hz,3H),0.44(s,3H)ppm.

[0544] 类似于化合物9g的制备,通过使用顺式4-甲氧基羰基环己烷甲酸(化合物10a)代替反式4-甲氧基羰基环己烷甲酸(化合物9a)来制备化合物10g。

[0545] 实例11

[0546] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]

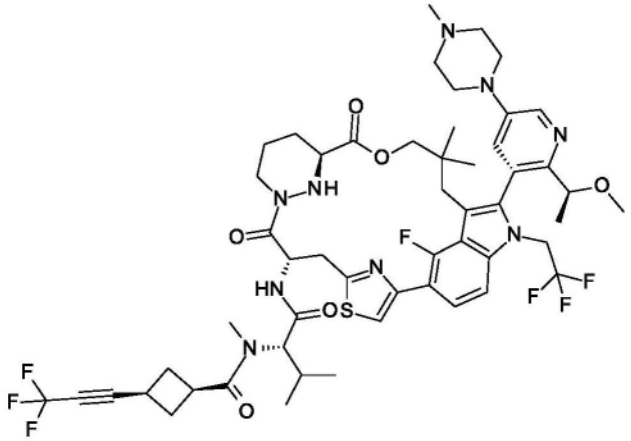
氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺

[0547] 

[0548] 类似于实例1的制备,通过使用顺式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物3B)和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体G)代替反式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物1I)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体C)来制备标题化合物。获得实例11(39.6mg),其为黄色固体。MS计算值1021.5(MH^+);测量值1021.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.71(d,J=7.6Hz,1H),8.39(d,J=2.8Hz,1H),7.88-7.82(m,1H),7.62(d,J=2.4Hz,1H),7.40-7.32(m,1H),5.84-5.72(m,1H),4.84-4.72(m,1H),4.47-4.34(m,2H),4.32-4.22(m,1H),4.20-4.12(m,1H),4.10-3.98(m,1H),3.87(t,J=4.8Hz,4H),3.81-3.69(m,2H),3.53-3.36(m,9H),3.29-3.18(m,2H),3.08-2.97(m,1H),2.95-2.87(m,3H),2.83-2.58(m,4H),2.55-2.36(m,2H),2.27-2.12(m,2H),2.00-1.91(m,1H),1.86-1.74(m,1H),1.71-1.56(m,1H),1.46(d,J=6.4Hz,3H),1.07-0.94(m,9H),0.89-0.82(m,3H),0.68-0.49(m,3H)ppm.

[0549] 实例12

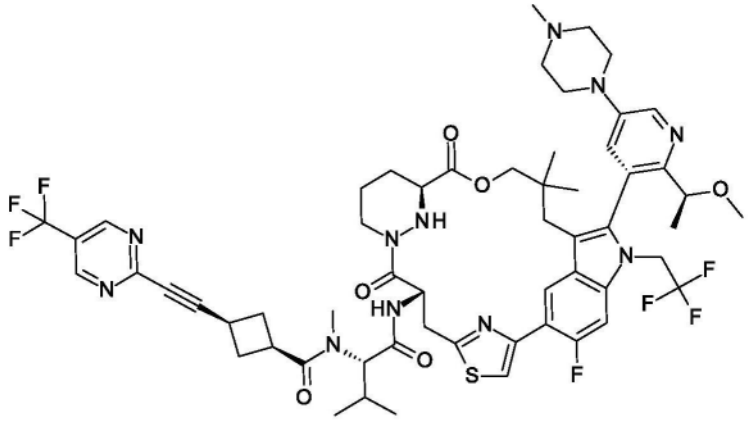
[0550] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺

[0551] 

[0552] 类似于实例1的制备,通过使用顺式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物3B)和(7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体H)代替反式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物1I)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体C)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例12(7.7mg)。MS计算值1088.5(MH^+);测量值1088.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.54-8.50(m,1H),7.54-7.42(m,4H),5.84-5.96(m,1H),5.20-5.10(m,1H),4.68-4.60(m,1H),4.39(d,J=12Hz,1H),4.12-3.96(m,2H),3.75-3.60(m,3H),3.57-3.46(m,2H),3.45-3.38(m,1H),3.29-3.23(m,5H),3.22-3.12(m,5H),3.03-3.07(m,1H),3.00(s,3H),2.98-2.95(m,3H),2.93-2.75(m,2H),2.74-2.53(m,4H),2.50-2.34(m,2H),2.25-2.16(m,1H),1.71-1.59(m,1H),1.47-1.43(m,3H),1.38-1.14(m,3H),0.98-0.92(m,3H),0.85-0.78(m,6H),0.76-0.68(m,1H),0.65-0.55(m,2H)ppm.

[0553] 实例13

[0554] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-[2-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]环丁烷甲酰胺

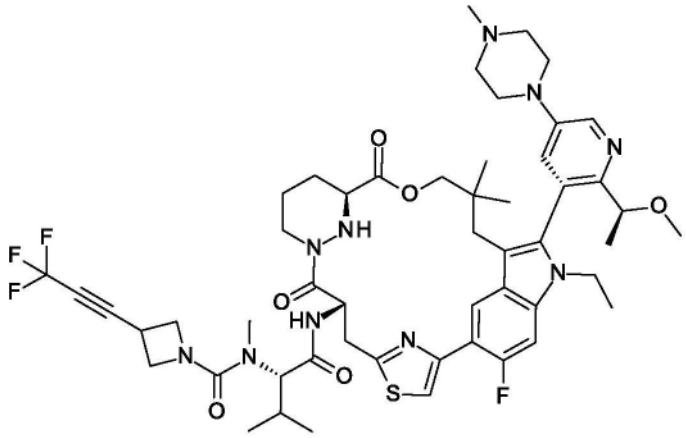
[0555] 

[0556] 类似于实例4的制备,通过使用顺式-3-[2-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]环丁烷甲酸(化合物13B)代替4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸(化合物4C)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例13(10.8mg)。MS计算值1166.5(MH^+);测量值1166.4(MH^+)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.07(s,2H),8.66(d,J=7.3Hz,1H),8.49(d,J=2.9Hz,1H),7.67(s,1H),7.46-7.38(m,2H),5.65-5.61(m,1H),5.15(br d,J=7.8Hz,1H),4.68-4.56(m,1H),4.46-4.37(m,1H),4.26-4.19(m,2H),3.80-3.67(m,3H),3.61(q,J=7.2Hz,5H),3.48-3.39(m,6H),3.15(br d,J=14.7Hz,1H),2.96(d,J=7.3Hz,6H),2.83-2.76(m,2H),2.70-2.66(m,1H),2.60-2.52(m,2H),2.22(dt,J=3.2,7.5Hz,2H),1.99-1.93(m,1H),1.81(br s,1H),1.68-1.60(m,1H),1.45-1.41(m,3H),1.32-1.27(m,1H),1.18(t,J=6.8Hz,4H),1.01-0.93(m,6H),0.87(d,J=6.4Hz,3H),0.45-0.40(s,3H)ppm.

[0557] 类似于化合物5B的制备,通过使用顺式-3-乙炔基环丁烷甲酸叔丁酯(中间体I)和2-碘-5-(三氟甲基)-嘧啶代替顺式-(2S)-2-[(3-乙炔基环丁烷羰基)-甲基-氨基]-3-甲基-丁酸叔丁酯(化合物1G)和2-碘嘧啶来制备化合物13B。

[0558] 实例14

[0559] N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺

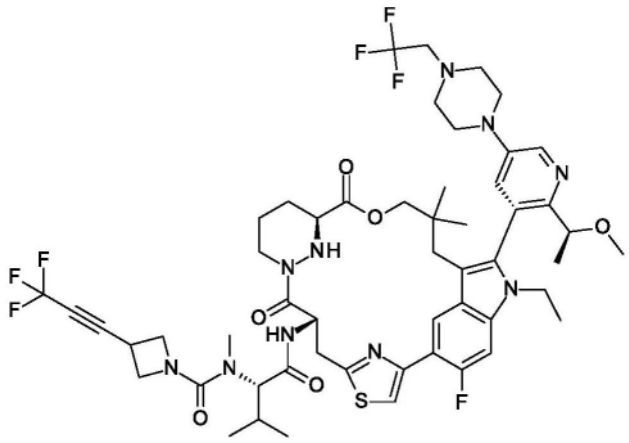
[0560] 

[0561] 类似于实例1的制备,通过使用(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔

基)氮杂环丁烷-1-羰基]氨基]丁酸(化合物2E)和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)代替反式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物1I)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体C)来制备标题化合物。获得呈黄色固体的实例14(41.2mg)。MS计算值1035.5(MH^+),测量值1035.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.66(d,J=7.6Hz,1H),8.48(d,J=2.8Hz,1H),7.65(d,J=2.4Hz,1H),7.50(d,J=2.8Hz,1H),7.33(d,J=12.8Hz,1H),5.79-5.74(m,1H),4.46-4.13(m,12H),4.08-4.03(m,2H),3.77-3.63(m,6H),3.49-3.46(m,1H),3.45-3.43(m,1H),3.09-3.01(m,2H),3.00(s,3H),2.95(d,J=2.4Hz,2H),2.85(s,3H),2.81-2.74(m,1H),2.64-2.57(m,1H),2.32-2.14(m,3H),1.99-1.92(m,1H),1.86-1.76(m,1H),1.68-1.60(m,1H),1.43(d,J=6.4Hz,3H),0.98-0.92(m,12H),0.50(s,3H)。

[0562] 实例15

[0563] N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺

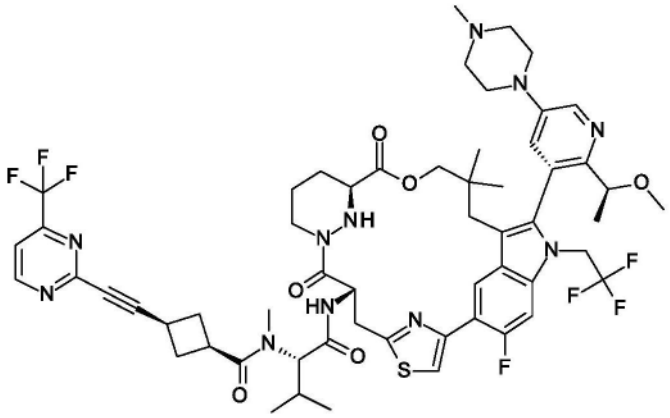
[0564] 

[0565] 类似于实例1的制备,通过使用(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-羰基]氨基]丁酸(化合物2E)和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体F)代替反式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物1I)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.1^{9}

,13.0[22,26]]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体C)来制备标题化合物。获得实例15(43.2mg),其为黄色固体。MS计算值1103.5(MH^+),测量值1103.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.70(d,J=7.2Hz,1H),8.39-8.36(m,1H),7.80-7.76(m,1H),7.68-7.62(m,1H),7.38-7.32(m,1H),5.85-5.78(m,1H),4.40-4.14(m,8H),4.10-4.02(m,2H),3.78-3.68(m,3H),3.49-3.45(m,4H),3.45-3.42(s,1H),3.19-3.14(m,2H),2.94-2.85(m,6H),2.83(s,4H),2.75-2.69(m,1H),2.22-2.14(m,2H),2.01-1.92(m,1H),1.86-1.75(m,1H),1.69-1.57(m,1H),1.45(d,J=6.4Hz,3H),1.34-1.23(m,1H),1.05-0.99(m,3H),0.97-0.90(m,11H),0.58(s,3H)。

[0566] 实例16

[0567] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1[2,5].1[9,13].0[22,26]]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-[2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]环丁烷甲酰胺

[0568] 

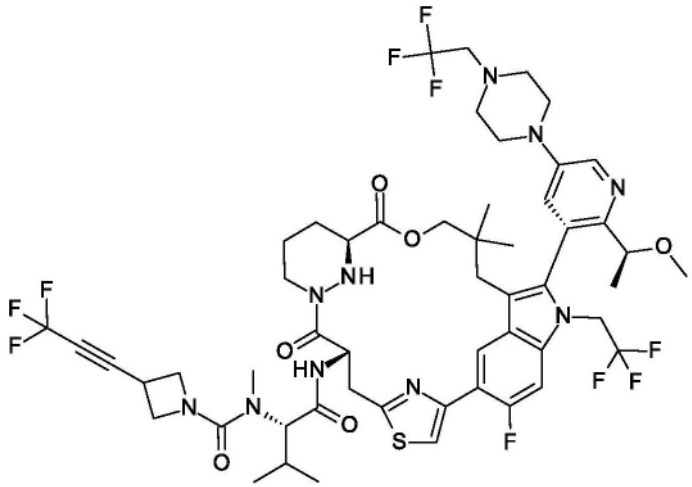
[0569] 类似于实例4的制备,通过使用顺式-3-[2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]环丁烷甲酸(化合物16B)代替4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸(化合物4C)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例16(98.2mg)。MS计算值1166.5(MH^+);测量值1166.4(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.06-8.99(m,1H),8.71-8.63(m,1H),8.47-8.39(m,1H),7.82-7.73(m,1H),7.71-7.64(m,1H),7.46-7.26(m,2H),5.77-5.60(m,1H),5.20-5.02(m,3H),4.48-4.09(m,2H),3.82-3.74(m,1H),3.72-3.66(m,1H),3.60-3.53(m,1H),3.52-3.46(m,1H),3.46-3.42(m,1H),3.41-3.38(m,1H),3.38-3.34(m,4H),3.17-3.08(m,1H),3.03-2.92(m,3H),2.91-2.84(m,1H),2.83-2.77(m,1H),2.76-2.69(m,2H),2.66-2.60(m,5H),2.60-2.54(m,2H),2.36(s,3H),2.29-2.15(m,2H),2.01-1.90(m,1H),1.86-1.70(m,1H),1.69-1.53(m,1H),1.46-1.38(m,3H),1.32-1.25(m,1H),1.20-1.02(m,1H),1.00-0.94(m,5H),0.92-0.82(m,4H),0.81-0.69(m,1H),0.40(s,3H)。

[0570] 类似于化合物5B的制备,通过使用顺式-3-乙炔基环丁烷甲酸叔丁酯(中间体I)和2-溴-4-(三氟甲基)嘧啶代替顺式-(2S)-2-[(3-乙炔基环丁烷羰基)-甲基-氨基]-3-甲基-丁酸叔丁酯(化合物1G)和2-碘嘧啶来制备化合物16B。

[0571] 实例18

[0572] N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,

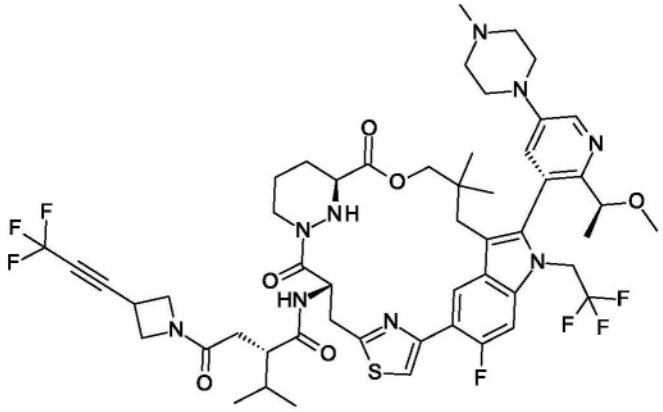
2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺

[0573] 

[0574] 类似于实例1的制备,通过使用(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-羰基]氨基]丁酸(化合物2E)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E)代替反式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物1I)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体C)来制备标题化合物。获得实例18(24.8mg),其为黄色固体。MS计算值1157.5(MH^+);测量值1157.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.71(d,J=7.2Hz,1H),8.41(d,J=2.8Hz,1H),7.73-7.64(m,2H),7.48(d,J=12.4Hz,1H),5.79-5.72(m,1H),5.23-5.16(m,1H),4.44-4.28(m,4H),4.25-3.99(m,4H),3.83-3.73(m,1H),3.72-3.69(m,1H),3.50-3.42(m,5H),3.40-3.36(s,3H),3.25-3.14(m,3H),2.91-2.82(m,9H),2.66(d,J=14.4Hz,1H),2.24-2.16(m,2H),1.99-1.91(m,1H),1.91-1.68(m,1H),1.68-1.55(m,1H),1.48-1.45(m,3H),0.99-0.91(m,11H),0.51(s,3H)。

[0575] 实例19

[0576] (2S)-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-2-异丙基-4-氧代-4-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-基]丁酰胺

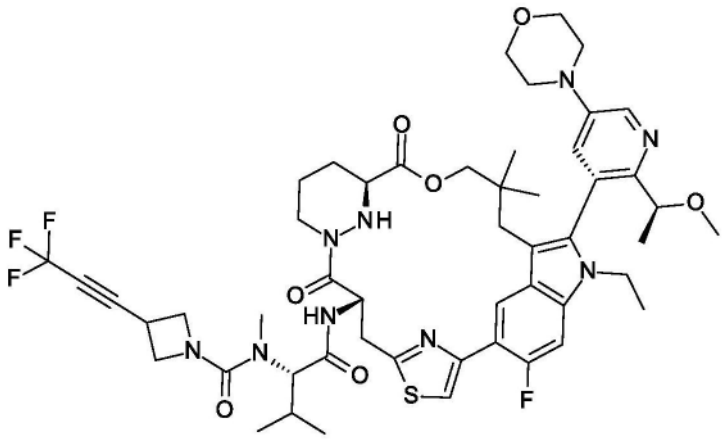
[0577] 

[0578] 类似于实例4的制备,通过使用(2S)-4-叔丁氧基-2-异丙基-4-氧代-丁酸和3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷(化合物19B)代替BOC-N-ME-VAL-OH和4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸(化合物4C)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例19(30.6mg)。MS计算值1074.4(MH^+);测量值1074.4(MH^+)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.67(d,J=7.6Hz,1H),8.50(d,J=2.8Hz 1H),7.76-7.68(m,1H),7.55(s,1H),7.50-7.44(m,1H),5.78-5.66(m,1H),5.22-5.13(m,1H),4.98-4.89(m,2H),4.57-4.48(m,1H),4.46-4.39(m,1H),4.35-4.27(m,1H),4.26-4.16(m,3H),4.14-4.04(m,1H),4.04-3.99(m,1H),3.98-3.92(m,1H),3.82-3.76(m,1H),3.74-3.62(m,3H),3.59-3.52(m,1H),3.50-3.39(m,2H),3.38-3.33(m,4H),3.21-3.09(m,2H),3.00(s,3H),2.86-2.70(m,2H),2.64-2.44(m,2H),2.26-2.14(m,2H),2.00-1.88(m,2H),1.86-1.73(m,1H),1.70-1.58(m,1H),1.45(d,J=6.0Hz,3H),1.26-1.06(m,1H),1.03-0.92(m,9H),0.53-0.41(m,3H)。

[0579] 类似于化合物9g的制备,通过使用3-乙炔基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物2A)代替反式4-乙炔基环已烷甲酸叔丁酯(化合物9e)来制备化合物19B。

[0580] 实例20

[0581] N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺

[0582] 

[0583] 类似于实例1的制备,通过使用(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-羰基]氨基]丁酸(化合物2E)和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-

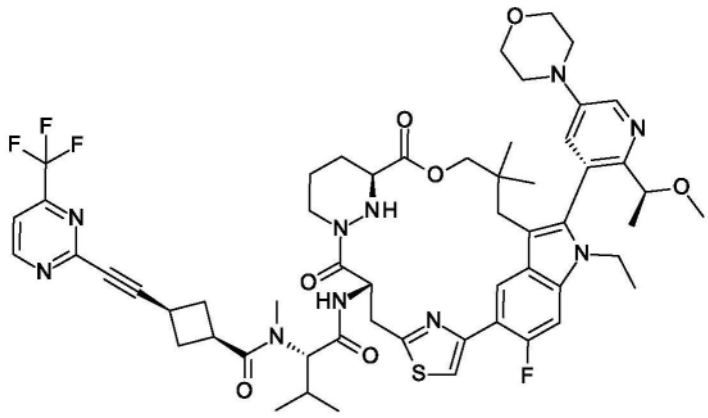
(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体G)代替反式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物1I)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体C)来制备标题化合物。获得呈黄色固体的实例20(8.8mg)。MS计算值1022.5(MH^+);测量值1022.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.55(d,J=7.6Hz,1H),8.50-8.39(m,2H),7.67(d,J=2.4Hz,1H),7.56(d,J=12.8Hz,1H),7.30(d,J=1.6Hz,1H),5.53-5.41(m,1H),5.14(d,J=12.0Hz,1H),4.31-4.21(m,4H),4.21-4.05(m,5H),4.05-3.98(m,2H),3.81-3.70(m,6H),3.57(s,2H),3.26-3.23(m,3H),3.20(s,3H),2.93

[0584] -2.84(m,1H),2.78-2.68(m,4H),2.11-2.03(m,2H),1.88-1.67(m,2H),1.58

[0585] -1.45(m,1H),1.33(d,J=6.0Hz,3H),1.23(s,1H),0.95-0.83(m,10H),0.79(d,J=6.8Hz,3H),0.37(s,3H)。

[0586] 实例21

[0587] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-[2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]环丁烷甲酰胺

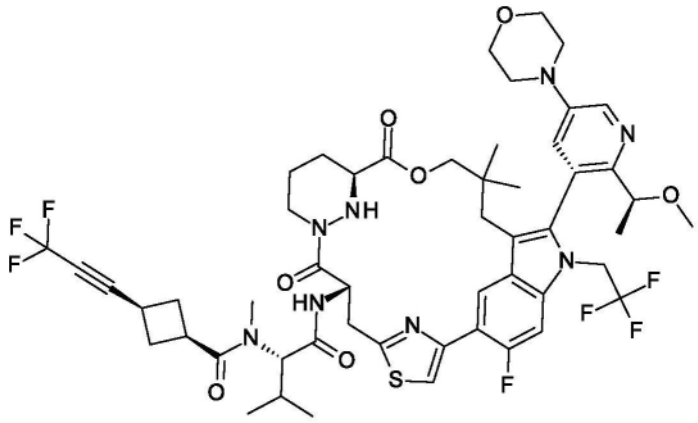
[0588] 

[0589] 类似于实例4的制备,通过使用顺式-3-[2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]环丁烷甲酸(化合物16B)和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环-[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体G)代替4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸(化合物4C)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体C)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例21(22.8mg)。MS计算值1099.5(MH^+);测量值1099.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,

甲醇-d_4)δ＝9.03(d,J＝5.2Hz,1H),8.66-8.61(m,1H),8.40(d,J＝2.8Hz,1H),7.78(d,J＝5.0Hz,1H),7.62(d,J＝2.4Hz,1H),7.32(d,J＝2.8Hz,1H),7.25(d,J＝12.8Hz,1H),5.71(br d,J＝9.0Hz,1H),4.92-4.88(m,1H),4.80-4.76(m,1H),4.47-4.38(m,1H),4.27-4.22(m,1H),4.21-4.16(m,2H),3.88-3.84(m,4H),3.78-3.69(m,2H),3.56-3.48(m,1H),3.46-3.36(m,2H),3.28-3.26(m,3H),3.05-2.92(m,5H),2.86-2.52(m,8H),2.25-2.17(m,2H),1.99-1.92(m,1H),1.88-1.74(m,1H),1.68-1.57(m,1H),1.42(d,J＝6.4Hz,3H),1.34-1.28(m,1H),1.12-1.02(m,1H),0.99-0.84(m,12H),0.53-0.45(m,3H)。

[0590] 实例22

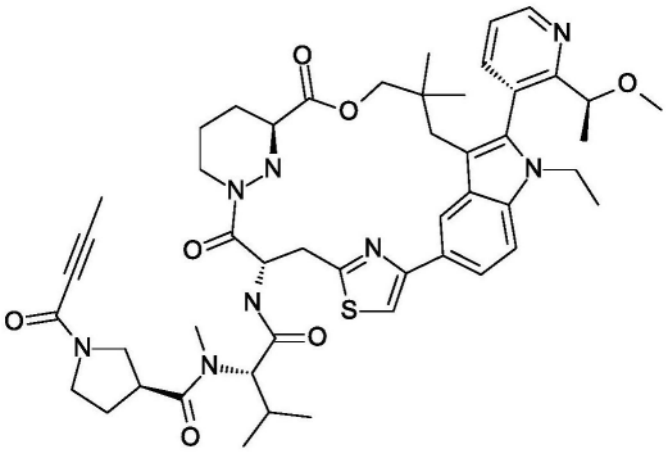
[0591] 顺式-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷甲酰胺

[0592] 

[0593] 类似于实例1的制备,通过使用(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氮杂环丁烷-1-羰基]氨基]丁酸(化合物2E)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体K)代替反式-(2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁烷羰基]氨基]丁酸(化合物1I)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体C)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例22(41.5mg)。MS计算值1075.4(MH^+);测量值1075.4(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝8.80-8.63(d,J＝7.2Hz,1H),8.44-8.36(d,J＝2.8Hz,1H),7.71-7.61(m,2H),7.53-7.42(d,J＝12.8Hz,1H),5.76-5.63(m,1H),5.27-5.11(m,2H),4.80-4.72(m,1H),4.49-4.36(m,1H),4.34-4.13(m,2H),3.94-3.84(m,4H),3.83-3.76(m,1H),3.75-3.67(m,1H),3.58-3.43(m,2H),3.39-3.35(m,6H),3.29-3.23(m,1H),3.17-3.09(m,1H),2.98-2.90(m,3H),2.88-2.77(m,1H),2.75-2.60(m,3H),2.56-2.43(m,2H),2.30-2.15(m,2H),2.04-1.91(m,1H),1.90-1.74(m,1H),1.72-1.56(m,1H),1.51-1.43(d,J＝6.0Hz,3H),1.41-1.34(d,J＝6.4Hz,1H),1.22-1.14(d,J＝6.4Hz,1H),1.09-1.03(d,J＝6.4Hz,1H),1.01-0.95(m,5H),0.92-0.80(m,3H),0.55-0.45(m,3H)。

[0594] 生物学实例

[0595] 引用来自WO2021091982的化合物A168(表1的第81页)作为本发明的参考化合物。

[0596] 

(A168)

[0597] 实例 23

[0598] GSH 反应率

[0599] 谷胱甘肽(GSH)是存在于大多数组织中的三肽,尤其在肝脏中具有高浓度,并且在保护细胞免受氧化损伤和外源性亲电子试剂的毒性以及维持氧化还原平衡方面发挥着关键作用。更具体地说,谷胱甘肽缀合通过结合亲电子试剂有助于解毒,否则亲电子试剂可能会与蛋白或核酸结合,从而导致细胞损伤和基因突变。

[0600] 许多潜在有毒的亲电子的外源性物质和一些内源性化合物通过转化为相应的谷胱甘肽S-缀合物而解毒,该谷胱甘肽S-缀合物会消耗固有的GSH,并且然后减弱解毒效果。一些药物和卤化工作场所/环境污染物通过这种机制进行生物活化。

[0601] 另一方面,谷胱甘肽和药物分子在肝外器官以及肝脏中的缀合通常会导致分子的较差的PK特性(特别是高清除率),并增加其脱靶反应(可能引起各种毒性)的可能。因此,尽量减少GSH代谢的策略非常关键。固有GSH反应中的短$T_{1/2}$表明GSH反应速率高。因此,在固有GSH反应测定中的$T_{1/2}$中测定以用于筛选候选药物。

[0602] 参考化合物和本发明的化合物潜在地可以通过卤化部分取代反应或直接迈克尔加成反应来与GSH形成缀合。因此,进行该测试是为了检查所列化合物的GSH反应性。

[0603] 为了测定固有GSH反应性,将1μM的化合物于37℃在存在5mM GSH情况下以及不存在5mM GSH情况下在100mM磷酸钾缓冲液(pH7.4)中培育0、0.5、1、2、4和6h。在指定时间点结束时,将样品用含有10mM N-乙基马来酰亚胺和内标物的乙腈淬灭。将淬灭的样品离心,并通过LC-MS/MS分析上清液以进行化合物定量。如果培育6小时后的消耗百分比小于20%,则化合物被报告为稳定的;如果消耗百分比大于20%,则报告半衰期值。

[0604] 表1.本发明的实例和化合物的GSH反应速率

[0605]

实例	GSH 中的 T1/2（小时）	GSH 中在 6 h 时的剩余量（%）
A168	28.9	77
实例 3	稳定	100
实例 8	稳定	90
实例 11	稳定	94

[0606] 上述结果清楚地表明参考化合物(A168)与GSH形成缀合,使得其在6小时内消耗殆尽,而本发明的化合物在与GSH更少缀合或无缀合的情况下保持稳定性。

[0607] 实例24

[0608] 雌性BALB/c小鼠中的单剂量药代动力学(SDPK)研究

[0609] 本研究的目的是确定雌性BALB/c小鼠单次静脉团注或经口灌胃施用后所选化合物的药代动力学。简言之,将两组雌性BALB/c小鼠(可获自Zhejiang Vital River Laboratory Animal Technology Co.,Ltd.或Shanghai Lingchang Biotechnology Co.,Ltd)(N=3/组)用单剂量化合物以3mg/kg静脉内(IV)处理或以30mg/kg口服(PO)处理。在给药后5分钟(仅对于IV)、15分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、7小时和24小时收集血液样品。将血液样品置于冰上直至离心以获得血浆样品。使用LC-MS/MS方法确定血浆样品中化合物的浓度。通过非区室分析来计算药代动力学参数。

[0610] 表2.SDPK结果

[0611]

化合物	3mg/kg，iv	30 mg/kg，po	
	CL (mL/min/kg)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (h*ng/mL)
A168	77	794	1583
实例 11	14.2	1510	2176

[0612] 从表2可以看出,实例11在小鼠模型中具有良好的药代动力学特性。尤其是实例11,与A168相比,其具有近2倍的C_{max}、1.5倍的$AUC_{0\text{-}last}$和低得多的清除率,这使得实例11更适合在临床上作为口服治疗活性成分治疗具有KRAS突变的癌症。

[0613] 实例25

[0614] 人肝细胞稳定性测定

[0615] 肝细胞稳定性测定测量了与冷冻保存的人悬浮肝细胞一起培育时化合物消失的速率。每个实验均包含阳性对照,包括咪达唑仑、雷洛昔芬和右美沙芬。培育由1μM所测试化合物和人肝细胞悬浮液(1×10^{6}个细胞/mL)在补充有含有10％ FBS和0.5％青霉素-链霉素的Williams'E培养基中组成。将肝细胞悬浮液在5％ CO_2培养箱中于37℃以900rpm间歇振荡的情况下进行培养。通过在添加化合物后2、10、20、40、60和120分钟添加含有内标物(2

μM甲苯磺丁脲)的甲醇来终止反应,通过LC-MS/MS分析监测母体化合物的消耗。对于人类数据,CL_hep(mL/min/kg)>16.24为高清除率,CL_hep(mL/min/kg)<6.96为低清除率。16.24<CL_hep(mL/min/kg)>6.96为中等清除率。

[0616] 表3.本发明实例和化合物的人肝细胞稳定性

[0617]

实例	CL_hep（人）(ml/min/kg)	清除类别

[0618]

A168	8.8	中等
实例 3	3.6	低
实例 8	2.9	低
实例 11	3.3	低

[0619] 实现低清除率有利于改善化合物的体内性能,诸如剂量减少、暴露增强和半衰期延长。上述结果清楚地表明,在人肝细胞稳定性测定中,参考化合物(A168)显示出中等清除率,而本发明的化合物维持低清除率。

[0620] 实例26

[0621] 细胞活力测定

[0622] 该细胞测定的目的是通过使用Cell Counting Kit-8量化终点时存在的NADPH量来确定所测试化合物在3天的治疗期内对人癌细胞系NCI-H358(ATCC-CRL5807)细胞、AGS(ATCC-CRL-1739)细胞、SW620(ATCC-CCL-227)增殖的影响。

[0623] 将细胞以5,000个细胞/孔(NCI-H358)、2,000个细胞/孔(AGS)和2,000个细胞/孔(SW620)接种在96孔测定板(Corning-3699)中,并孵育过夜。在测定当天,以0.5% DMSO的最终浓度添加经稀释的化合物。孵育72小时后,将十分之一体积的细胞计数试剂盒8(Dnjindo-CK04)添加到每个孔中。孵育2小时后,使用EnVision读取信号(OD450减去OD650)。IC_{50}通过拟合4参数S型浓度响应模型来确定。

[0624] 表4.本发明的实例和化合物在KRAS细胞活力测定中的活性

[0625]

实例	G12C IC50 (μM)	G12D IC50 (μM)	G12V IC50 (μM)
A168	0.011	2.192	0.121
实例 1	0.027	>10	0.040
实例 2	0.002	0.020	0.010
实例 3	0.003	3.573	2.178
实例 4	0.123	0.781	0.041
实例 5	0.007	0.536	0.230

[0626]

实例 6	<0.001	2.836	4.734
实例 7	0.023	>5	>5
实例 8	0.019	>5	>5
实例 9	0.436	>5	>5
实例 10	0.078	0.876	>5
实例 11	0.002	>10	1.374
实例 12	0.033	3.098	0.360
实例 13	0.006	0.328	0.036
实例 14	0.001	>10	0.007
实例 16	0.011	0.743	0.237
实例 18	0.006	>10	>10
实例 19	0.166	3.339	0.653
实例 20	0.025	>10	0.119
实例 21	0.020	0.231	0.222
实例 22	0.012	>10	0.152

[0627] 实例27

[0628] KRAS G12C-BRAF NanoBit测定

[0629] 该测定是为了测量所测试化合物在细胞水平上破坏KRAS G12C-BRAF复合物的能力,我们在哺乳动物HEK293(ATCC)细胞中建立了NanoBit细胞测定。

[0630] 使用含有10％胎牛血清和1％青霉素/链霉素的DMEM培养基(Thermo Fisher Scientific)生长和维持HEK293细胞。KRAS G12C和BRAF RBD两者均克隆到具有SmBit-KRAS G12C和BRAF RBD-LgBit定向的NanoBit载体(BiBiT载体系统,Promega)中,并共转染到

HEK293细胞中。然后用100μg/mL潮霉素B(10687010,Thermo Fisher)和杀稻瘟素(5μg/mL)选择细胞4周,以获得稳定的细胞池。

[0631] 在测定当天,从DMSO中的最终浓度为30μM开始,以16点3倍稀释,使75nL化合物溶液存在于384孔测定板中。然后将细胞以10,000个细胞/25μL/孔接种到384孔板中。孵育3小时后,将6μL体积的Nano-Glo®活细胞底物(Promega)添加到每个孔中。在Envision中使用ultra384模型在20分钟时监测发光情况。促进破坏KRAS G12C-BRAF RBD复合物的化合物被鉴定为与DMSO对照孔相比引起发光减少的化合物。

[0632] 表5.本发明的实例和化合物在KRAS G12C-BRAF NanoBit测定中的活性

[0633]

实例	IC_{50}(μM)
A168	0.205
实例1	0.081
实例2	0.018
实例3	0.036
实例4	0.219
实例5	0.106
实例6	0.029
实例7	0.335
实例8	0.054
实例9	0.418
实例10	0.12
实例11	0.012
实例12	0.067
实例13	0.220
实例14	0.036
实例16	0.209
实例18	0.240
实例19	0.075
实例20	0.084
实例21	0.085
实例22	0.036

[0634] 实例28

[0635] KRAS-BRAF与CYPA(500nM)的相互作用测定

[0636] 在此实例中,TR-FRET还用于测量KRAS G12C-BRAF复合物的化合物或化合物-CYPA依赖性破坏。该方案还用于测量本发明的化合物分别对KRAS G12D或KRAS G12V与BRAF结合的破坏。在含有25mM HEPES PH=7.4(4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸,Thermo,15630080)、0.002%Tween20、0.1% BSA、100mM NaCl、5mM $MgCl_2$、10μM GMPPNP(鸟苷5'-[β,γ-亚氨基]三磷酸三钠盐水合物,Sigma,G0635)、无标签CYPA、负载6His-KRAS蛋白的GMPPNP和GST-$BRAF^{RBD}$在384孔测定板的孔中以分别为50nM、6.25nM和1nM的最终浓度混合。化合物从10μM的最终浓度起始,以16点3倍稀释系列存在于板孔中,并培育3小时。然后分别以6.67nM和

0.21nM的最终浓度添加MAb抗6His-XL665(Cisbio,61HISXLB)和Mab抗GST-TB穴状化合物(Cisbio,61GSTTLB)的混合物,并将板再培育1.5小时。在PHERstar FSX微孔板读取器(Ex320 nm、Em 665/615nm)上读取TR-FRET信号。促进破坏KRAS-BRAF复合物的化合物被鉴定为与DMSO对照孔相比引起TR-FRET比率降低的化合物。

[0637] 表6.本发明的实例和化合物在KRAS-BRAF与CYPA(500nM)相互作用测定中的活性

[0638]

实例	G12C IC_{50} (μM)	G12D IC_{50} (μM)	G12V IC_{50} (μM)
A168	0.173	>10	3.618
实例 1	3.353	>10	>10
实例 2	1.788	>10	6.740
实例 3	0.099	>10	>10
实例 4	0.430	0.142	>10
实例 5	0.128	9.945	1.101
实例 6	0.021	>10	>10
实例 7	>10	>10	>10
实例 8	0.118	>10	>10
实例 9	0.819	3.015	1.979

[0639]

实例 10	>10	1.911	1.485
实例 11	0.065	>10	>10
实例 12	0.063	1.466	0.484
实例 13	0.065	>10	>10
实例 14	1.665	4.296	1.884
实例 19	0.240	>10	2.252

[0640] 实例 29

[0641] pERK 抑制测定

[0642] 该测定旨在测量所测试化合物抑制ERK磷酸化、NCI-H358细胞中KRAS G12C、AGS细胞中KRAS G12D和SW620中KRAS G12V下游信号传导的能力。NCI-H358(ATCC-CRL5807)细胞、AGS(ATCC-CRL-1739)细胞、SW620(ATCC-CCL-227)细胞均使用含10％胎牛血清和1％青霉素/链霉素的RPMI-1640培养基(Thermo Fisher Scientific)生长和维持。在添加化合物的前一天,将细胞分别以30,000个细胞/孔、20,000个细胞/孔、30,000个细胞/孔(对于NCI-H358、AGS和SW620)的密度铺板于经组织培养处理的96孔板(Corning-3699)中,并允许附着过夜。然后以0.5％DMSO的最终浓度添加经稀释的化合物。培育4小时后,除去培养基,添加

100μL 4%甲醛,并将测定板在室温下培育20分钟。然后将板用磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤一次,并用100μL冷冻甲醇透化10分钟。使用50μL 1X BSA阻断缓冲液(Thermo-37520,通过磷酸盐缓冲盐水(PBST)稀释10倍)在室温下阻断与板结合的非特异性抗体至少1小时。

[0643] 使用对磷酸化形式的ERK具有特异性的抗体测定磷光体-ERK的量。将一抗(pERK,CST-4370,Cell Signaling Technology)在阻断缓冲液中按1:300稀释,其中50μL等分至每个孔,并在4℃下培育过夜。将细胞用PBST洗涤五次,持续5分钟。二抗(HRP连接的抗兔IgG,CST-7074,Cell Signaling Technology)在阻断缓冲液中以1:1000稀释,并向每个孔中添加50μL,并在室温下孵育1-2小时。将细胞用PBST洗涤5次,持续5分钟,添加100μL TMB ELISA底物(abcam-ab171523),并轻轻摇动20分钟。添加50μL终止液(abcam-ab171529),并且然后用EnVision读取信号(OD450)。

[0644] IC_{50}通过拟合4参数S型浓度响应模型来确定。

[0645] 表7.本发明的实例和化合物在KRAS pERK抑制测定中的活性

[0646]

实例	G12C IC_{50} (μM)	G12D IC_{50} (μM)	G12V IC_{50} (μM)
A168	0.053	N.A.	0.176
实例 1	0.035	1.100	0.063
实例 2	0.013	N.A.	0.007
实例 3	0.007	0.378	0.009
实例 4	0.063	0.509	0.006
实例 5	0.058	0.145	<0.001
实例 6	0.002	N.A.	0.008
实例 7	1.102	N.A.	0.099
实例 8	0.005	>10	0.125
实例 9	0.292	1.766	0.498
实例 10	0.048	0.152	0.065
实例 11	0.011	3.768	0.187
实例 12	0.092	0.667	0.201
实例 13	0.045	1.809	0.056
实例 14	0.005	0.020	0.003
实例 15	0.020	>10	0.021
实例 16	0.021	>10	0.031
实例 18	0.051	>10	0.048
实例 19	0.221	>10	0.198
实例 20	0.093	2.512	0.096
实例 21	0.019	>10	0.076

[0647]

实例 22	0.013	0.172	0.078

[0648] 实例30

[0649] 稳定的KRAS突变型细胞系和细胞活力测定。

[0650] 本研究的目的是使用CellTiter-Glo®(CTG)发光细胞活力测定(Promega Corp.,Madison,WI)来确定化合物对细胞增殖的效力和功效。我们将具有二次突变的14个$KRAS^{G12C}$变体序列(V8A、V9Y、S17E、T58I、A59T、S65W、R68S、D69P、M72I、D92R、H95N、Y96D、Q99F、Q99W、Y96H和F156L)克隆到Miapaca-2中。通过慢病毒感染建立总计14个稳定的Miapaca-2突变型细胞系。对于细胞活力测定,以9点剂量-响应使用4倍稀释系列以10μM的最高剂量向细胞给予化合物。将KRAS突变型细胞维持在DMEM+10%FBS+2.5%HI马血清+1%PS+1μg/mL嘌呤霉素中,并在添加化合物前24小时以每孔800-1,500个细胞接种到96孔板中,并且然后与化合物一起孵育3天,然后测定活力(CellTiter-Glo,Promega)。以生物重复进行测定。使用Xfit拟合非线性回归曲线。IC50(绝对IC50)是相对于未经处理的孔,估计活力为50%时的剂量。化合物的抑制率按下式计算:%抑制=100-100×(发光值-HPE)/(ZPE-HPE)。

[0651] HPE:来自仅含有培养基的孔的发光值

[0652] ZPE:来自含有DMSO的孔的发光值

[0653] 表8.具有KRAS G12C和其他突变的突变型细胞中的细胞活力(IC50(μM))

[0654]

	G12C + V8A	G12C + V9Y	G12C + S17E	G12C + A59T	G12C + T58I	G12C + D60P	G12C + S65W	G12C + R68S	G12C + M72I	G12C + D92R	G12C + H95N	G12C + Y96D	G12C + Q99W	G12C + F156L
实例 11	0.001	0.003	0.003	0.032	0.003	0.097	0.003	0.022	0.001	0.002	0.003	0.006	0.003	0.003

申请案 37651

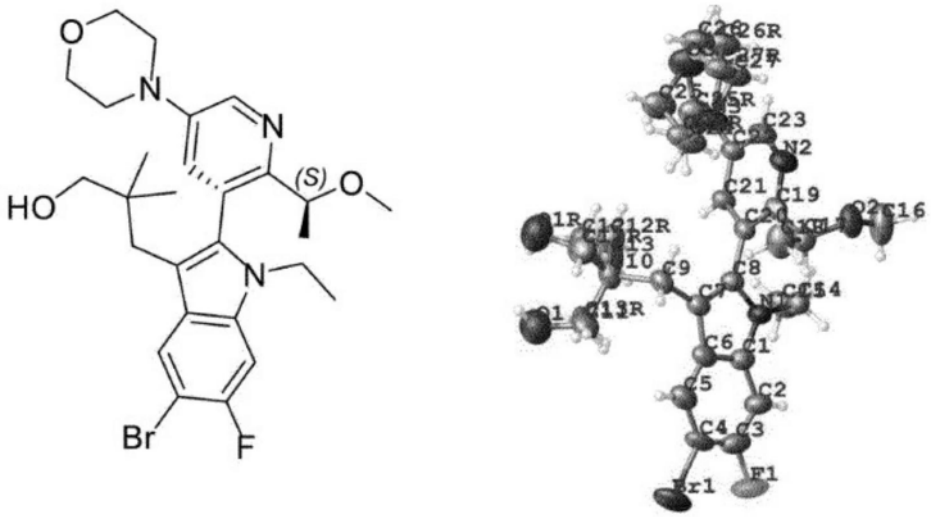


图1