



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119585286 A

(43) 申请公布日 2025. 03. 07

(21) 申请号 202380051793.7

(22) 申请日 2023.06.30

(30) 优先权数据

63/358,324 2022.07.05 US

63/394,338 2022.08.02 US

63/414,939 2022.10.11 US

63/502,931 2023.05.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2025.01.03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2023/056844 2023.06.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02024/009191 EN 2024.01.11

(71) 申请人 辉瑞大药厂

地址 美国

(72) 发明人 J·C·德弗莱斯特 永田麻子

S·P·普兰肯 J·E·斯潘格勒尔

S·C·萨顿 J·H·塔特洛克

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理师 邹智弘

(51) Int.Cl.

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

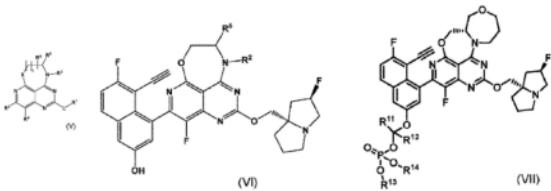
权利要求书6页 说明书87页 附图1页

(54) 发明名称

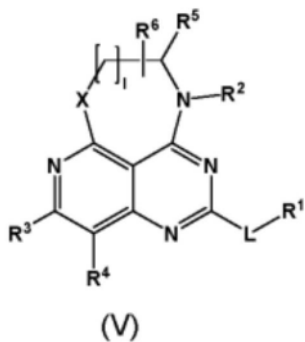
吡啶并[4,3-D]嘧啶化合物

(57) 摘要

本发明涉及式(I)至(VII)的化合物或其药学上可接受的盐,它们在医药中的用途;含有它们的组合物;它们的制备方法;和在这样的方法中使用的中间体。本发明的化合物可用于治疗、预防、抑制和改善癌症、疾病或障碍。式(V)、(VI)和(VII)

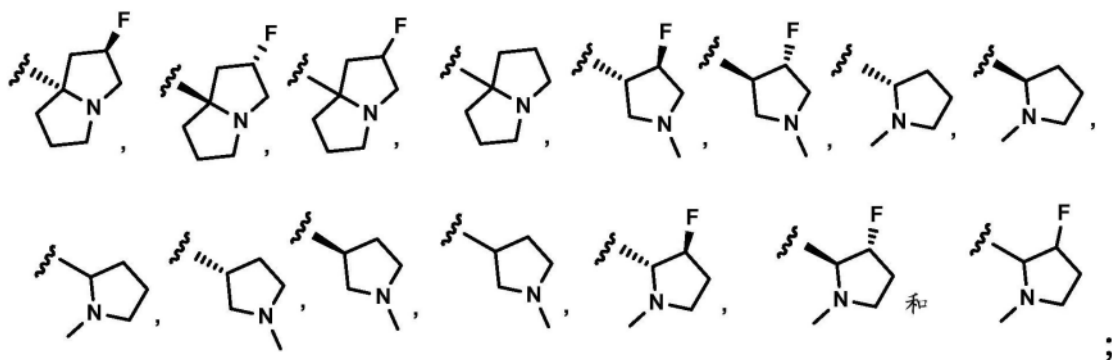


## 1. 式 (V) 的化合物

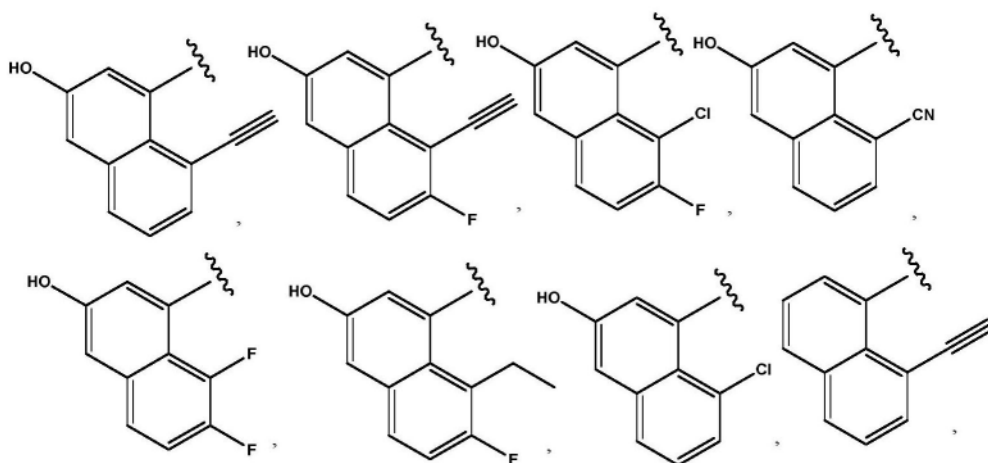


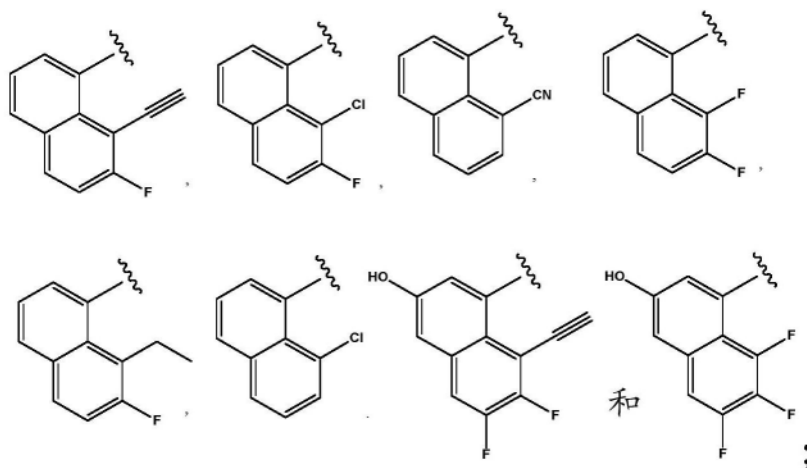
或其药学上可接受的盐,其中:

$R^1$ 选自由以下组成的组:



$R^2$ 为 $C_1$ 烷基、 $C_3$ 烷基、-( $C_1$ 亚烷基)-OH或-( $C_3$ 亚烷基)-OH; $R^3$ 选自由以下组成的组:





$R^4$ 为Cl或F;

$R^5$ 为 $-(C_1\text{亚烷基})-OH$ 或 $C_1$ 烷基,其中 $R^2$ 和 $R^5$ 任选地一起形成包含一个杂原子O的7元杂环烷基;

$R^6$ 表示一个或两个选自由以下组成的组的取代基: $H$ 、 $-OH$ 、卤素、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-CN$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、 $C_1-C_6$ 氟烷基、 $C_3-C_6$ 氟环烷基,和 $C_1-C_6$ 烷氧基;

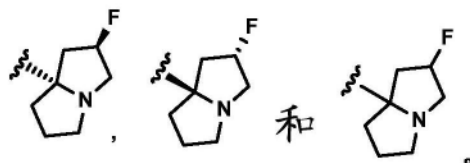
L为连接基,其包含一个、两个或三个独立地选自由 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 和 $-CR^8R^9-$ 组成的组的成员;

$R^7$ 、 $R^8$ 及 $R^9$ 各自独立地为 $H$ 或 $C_1-C_3$ 烷基;

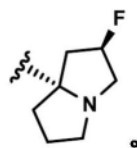
X为O、N或S;和

1为1或2。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 选自由以下组成的组:



3. 根据权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 为:



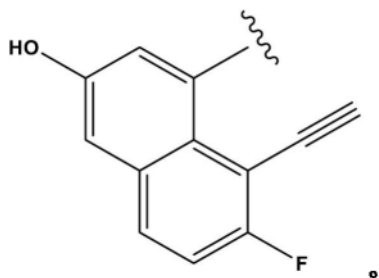
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 为 $C_3$ 烷基,和 $R^5$ 为 $-(C_1\text{亚烷基})-OH$ 。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 为 $-(C_3\text{亚烷基})-OH$ ,和 $R^5$ 为 $C_1$ 烷基。

6. 根据权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 和 $R^5$ 一起形成包含一个杂原子O的7元杂环烷基。

7. 根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 和 $R^5$ 一起形成包含一个杂原子O的7元杂环烷基。

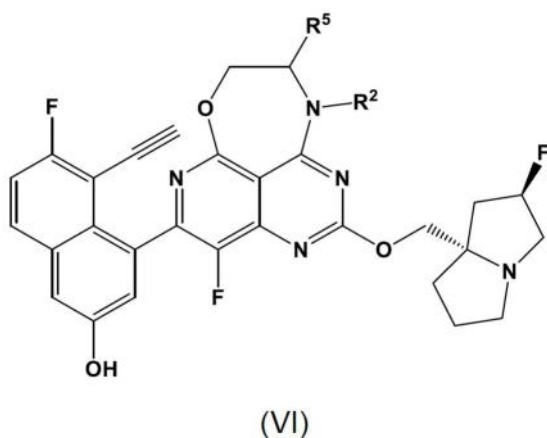
8. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $R^3$ 为:



9. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $R^4$ 为F。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X为0, 1为1。

11. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物具有式(VI):



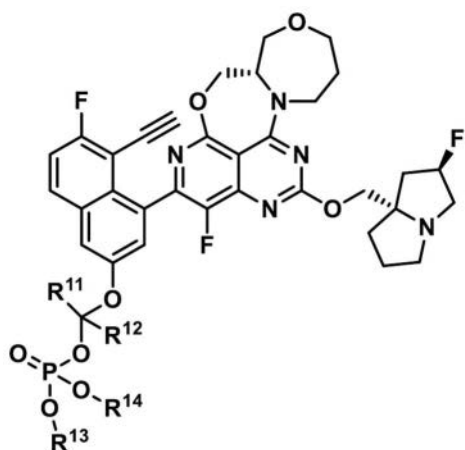
12. 根据权利要求11所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $R^2$ 为 $C_3$ 烷基, 和 $R^5$ 为-( $C_1$ 亚烷基)-OH。

13. 根据权利要求11所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $R^2$ 为-( $C_3$ 亚烷基)-OH, 和 $R^5$ 为 $C_1$ 烷基。

14. 根据权利要求12所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $R^2$ 和 $R^5$ 一起形成包含一个杂原子O的7元杂环烷基。

15. 根据权利要求13所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $R^2$ 和 $R^5$ 一起形成包含一个杂原子O的7元杂环烷基。

16. 式(VII)的化合物,



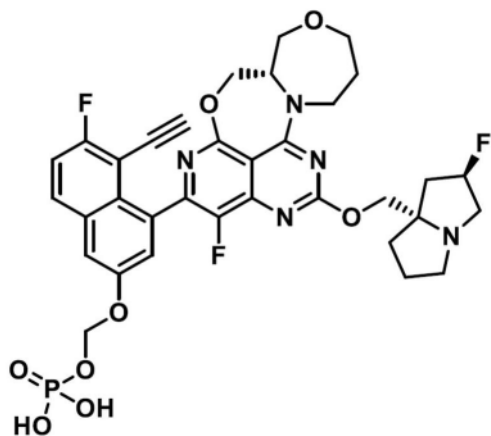
(VII)

或其药学上可接受的盐，

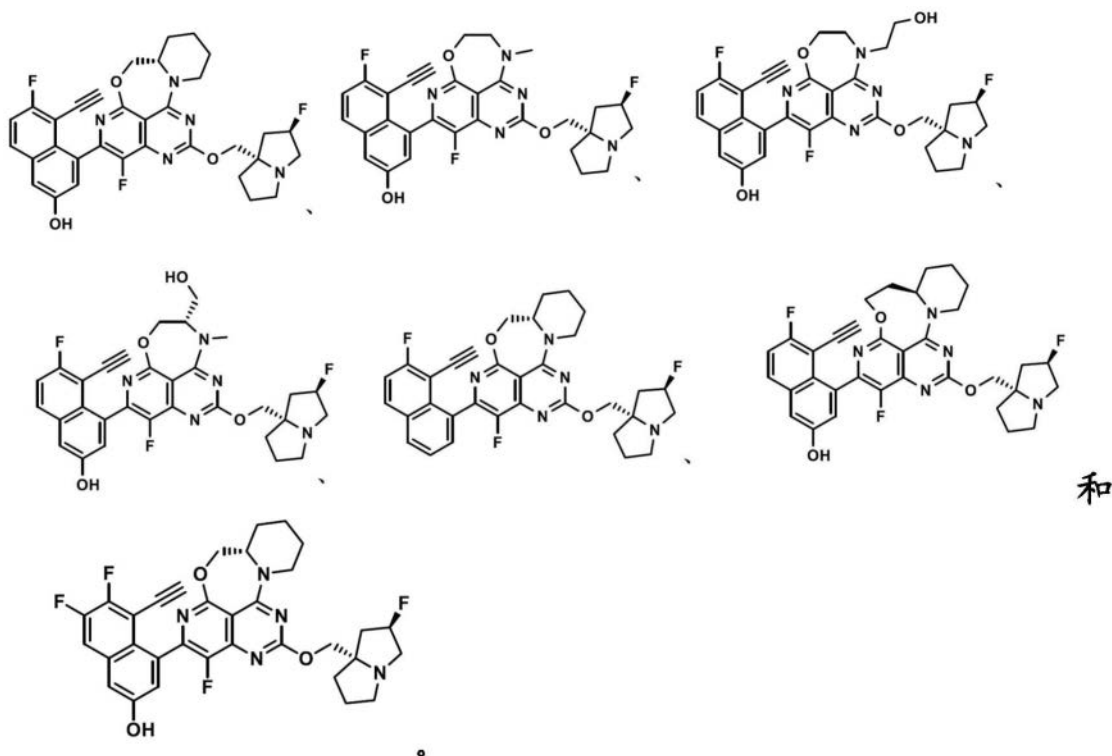
其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>各自独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

17. 根据权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>各自独立地为H或甲基。

18. 根据权利要求16或17所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物为



19. 化合物或其药学上可接受的盐，选自由以下组成的组：



20. 药物组合物,其包含根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

21. 用于治疗癌症的方法,包括向对其有需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

22. 用于治疗癌症的方法,包括向对其有需要的受试者施用作为单一药剂的治疗有效量的根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

23. 用于治疗癌症的方法,包括向对其有需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和另外包括施用治疗有效量的另外的抗癌治疗剂。

24. 根据权利要求21至23中任一项所述的方法,其中所述癌症为小细胞肺癌 (NSCLC)、胰腺癌或结直肠癌。

25. 根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用于用作药物。

26. 根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗癌症。

27. 根据权利要求26所述的用于治疗癌症的化合物,其中所述癌症为小细胞肺癌 (NSCLC)、胰腺癌或结直肠癌。

28. 根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗癌症的药物的用途。

29. 根据权利要求28所述的、化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗癌症的药物的用途,其中所述癌症为小细胞肺癌 (NSCLC)、胰腺癌或结直肠癌。

30. 用于在受试者中治疗通过抑制KRAS G12C、KRAS G12D和KRAS G12V受体介导的障碍的方法,其包括向对其有需要的受试者施用有效治疗所述障碍有效的量根据权利要求1至

19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

31. 药物组合,其包含根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种另外的治疗剂或其药学上可接受的盐。

32. 药物组合物,其包含根据权利要求31的药物组合和至少一种赋形剂。

## 吡啶并[4,3-D]嘧啶化合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及作为Kirsten大鼠肉瘤病毒基因同源物(Kirsten rat sarcoma viral homolog;KRAS)抑制剂的新的吡啶并[4,3-d]嘧啶化合物。本发明还涉及该化合物的制备和制备中所使用的中间体、含有该化合物的组合物,和该化合物用于治疗KRAS相关疾病,如癌症的用途。

### 背景技术

[0002] KRAS、HRAS (Harvey大鼠肉瘤病毒) 和NRAS (神经母细胞瘤RAS病毒基因同源物; Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog) 属于一组GTP酶,其通过复杂的信号传导级联而在细胞存活及增殖中至关重要。在所有癌症的大约30%中发现突变的RAS基因 (Hyun等人, 2021, Int. J. Mol. Sci. 22 (22), 12142)。KRAS为癌细胞中最常突变的RAS同源异构体 (最多85%), 其引起包括非小细胞肺癌 (NSCLC)、结直肠癌和胰腺癌的癌症的发展,就受影响的患者而言,该癌症在总体上和个体地均存在显著未满足的医学需求。KRAS突变广泛见于胰腺导管癌 (PDAC) 中。已在30%的NSCLC病例中观察到KRAS中的突变,该NSCLC为肺癌的主要 (80%) 形式。NSCLC中所见的KRAS突变包括39%的G12C、18-21%的G12V和17-18%的G12D。KRAS突变发生于35-45%的结肠癌中,导致耐药性。

[0003] 几十年来一直在寻求KRAS的抑制剂,最近的进展为索托拉西布和随后的KRAS G12C靶向化合物在试验中获得批准 (Palmer等人2021, NPJ Precision Oncology, 5, 98)。索托拉西布经由在位置12处共价修饰突变体半胱氨酸而特异性地靶向KRAS中的突变。出于该原因,当考虑其他主要KRAS突变,如G12V和G12D时,索托拉西布和其他目前已知的依赖于相同作用机制的KRAS抑制剂的治疗范围可能窄并用途有限。

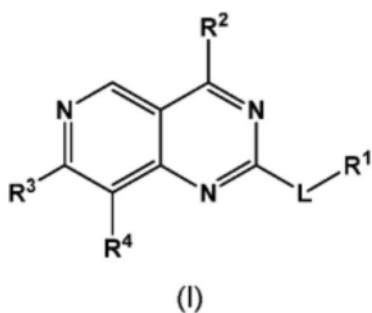
[0004] 因此,仍需要可以用于治疗更广泛范围的癌症的新KRAS抑制剂。

### 发明内容

[0005] 本发明部分地提供式 (I) 至式 (VII) 的化合物、其药学上可接受的盐。本发明的化合物可以抑制所有KRAS G12C、KRAS G12D和KRAS G12V受体的活性,并且可以用于治疗、预防、抑制和改善由KRAS G12C、KRAS G12D和KRAS G12V受体或其组合中的任一者介导的疾病,如癌症、障碍和病症。还提供了药物组合物,其包含单独或与另外的抗癌治疗剂组合的本发明的化合物或盐。本发明还部分地提供用于制备本发明的这样的化合物、药学上可接受的盐和组合物的方法,以及使用前述的方法。提供本发明内容以按简化形式引入对下文在具体实施方式中进一步描述的概念的选择。本发明内容并不旨在鉴别所要求保护的主题的关键特征或基本特征,也不旨在在确定所要求保护的主题的范围中单独用作辅助。

[0006] 根据本发明的实施方案,提供式 (I) 的化合物

[0007]

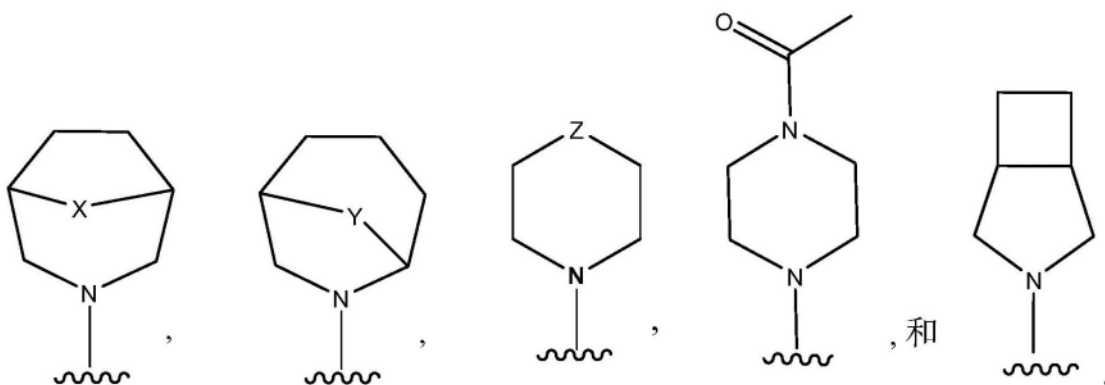


[0008] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0009]  $R^1$ 为 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基或包含选自由N、O和S组成的组的一个、两个或三个杂原子的4-12元杂环烷基,其中 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基或4-12元杂环烷基各自任选地被一个、两个或三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:-OH、-CN、卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 氟烷基和 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基;

[0010]  $R^2$ 选自由以下组成的组:

[0011]



[0012] 其中 $R^2$ 任选地被一个、两个或三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:-OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CN、-CH<sub>2</sub>CN、卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 氟烷基和 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基;

[0013]  $R^3$ 为 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或包含一个、两个、三个或四个N原子的4-12元杂芳基,其中 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或4-12元杂芳基任选地被一个、两个、三个或四个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:-OH、卤素、-CN、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基和 $C_2$ - $C_3$ 炔基;

[0014]  $R^4$ 为氢、卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 氟烷基;

[0015] L为连接基,其包含一个、两个或三个独立地选自由-O-、-S-、-NR<sup>5</sup>-和-CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-组成的组的成员;

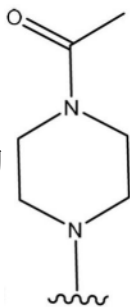
[0016] R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自独立地为H或 $C_1$ - $C_3$ 烷基;

[0017] X和Y各自独立地选自由O、S、-SO<sub>2</sub>-和 $C_1$ - $C_2$ 亚烷基组成的组;和

[0018] Z为键、 $C_1$ - $C_2$ 亚烷基、O、S或-SO<sub>2</sub>-;

[0019] 其中当Z为O时, $R^2$ 被一个、两个或三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:-OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CN、-CH<sub>2</sub>CN、卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 氟烷基和 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基,

[0020] 其中当 $R^2$ 为包含哌嗪基环的



时,哌嗪基环被一个、两个或三个独立地选

自由以下组成的组的取代基取代: -OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CN、-CH<sub>2</sub>CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基。

[0021] 本发明的实施方案描述如下,其中为方便起见,实施方案1 (E1) 与上文所提供的式(I)的实施方案相同。

[0022] 应理解,前述一般性描述和以下详细描述均仅为示例性和解释性的,并且并不限制所要求保护的本发明。

### 附图说明

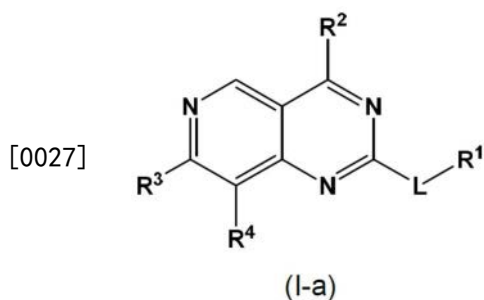
[0023] 图1提供了小鼠PK研究结果,显示在以100mg/kg (n=3,平均值+/-SD) 对雌性NSG小鼠经口给药之后,雌性NSG小鼠血浆中实施例33的未结合血浆浓度。使用基于Pluronic的制剂[2.5% (w/v) Pluronic F-68 (泊洛沙姆 (Poloxamer) 188)]制备实施例33的溶液,和使用0.5% (w/v) 甲基纤维素制剂制备实施例33和实施例34两者的悬浮液小组 (arms)。

### 具体实施方式

[0024] 通过参考以下对本发明的实施方案和其中所包括的实施例的详细描述可以更容易地理解本发明。应理解的是,本发明不限于特定合成制造方法,其当然可以变化。还应理解的是,本文中所使用的术语是仅出于描述特定实施方案的目的且并不旨在为限制性的。

[0025] E1如上文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0026] E2式(I-a)的化合物



[0028] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0029]  $R^1$ 为C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基或包含选自由N、O和S组成的组的一个、两个或三个杂原子的4-12元杂环烷基,其中C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基或4-12元杂环烷基各自任选地被一个、两个或三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代: -OH、-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基;

[0030]  $R^2$ 为4-12元杂环烷基,其包含选自由N、O和S组成的组的一个、两个或三个杂原子,其中4-12元杂环烷基具有一个且仅有一个氮作为直接连接至式(I-a)的吡啶并[4,3-d]嘧啶核心的环成员,其中4-12元杂环烷基任选地被一个、两个或三个独立地选自由以下组成

的组的取代基取代：-OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CN、-CH<sub>2</sub>CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基，且当R<sup>2</sup>为吗啉基环时，吗啉基环被一个、两个或三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：-OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CN、-CH<sub>2</sub>CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基；

[0031] R<sup>3</sup>为C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基，或包含一个、两个、三个或四个N原子的4-12元杂芳基，其中C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或4-12元杂芳基任选地被一个、两个、三个或四个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：-OH、卤素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基和C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基；

[0032] R<sup>4</sup>为氢、卤素或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基；

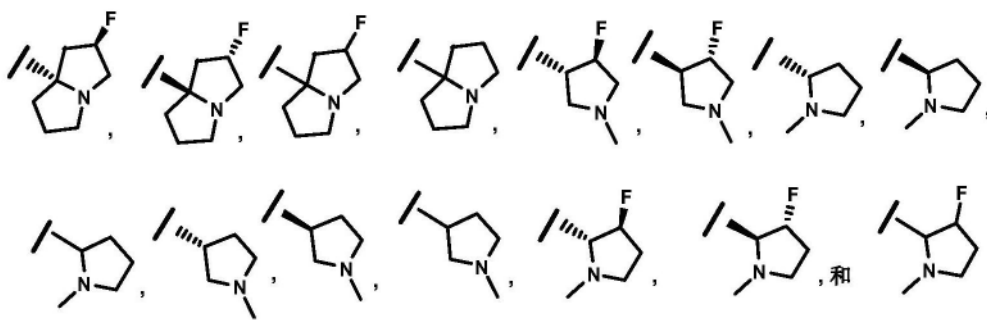
[0033] L为连接基，其包含一个、两个或三个独立地选自由-O-、-S-、-NR<sup>5</sup>-和-CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-组成的组的成员；和

[0034] R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

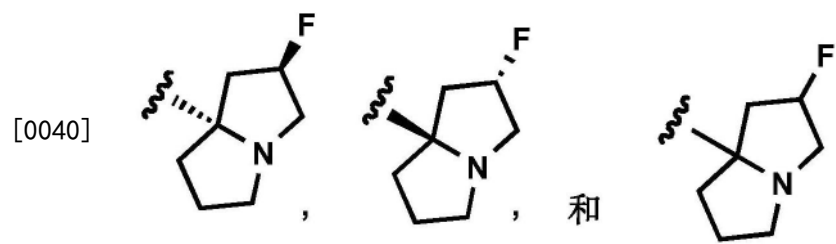
[0035] E3实施方案E1或实施方案E2的化合物或其药学上可接受的盐，其中L为-O-CH<sub>2</sub>-。

[0036] E4实施方案E1至E3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中R<sup>1</sup>为包含一个N作为唯一杂原子的5-8元杂环烷基，和5-8元杂环烷基任选地被一个、两个或三个独立地选自由卤素和C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基组成的组的取代基取代。

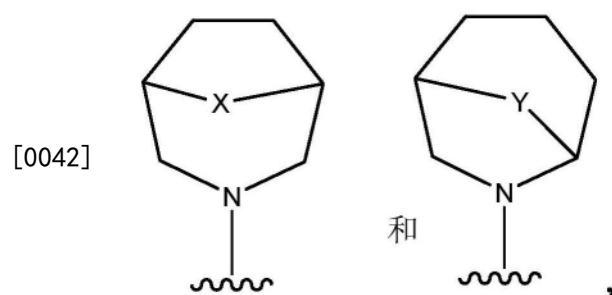
[0037] E5实施方案E1至E4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中R<sup>1</sup>选自由以下组成的组：



[0039] E6实施方案E5的化合物或其药学上可接受的盐，其中R<sup>1</sup>选自由以下组成的组：



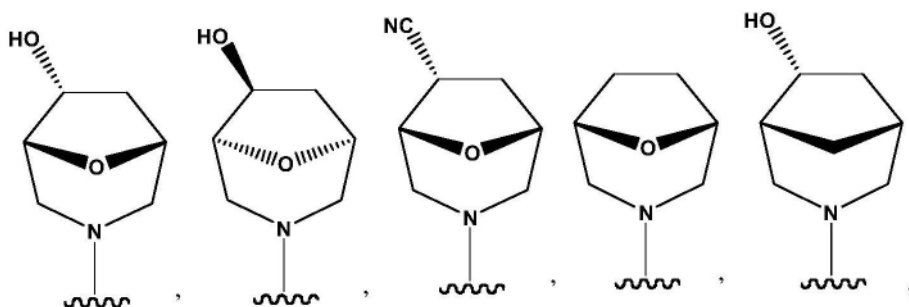
[0041] E7实施方案E1至E6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中R<sup>2</sup>选自由以下组成的组：



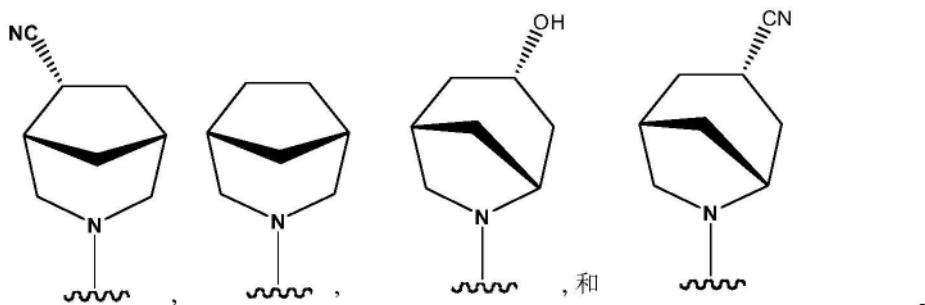
[0043] 其中X和Y各自独立地为O或-CH<sub>2</sub>-，和R<sup>2</sup>任选地被一个、两个或三个独立地选自由-

OH和-CN组成的组的取代基取代。

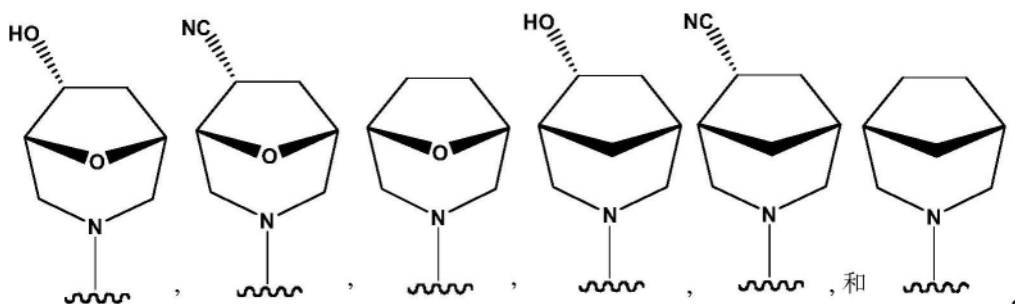
[0044] E8实施方案E7的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 选自由以下组成的组:



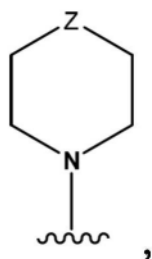
[0045]



[0046] E9实施方案E8的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 选自由以下组成的组:



[0048] E10实施方案E1至E6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 为

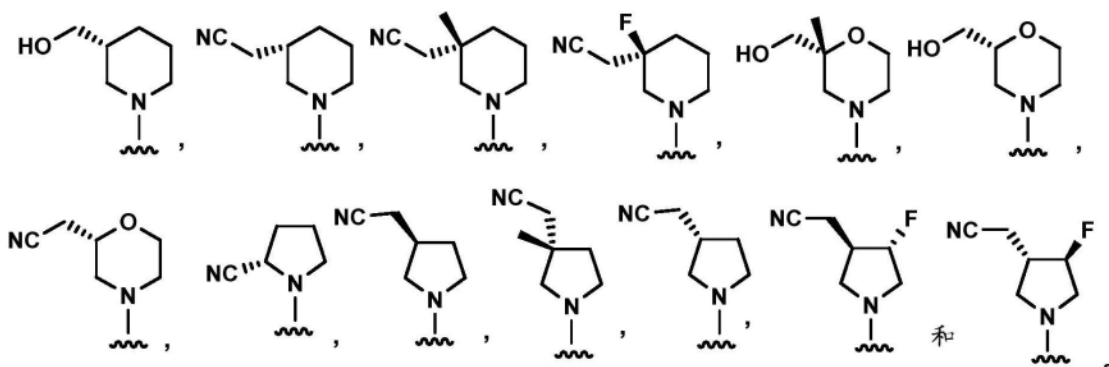


[0049]

[0050] 其中Z为键、 $-CH_2-$ 或O,其中 $R^2$ 任选地被一个、两个或三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代: $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、卤素、 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_1-C_3$ 氟烷基和 $C_1-C_3$ 烷氧基,和当Z为O时, $R^2$ 被一个、两个或三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代: $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、卤素、 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_1-C_3$ 氟烷基和 $C_1-C_3$ 烷氧基。

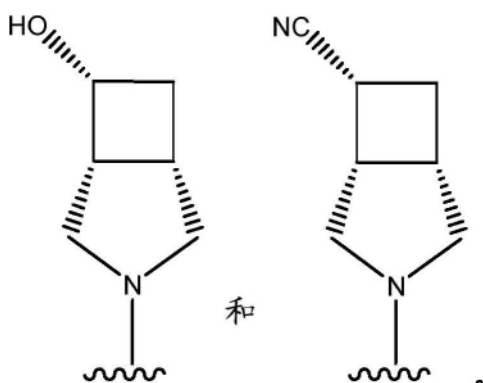
[0051] E11实施方案E10的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 选自由以下组成的组:

[0052]



[0053] E12实施方案E1至E6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 选自由以下组成的组:

[0054]

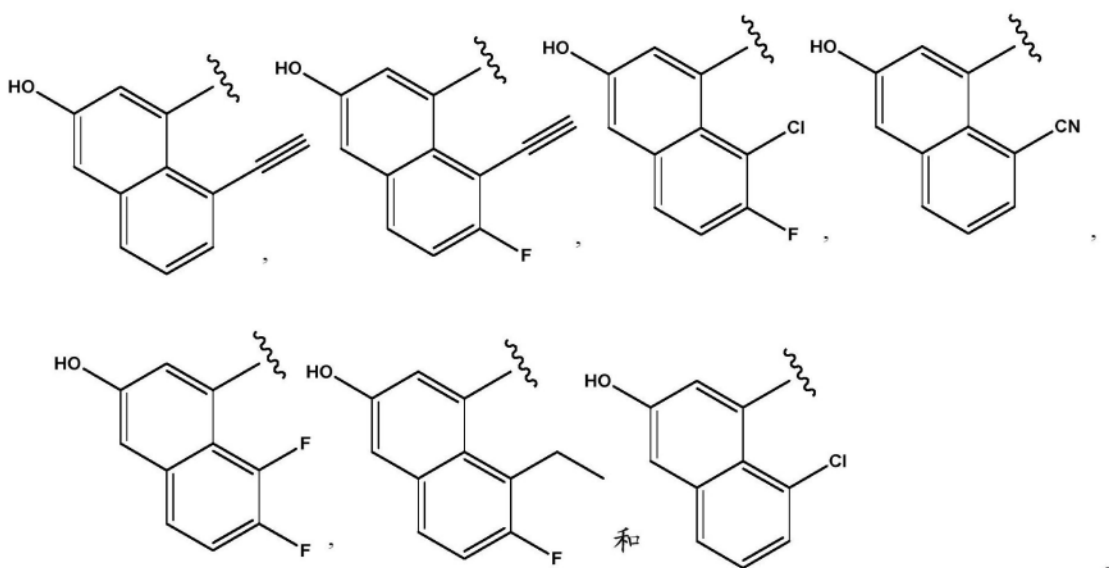


[0055] E13实施方案E1至E12中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 为 $C_6-C_{10}$ 双环芳基或4-12元双环杂芳基,和其中 $R^3$ 任选地被一个、两个、三个或四个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:-OH、卤素、-CN、 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_1-C_3$ 氟烷基和 $C_2-C_3$ 炔基。

[0056] E14实施方案E13的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 为任选地被一个、两个、三个或四个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的萘基:-OH、卤素、-CN、 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_1-C_3$ 氟烷基和 $C_2-C_3$ 炔基。

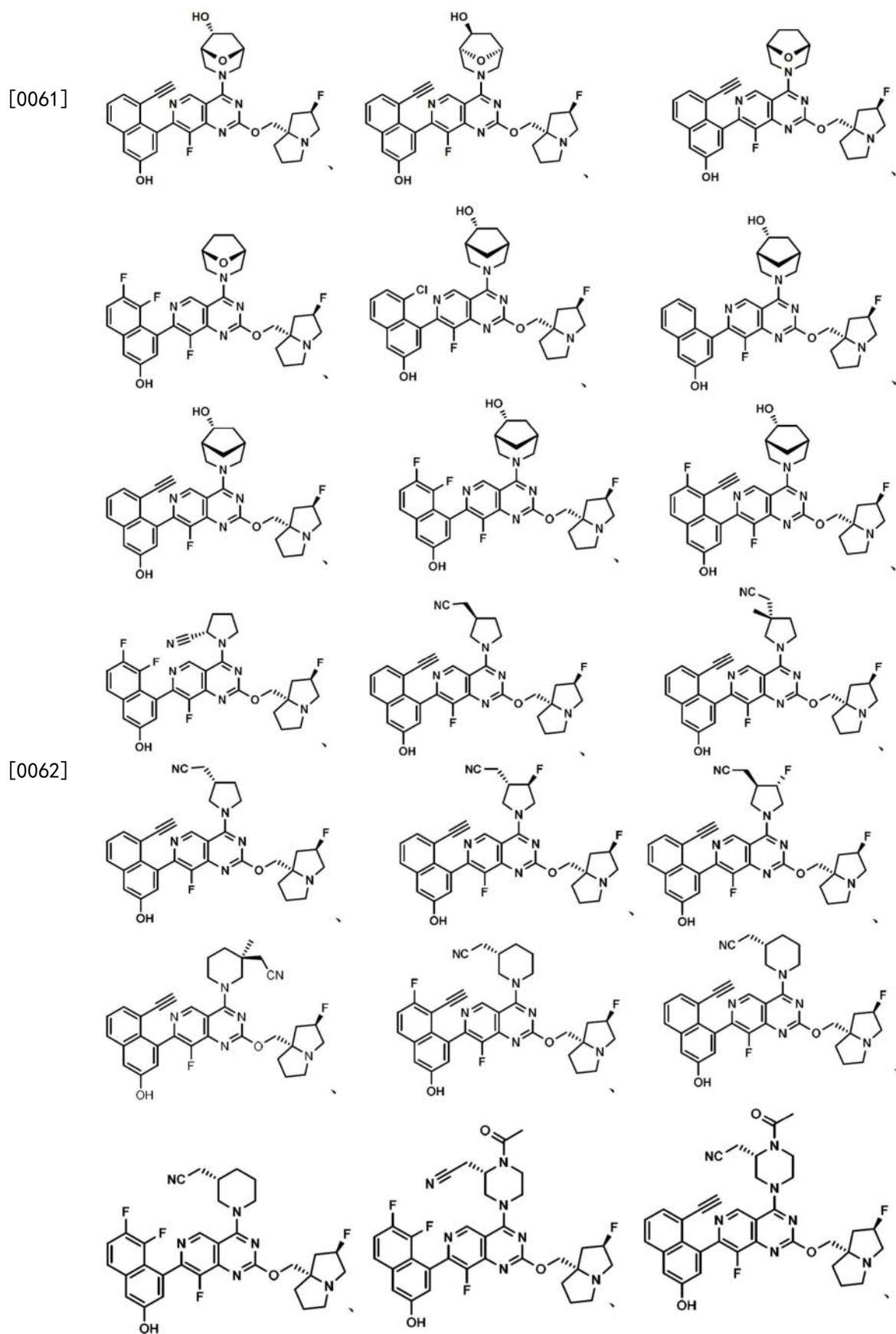
[0057] E15实施方案E14的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 选自由以下组成的组:

[0058]

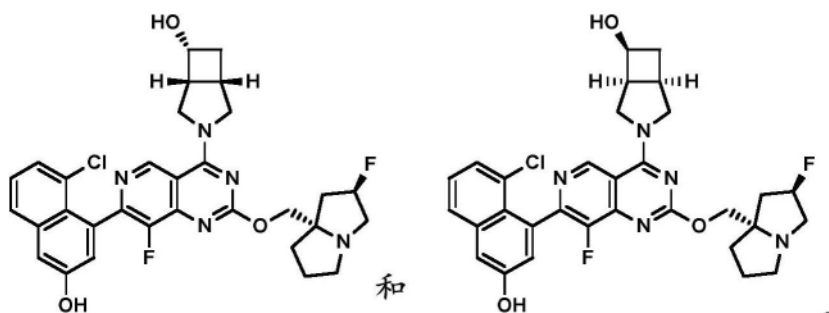


[0059] E16实施方案E1至E15中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^4$ 为Cl或F。

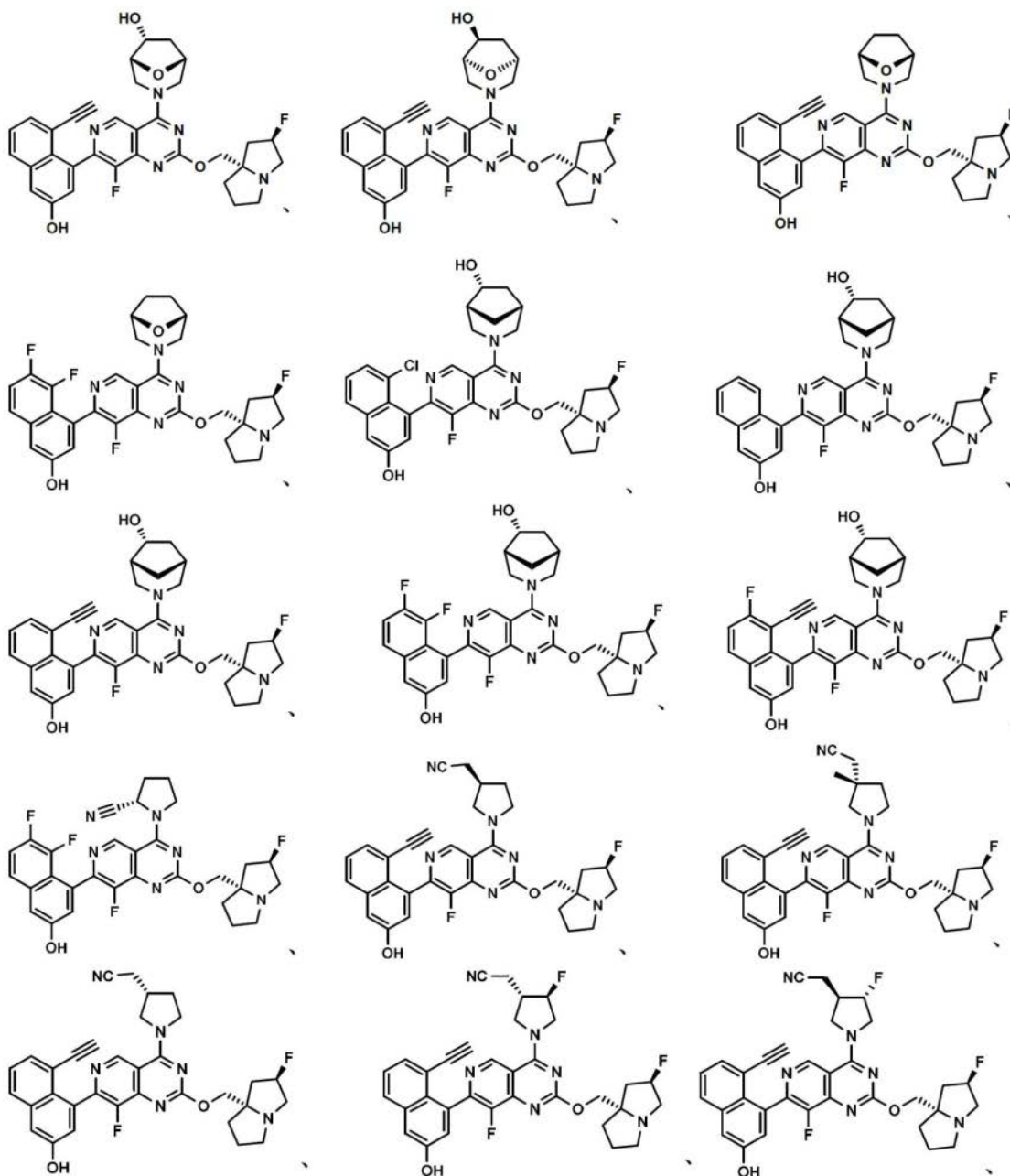
[0060] E17实施方案E1至E16中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中化合物选自由以下组成的组:



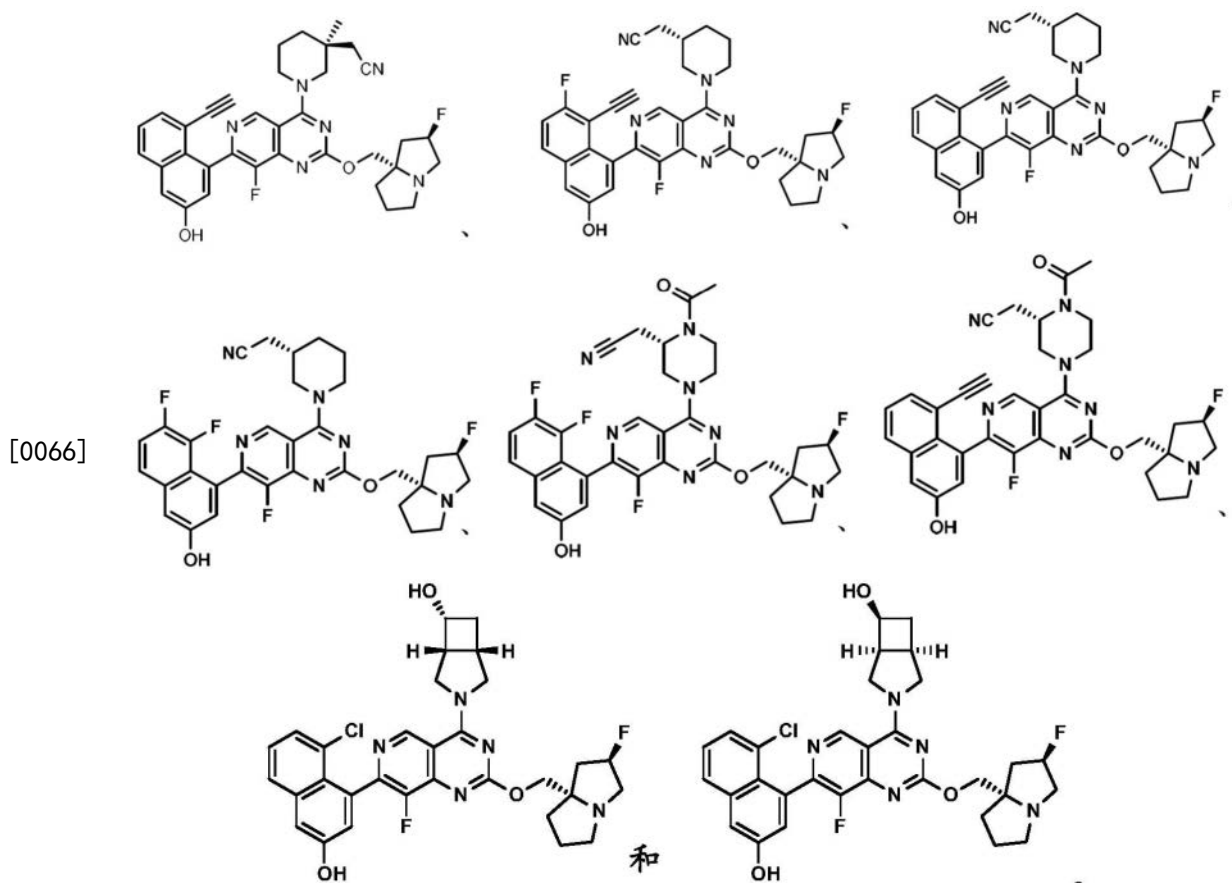
[0063]



[0064] E18实施方案E17的化合物,其中化合物选自由以下组成的组:



[0065]



[0067] E19药物组合物,其包含实施方案E1至E18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0068] E20用于治疗癌症的方法,其包含向对其有需要的受试者施用治疗有效量的如实施方案E1至E18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0069] E21用于治疗癌症的方法,其包含向对其有需要的受试者施用治疗有效量的如实施方案E1至E18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐作为单一药剂。

[0070] E22用于治疗癌症的方法,其包含向对其有需要的受试者施用治疗有效量的如实施方案E1至E18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,和另外包括施用治疗有效量的另外的抗癌治疗剂。

[0071] E23实施方案E20至E22中任一项的用于治疗癌症的方法,其中癌症为小细胞肺癌(NSCLC)、胰腺癌或结直肠癌。

[0072] E24实施方案E1至E18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用作药物。

[0073] E25实施方案E1至E18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症。

[0074] E26实施方案E25的用于治疗癌症的化合物,其中癌症为非小细胞肺癌(NSCLC)、胰腺癌或结直肠癌。

[0075] E27如实施方案E1至E18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备用于治疗癌症的药物。

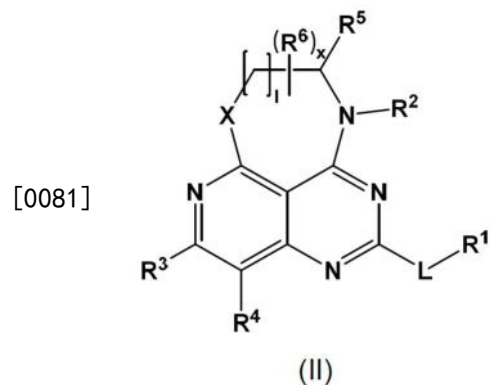
[0076] E28实施方案E27的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗癌症的药物的用途,其中癌症为小细胞肺癌(NSCLC)、胰腺癌或结直肠癌。

[0077] E29用于在受试者中治疗通过抑制KRAS G12C、KRAS G12D和KRAS G12V受体介导的障碍的方法,其包括向对其有需要的受试者施用有效治疗该障碍的量的实施方案E1至E18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0078] E30药物组合,其包含实施方案E1至E18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种另外的治疗剂或其药学上可接受的盐。

[0079] E31药物组合物,其包含实施方案E30的药物组合和至少一种赋形剂。

[0080] E32式(II)的化合物:



[0082] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0083]  $R^1$ 为 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基或包含选自由N、O和S组成的组的一个、两个或三个杂原子的4-12元杂环烷基,其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:-OH、-CN、卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 氟烷基和 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基;

[0084]  $R^2$ 为H或选自由以下组成的组:-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-OH、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-CN、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-SH、-( $C_1$ - $C_3$ 亚烷基)-S-( $C_1$ - $C_3$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_3$ 亚烷基)-(S=O)-( $C_1$ - $C_3$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_3$ 亚烷基)-(SO<sub>2</sub>)-( $C_1$ - $C_3$ 烷基)、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_3$ - $C_6$ 氟环烷基和 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基,其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-SH、-( $C_1$ - $C_4$ 亚烷基)-CN、-( $C_1$ - $C_4$ 亚烷基)-OH、卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 氟烷基和 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基;

[0085]  $R^3$ 为 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或包含一个、两个、三个或四个N原子的4-12元杂芳基,其各自任选地被一个、两个、三个或四个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:-OH、卤素、-CN、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基和 $C_2$ - $C_3$ 炔基,当 $R^3$ 被两个 $C_1$ - $C_3$ 烷基取代时,两个 $C_1$ - $C_3$ 烷基可以连接以形成稠合至所述 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或4-12元杂芳基的3-6元环;

[0086]  $R^4$ 为H、卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 氟烷基;

[0087]  $R^5$ 为H、-OH、卤素、-NH<sub>2</sub>、CN或选自由以下组成的组:-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-OH、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-CN、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-SH、-( $C_1$ - $C_3$ 亚烷基)-S-( $C_1$ - $C_3$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_3$ 亚烷基)-(S=O)-( $C_1$ - $C_3$ 烷基)、-( $C_1$ - $C_3$ 亚烷基)-(SO<sub>2</sub>)-( $C_1$ - $C_3$ 烷基)、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_3$ - $C_6$ 氟环烷基和 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基,其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-SH、-( $C_1$ - $C_4$ 亚烷基)-CN、卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 氟烷基和 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基;或替代地, $R^5$ 与 $R^5$ 连接的碳,以及 $R^2$ 与 $R^2$ 连接的氮一起形成包含一个、两个或三个选自由N、O和S组成的组的杂原子的4-8元杂环烷基,或选自由N( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、-(S=O)-和-(SO<sub>2</sub>)-组成的组的含杂原子的基团,其中所述4-8元杂环烷基任选地被一个、两个或三个选自由以下组成的组的取代基取代:-OH、-CN、卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、-( $C_1$ - $C_6$ 亚烷基)-CN

和-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-OH;

[0088] R<sup>6</sup>在每次出现时独立地为H、-OH、卤素、CN或选自由以下组成的组:-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基)-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>氟环烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:-OH、-CN、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基)-CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基;

[0089] L为连接基,其包含一个、两个或三个独立地选自由-O-、-S-、-NR<sup>7</sup>-和-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-组成的组的成员;

[0090] R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>各自独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基;

[0091] X为O、N或S;

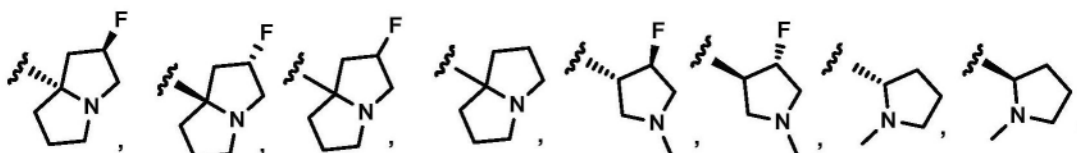
[0092] l为1或2;和

[0093] x为1或2。

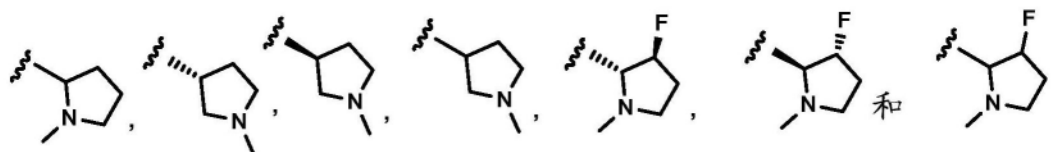
[0094] E33实施方案E32的化合物或其药学上可接受的盐,其中连接基L为-(O-CH<sub>2</sub>)-。

[0095] E34实施方案E32或实施方案E33的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>为包含一个N作为唯一杂原子的5-8元杂环烷基,和所述5-8元杂环烷基任选地被一个、两个或三个独立地选自由卤素和C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基组成的组的取代基取代。

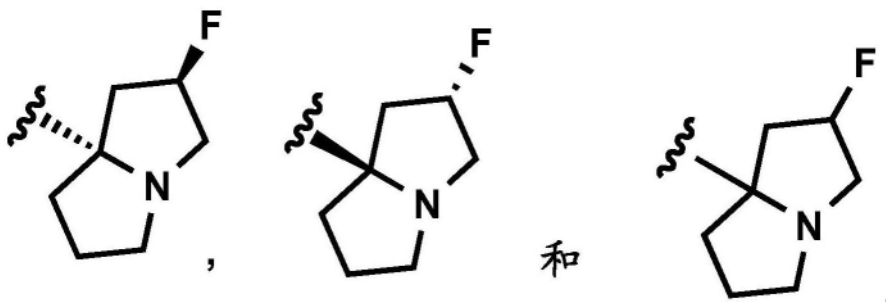
[0096] E35实施方案E34的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>选自由以下组成的组:



[0097]



[0098] E36实施方案E35的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>选自由以下组成的组:



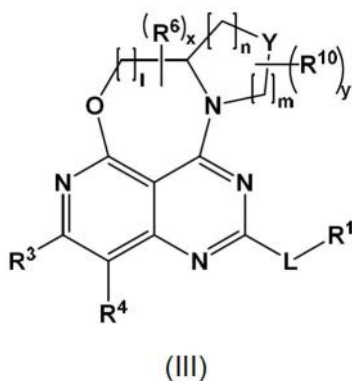
[0099]

[0100] E37实施方案E32至E36中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>2</sup>为H或选自由-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>亚烷基)-OH和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基组成的组,其各自任选地被一个、两个或三个独立地选自由-OH、-CN和卤素组成的组的取代基取代。

[0101] E38实施方案E32至E37中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>各自为H、-OH、-CN、卤素,或独立地选自由-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>亚烷基)-OH和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基组成的组,各自任选地被一个、两个或三个独立地选自由-OH、-CN和卤素组成的组的取代基取代。

[0102] E39实施方案E32至E38中任一项的化合物,其中化合物具有式(III):

[0103]



[0104] 其中Y选自由以下组成的组： $\text{CH}_2$ 、O、N( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)、S、(S=O)和(SO<sub>2</sub>)；

[0105]  $\text{R}^{10}$ 在每次出现时独立地选自由以下组成的组： $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、卤素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基、 $-(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 亚烷基)- $\text{CN}$ 和 $-(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 亚烷基)- $\text{OH}$ ；和

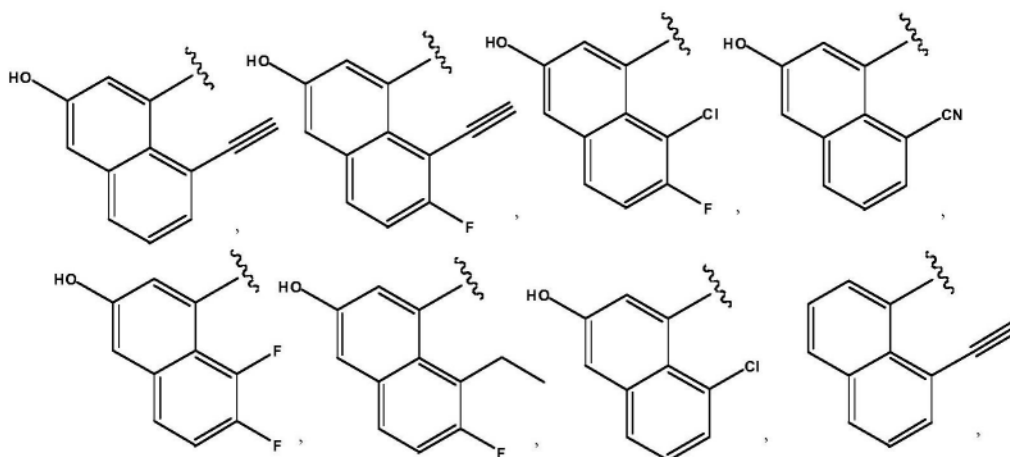
[0106] m和n各自独立地为0、1、2或3，y为1、2或3，和m+n为1、2、3、4或5。

[0107] E40实施方案E39的化合物，其中Y为 $-\text{CH}_2$ -或O。

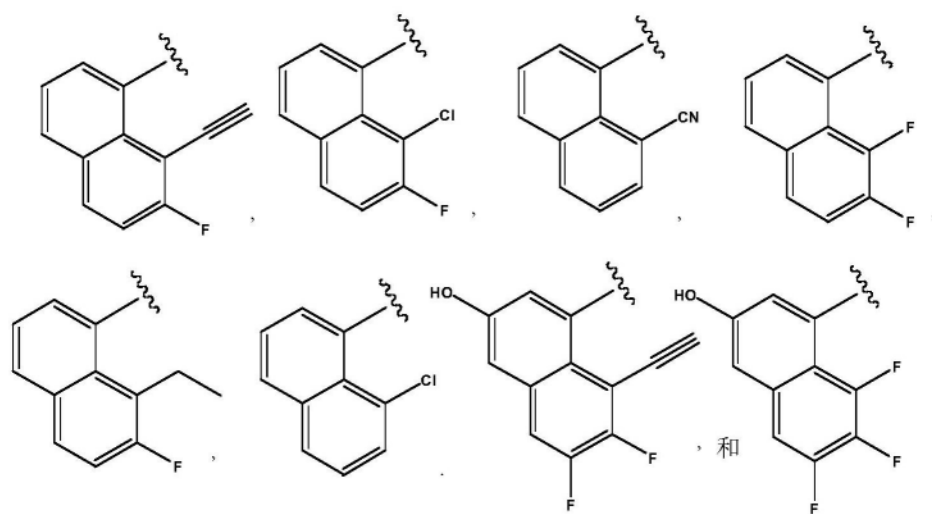
[0108] E41实施方案E32至E40中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 $\text{R}^3$ 为双环芳基或双环杂芳基，其各自任选地被一至四个独立地选自由以下组成的组的取代基取代： $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 氟烷基和 $\text{C}_2$ - $\text{C}_3$ 炔基，当 $\text{R}^3$ 被两个 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基取代时，两个 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基可以连接以形成3-6元环。

[0109] E42实施方案E41的化合物或其药学上可接受的盐，其中 $\text{R}^3$ 为任选地被一至四个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的萘基： $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 氟烷基和 $\text{C}_2$ - $\text{C}_3$ 炔基。

[0110] E43实施方案E42的化合物或其药学上可接受的盐，其中 $\text{R}^3$ 选自由以下组成的组：



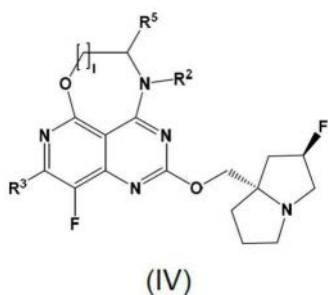
[0111]



[0112] E44实施方案E32至E43中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>4</sup>为Cl或F。

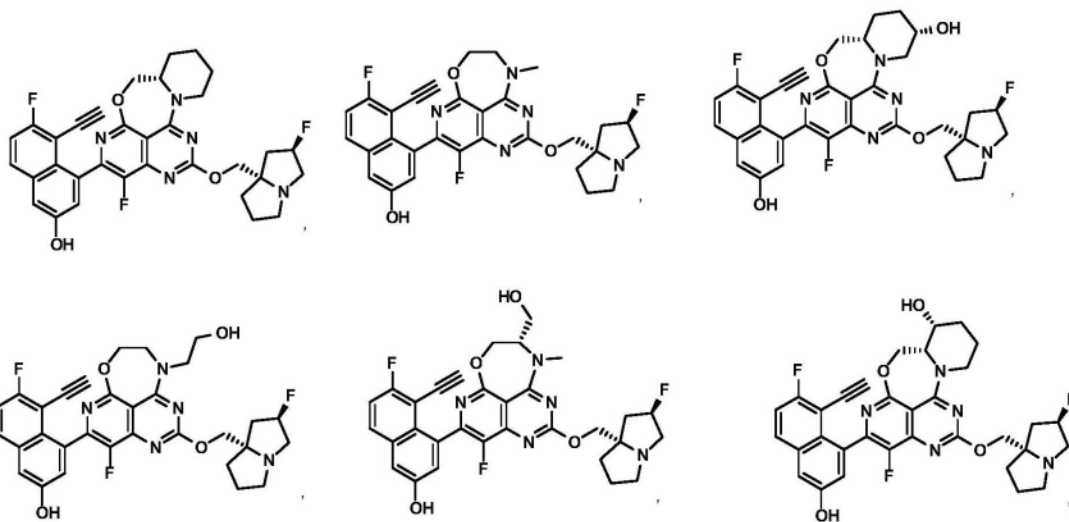
[0113] E45实施方案E32的化合物或其药学上可接受的盐,其中化合物具有式(IV):

[0114]

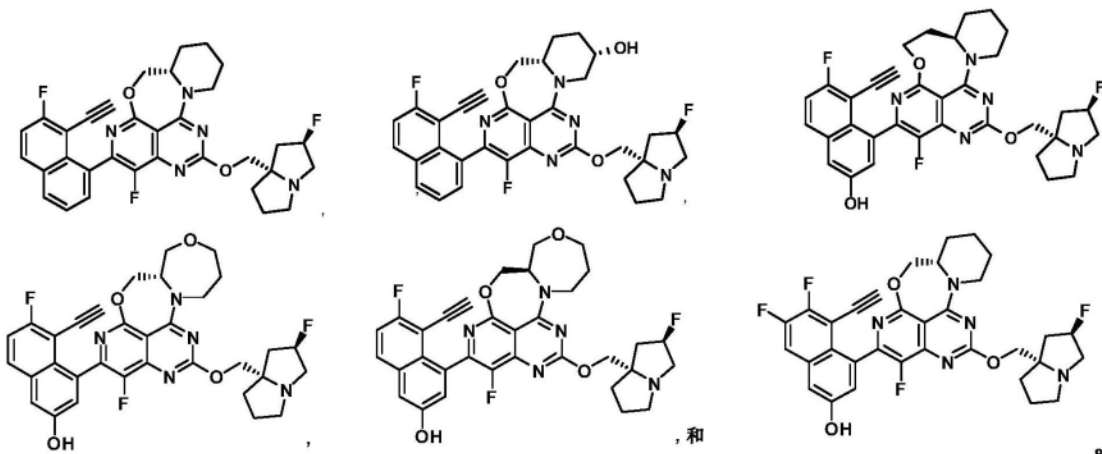


[0115] 其中R<sup>3</sup>为任选地被一至四个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的萘基:-OH、卤素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基和C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基;1为1或2。

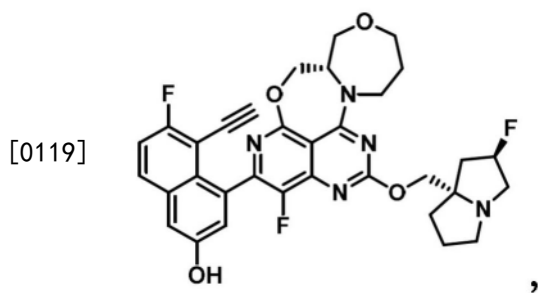
[0116] E46实施方案E32的化合物或其药学上可接受的盐,其中化合物选自由以下组成的组:



[0117]

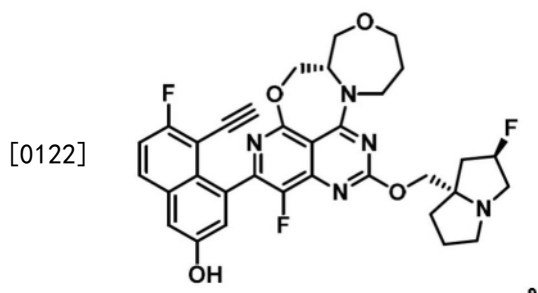


[0118] E47化合物,其为:



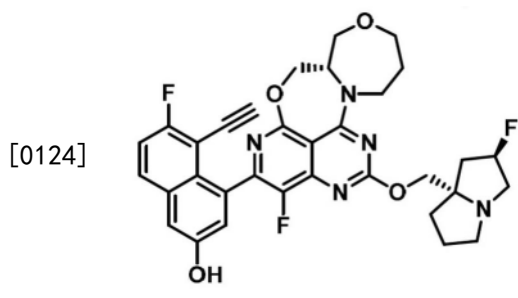
[0120] 或其药学上可接受的盐。

[0121] E48化合物,其为:



[0122]

[0123] E49化合物的药学上可接受的盐,其中化合物为:



[0125] E50药物组合物,其包含实施方案E32至E47中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0126] E51用于治疗癌症的方法,其包括向对其有需要的受试者施用治疗有效量的实施方案E32至E47中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0127] E52用于治疗癌症的方法,其包括向对其有需要的受试者施用治疗有效量的实施方案E32至E47中任一项的化合物或其药学上可接受的盐作为单一药剂。

[0128] E53用于治疗癌症的方法,其包括向对其有需要的受试者施用治疗有效量的实施方案E32至E47中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,和另外包括施用治疗有效量的另外的抗癌治疗剂。

[0129] E54实施方案E51至E53中任一项的用于治疗癌症的方法,其中癌症为小细胞肺癌(NSCLC)、胰腺癌或结直肠癌。

[0130] E55实施方案E32至E47中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用作药物。

[0131] E56实施方案E32至E47中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症。

[0132] E57实施方案E56的用于治疗癌症的化合物,其中所述癌症为小细胞肺癌(NSCLC)、胰腺癌或结直肠癌。

[0133] E58实施方案E32至E47中任一项的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备用于治疗癌症的药物。

[0134] E59实施方案E58的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗癌症的药物的用途,其中癌症为小细胞肺癌(NSCLC)、胰腺癌或结直肠癌。

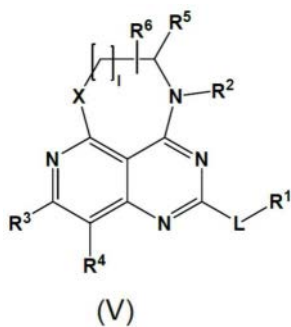
[0135] E60用于在受试者中治疗通过抑制KRAS G12C、KRAS G12D和KRAS G12V受体介导的障碍的方法,其包括向对其有需要的受试者施用有效治疗该障碍的量的实施方案E32至E47中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0136] E61药物组合,其包含实施方案E32至E47中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种另外的治疗剂或其药学上可接受的盐,其中所述药物组合为固定或非固定的组合。

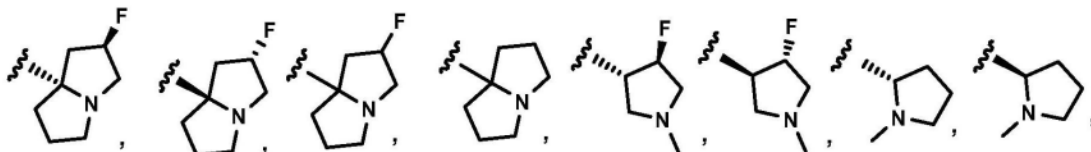
[0137] E62药物组合物,其包含实施方案E61的药物组合和至少一种赋形剂。

[0138] E63式(V)的化合物:

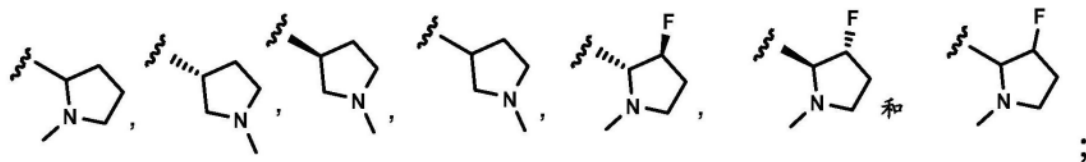
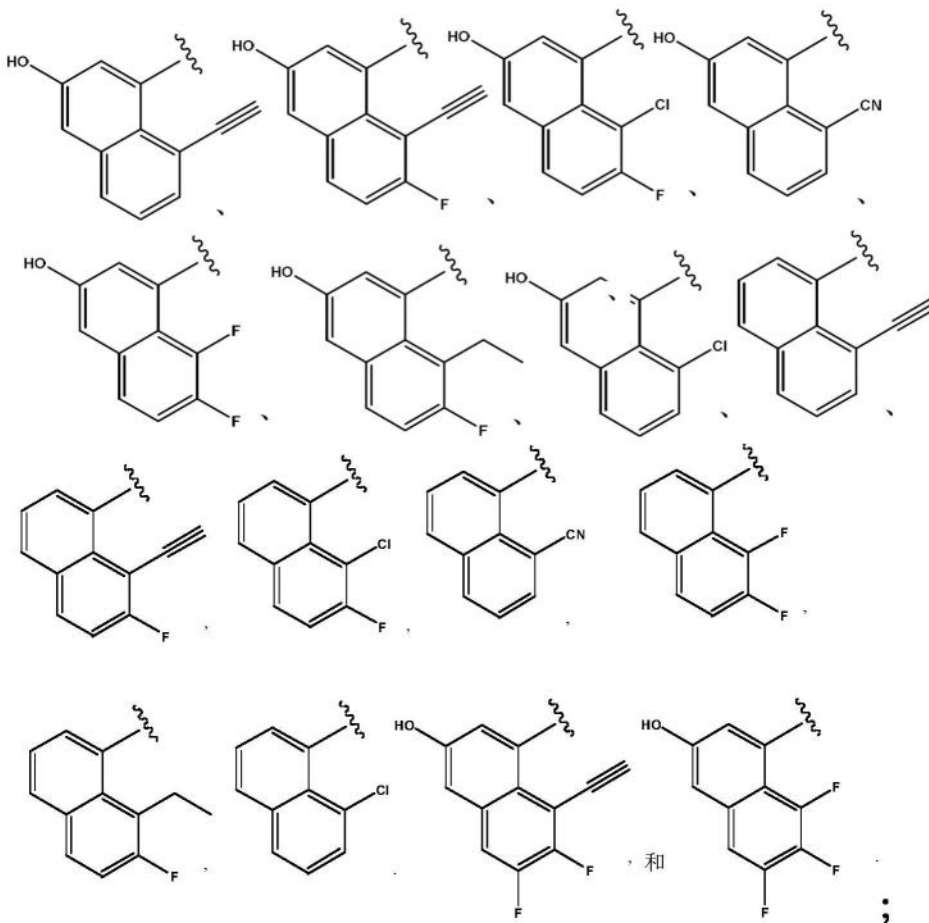
[0139]



[0140] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0141]  $R^1$ 选自由以下组成的组:

[0142]

[0143]  $R^2$ 为 $C_1$ 烷基、 $C_3$ 烷基、-( $C_1$ 亚烷基)-OH或-( $C_3$ 亚烷基)-OH;[0144]  $R^3$ 选自由以下组成的组:

[0145]

[0146]  $R^4$ 为Cl或F;

[0147]  $R^5$ 为 $-(C_1$ 亚烷基) $-OH$ 或 $C_1$ 烷基,其中 $R^2$ 和 $R^5$ 任选地一起形成包含一个杂原子O的7元杂环烷基;

[0148]  $R^6$ 表示一个或两个选自由以下组成的组的取代基: $H$ 、 $-OH$ 、卤素、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基) $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基) $-CN$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、 $C_1-C_6$ 氟烷基、 $C_3-C_6$ 氟环烷基和 $C_1-C_6$ 烷氧基;

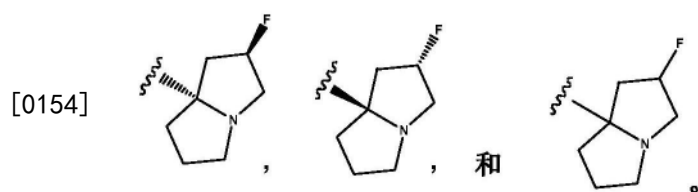
[0149]  $L$ 为连接基,其包含一个、两个或三个独立地选自由 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 和 $-CR^8R^9-$ 组成的组的成员;

[0150]  $R^7$ 、 $R^8$ 和 $R^9$ 各自独立地为 $H$ 或 $C_1-C_3$ 烷基;

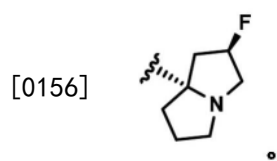
[0151]  $X$ 为O、N或S;和

[0152]  $l$ 为1或2。

[0153] E64实施方案E63的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 选自由以下组成的组:



[0155] E65实施方案E64的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 为:



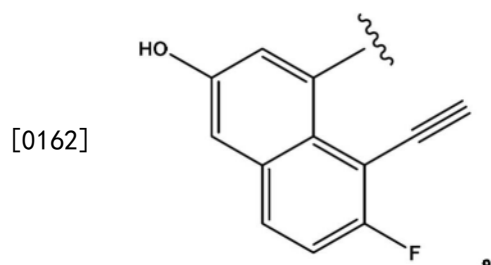
[0157] E66实施方案E63至E65中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 为 $C_3$ 烷基,和 $R^5$ 为 $-(C_1$ 亚烷基) $-OH$ 。

[0158] E67实施方案E63至E65中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 为 $-(C_3$ 亚烷基) $-OH$ ,和 $R^5$ 为 $C_1$ 烷基。

[0159] E68实施方案E66的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 和 $R^5$ 连接在一起以形成包含一个杂原子O的7元杂环烷基。

[0160] E69实施方案E67的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 和 $R^5$ 连接在一起以形成包含一个杂原子O的7元杂环烷基。

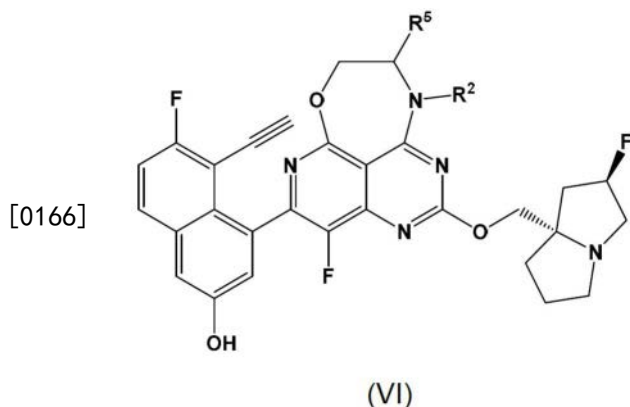
[0161] E70实施方案E63至E69中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 为:



[0163] E71实施方案E63至E70中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^4$ 为F。

[0164] E72实施方案E63至E71中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $X$ 为O,  $l$ 为1。

[0165] E73实施方案E63的化合物或其药学上可接受的盐,其中化合物具有式(VI):



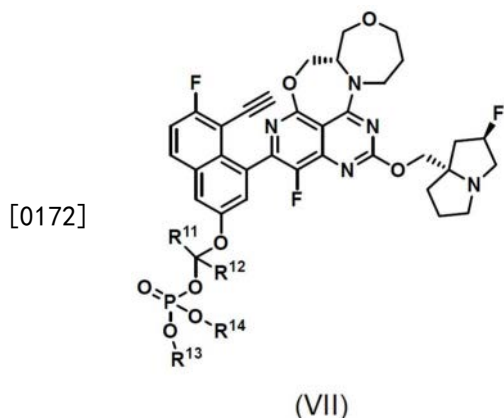
[0167] E74实施方案E73的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 为 $C_3$ 烷基,和 $R^5$ 为-( $C_1$ 亚烷基)-OH。

[0168] E75实施方案E73的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 为-( $C_3$ 亚烷基)-OH,和 $R^5$ 为 $C_1$ 烷基。

[0169] E76实施方案E74的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 和 $R^5$ 一起形成包含一个杂原子O的7元杂环烷基。

[0170] E77实施方案E75的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 和 $R^5$ 一起形成包含一个杂原子O的7元杂环烷基。

[0171] E78式(VII)的化合物

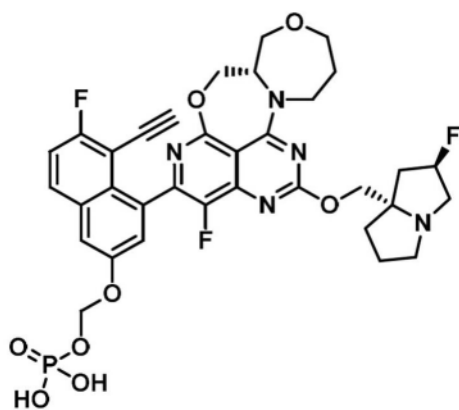


[0173] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自独立地为H或 $C_1$ - $C_3$ 烷基。

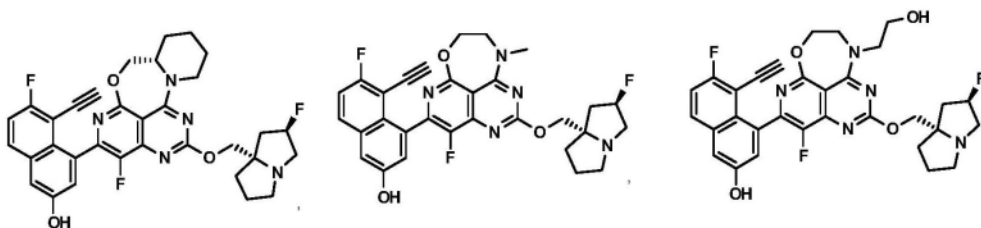
[0174] E79实施方案E78的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自独立地为H或甲基。

[0175] E80实施方案E78或E79的化合物或其药学上可接受的盐,其中化合物为

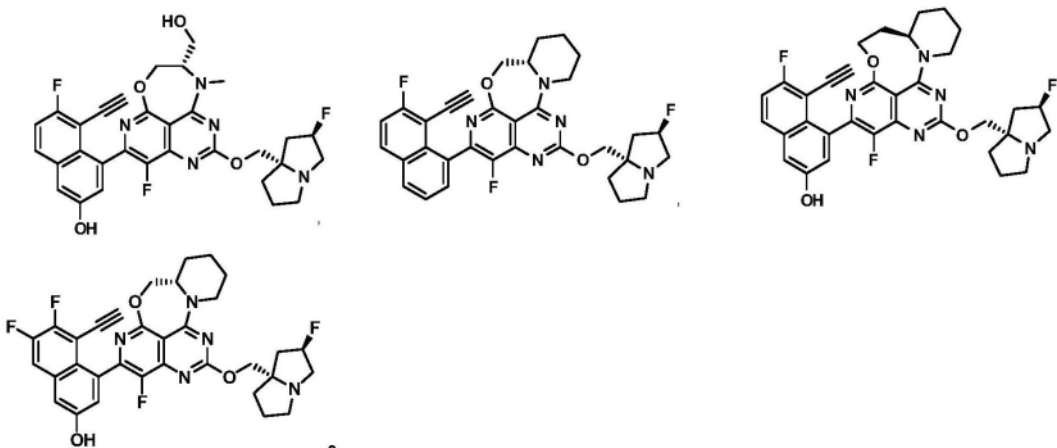
[0176]



[0177] E81化合物或其药学上可接受的盐,其选自由以下组成的组:



[0178]



和

[0179] E82药物组合物,其包含实施方案E63至E81中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0180] E83用于治疗癌症的方法,其包括向对其有需要的受试者施用治疗有效量的实施方案E63至E81中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0181] E84用于治疗癌症的方法,其包括向对其有需要的受试者施用治疗有效量的实施方案E63至E81中任一项的化合物或其药学上可接受的盐作为单一药剂。

[0182] E85用于治疗癌症的方法,其包括向对其有需要的受试者施用治疗有效量的实施方案E63至E81中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,和另外包括施用治疗有效量的另外的抗癌治疗剂。

[0183] E86实施方案E83至E85中任一项的用于治疗癌症的方法,其中癌症为小细胞肺癌(NSCLC)、胰腺癌或结直肠癌。

[0184] E87实施方案E63至E81中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用作药物。

[0185] E88实施方案E63至E81中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症。

[0186] E89实施方案E88的用于治疗癌症的化合物,其中该癌症为小细胞肺癌(NSCLC)、胰腺癌或结直肠癌。

[0187] E90实施方案E63至E81中任一项的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备用于治疗癌症的药物。

[0188] E91实施方案E90的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗癌症的药物的用途,其中癌症为小细胞肺癌(NSCLC)、胰腺癌或结直肠癌。

[0189] E92用于在受试者中治疗通过抑制KRAS G12C、KRAS G12D和KRAS G12V受体介导的障碍的方法,其包括向对其有需要的受试者施用有效治疗该障碍的量的实施方案E63至E81中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0190] E93药物组合,其包含实施方案E63至E81中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种另外的治疗剂或其药学上可接受的盐,其中所述药物组合为固定或非固定的组合。

[0191] E94药物组合物,其包含实施方案E93的药物组合和至少一种赋形剂。

[0192] 本文中所描述的实施方案中的每一个可以与本文中所描述的任何其他(一个或多个)实施方案组合,所述任何(一个或多个)其他实施方案与其所组合的(一个或多个)实施方案一致。另外,实施例中所描述的化合物中的任一种或其药学上可接受的盐可以单独地要求保护或与实施例的一种或多种其他化合物或其药学上可接受的盐分组在一起。

[0193] 此外,本文中所描述的实施方案中的每一个在其范围内想到本文中所描述的化合物的药学上可接受的盐、化合物的立体异构体和立体异构体的药学上可接受的盐。

[0194] 定义

[0195] 除非本文中另外定义,否则与本发明结合使用的科学和技术术语具有本领域普通技术人员通常理解的含义。

[0196] 在不存在本文中未具体公开的任何(一个或多个)要素的情况下,可以适当地实践本文中所描述的发明。

[0197] “本发明的化合物”包括式(I)的化合物和其制备中所使用的新中间体。本领域普通技术人员将会意识到,本发明的化合物包括其可能存在的构象异构体(例如顺式和反式异构体)和所有光学异构体(例如对映异构体和非对映异构体)、外消旋体、非对映异构体和这样的异构体的其他混合物、互变异构体。本领域普通技术人员还将意识到,本发明的化合物包括它们可以形成的溶剂化物、水合物、同形体、多晶型物、酯、盐形式、前药和经同位素标记的形式。

[0198] 如本文中所使用,除非另外指示,否则单数形式“一种/一个(a/an)”和“该(the)”包括复数个参考物。举例而言,“一个”取代基包括一个或多个取代基。

[0199] 如本文中所使用,当用于修饰数值定义的参数(例如,5mg的剂量)时,术语“约”是指该参数的变化可以比该参数的规定数值低或高多达10%。例如,约5mg的剂量是指5%±10%,即其可以在4.5mg与5.5mg之间变化。

[0200] 如果将取代基描述为“独立地选”自一个组,则每个取代基彼此独立地进行选择。因此,每个取代基可以与其他(一个或多个)取代基相同或不同。

[0201] “任选的”或“任选(地)”意指随后描述的事件或情形可能发生但并非必须发生,和该描述包括其中事件或情形发生的情况和不发生的情况。

[0202] 术语“任选地被……取代”和“被取代(的)或未取代(的)”可互换地使用以指示所描述的特定基团可以不具有非氢取代基(即,未取代),或该基团可以具有一个或多个非氢取代基(即,被取代)。如果未另外规定,则可以存在的取代基的总数目等于所描述基团的未取代形式上存在的H原子数目。在任选的取代基经由双键连接时,如氧亚基( $=O$ )取代基,该基团占据两个可用价,因此所包括的其他取代基的总数目减二。在任选的取代基独立地选自替代物的列表的情况下,所选择的基团可以相同或不同。在本公开通篇中,应理解的是,任选的取代基的数目和性质将被限于这样的取代对于本领域普通技术人员而言为化学上合理的程度。

[0203] “卤素”是指氟、氯、溴和碘(F、Cl、Br、I)。

[0204] “氰基”是指碳原子通过叁键连接至氮原子的取代基,即 $-C\equiv N$ (在本文中还可描绘为“-CN”)。

[0205] “羟基”是指-OH基团。

[0206] “氧亚基”是指双键氧( $=O$ )。

[0207] “烷基”是指具有指定数目的碳原子的饱和一价脂族烃基,包括直链或支链基团。烷基可以含有,但不限于,1至6个碳原子(“ $C_1$ - $C_6$ 烷基”)、1至3个碳原子(“ $C_1$ - $C_3$ 烷基”)或1至2个碳原子(“ $C_1$ - $C_2$ 烷基”)。实例包括,但不限于,甲基、乙基、正丙基、异丙基等。

[0208] “氟烷基”是指如本文中所定义的烷基,其中烷基的一个至所有氢原子被氟原子替换。实例包括,但不限于,氟甲基、二氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基和四氟乙基。完全取代的氟烷基(也被称为全氟烷基)的实例包括三氟甲基( $-CF_3$ )和五氟乙基( $-C_2F_5$ )。

[0209] “亚烷基”是指具有指定数目的碳原子的二价脂族烃基。亚烷基可以含有,但不限于,1至6个碳原子(“ $C_1$ - $C_6$ 亚烷基”)或1至2个碳原子(“ $C_1$ - $C_2$ 亚烷基”)。实例包括 $-(CH_2)-$ (亚甲基)和 $-(CH_2-CH_2)-$ (亚乙基)。

[0210] “烷氧基”是指单键键合至氧原子的如本文中所定义的烷基。烷氧基连接至分子的连接点通过氧原子。烷氧基可描绘为烷基-O-。烷氧基可以含有,但不限于,1至6个碳原子(“ $C_1$ - $C_6$ 烷氧基”)或1至3个碳原子(“ $C_1$ - $C_3$ 烷氧基”)。烷氧基包括,但不限于,甲氧基、乙氧基、正丙氧基等。

[0211] “炔基”是指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳叁键组成的如本文中所定义的烷基。炔基可以含有2至3个碳原子(“ $C_2$ - $C_3$ 炔基”)。实例包括,但不限于,乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基等。

[0212] “环烷基”是指具有指定数目的碳原子的完全饱和的烃环体系,其可为通过环烷基环的碳原子连接至基础分子的单环、桥连或稠合的双环或多环体系。环烷基可以含有,但不限于,3至10个碳原子(“ $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基”)、3至8个碳原子(“ $C_3$ - $C_8$ 环烷基”)、3至6个碳原子(“ $C_3$ - $C_6$ 环烷基”)、3至5个碳原子(“ $C_3$ - $C_5$ 环烷基”)或3至4个碳原子(“ $C_3$ - $C_4$ 环烷基”)。实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基等。如本文中另外定义,环烷基可以任选地被取代、未取代或被取代。

[0213] “氟环烷基”是指如本文中所定义的环境基,其中烷基的一个至所有氢原子被氟原子替换。实例包括,但不限于,氟环丙基、氟环丁基、氟环戊基和氟环己基。

[0214] “杂环烷基”是指含有指定数目的环原子且含有至少一个选自N、O和S的杂原子作为环成员的完全饱和的环体系,其中环S原子任选地被一个或两个氧亚基取代(即 $S(O)_q$ ,其

中 $q$ 为0、1或2)且其中杂环烷基环通过可以为C或N的环原子连接至基础分子。杂环烷基环包括单环或多环,如双环。杂环烷基环还包括螺环、桥连或稠合至一个或多个其他杂环烷基环或碳环的环,其中这样的螺环、桥连环或稠合环本身可以为饱和、部分不饱和或芳族的,其不饱和或芳香性程度在化学上合理,条件是连接点为环体系的杂环烷基部分的原子。杂环烷基环可以含有1至4个选自N、O和S( $O_q$ )的杂原子作为环成员,或1至3个环杂原子或1至2个环杂原子,条件是这样的杂环烷基环不含有两个相邻氧原子或硫原子。

[0215] 如本文中另外定义,杂环烷基环可以任选地被取代、未取代或被取代。这样的取代基可以存在于连接至基础分子的杂环上,或存在于其所连接的单环、双环、三环、螺环、桥连环或稠合环上。

[0216] 根据本文中的定义,杂环烷基环可以包括,但不限于,4-12元杂环基,例如5-8元或4-6元杂环烷基。本发明的杂环烷基环基团的实例可以包括,但不限于,氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基、硫氮杂环庚烷基、六氢-1H-吡咯里嗪(pyrrolizine)环基团、8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷环基团、3-氮杂双环[3.2.1]辛烷环基团、6-氮杂双环[3.2.1]辛烷环基团或3-氮杂双环[3.2.0]庚烷环基团。

[0217] “芳基”或“芳族”是指含有指定数目的环原子的单环、双环(例如联芳基、稠合)或多环体系,其中环中的所有碳原子均具有 $sp^2$ 杂化且其中 $\pi$ 电子呈共轭状态。芳基可以含有,但不限于,6至10个碳原子(“ $C_6-C_{10}$ 芳基”)。稠合芳基可以包括芳环(例如,苯环),其稠合至另一芳环。实例包括,但不限于,苯基、联苯基、萘基、蒽基、菲基、茛满基和茛基。如本文中另外定义,芳基可以任选地被取代、未取代或被取代。

[0218] 类似地,“杂芳基”或“杂芳族”是指单环、双环(例如杂联芳基、稠合)或多环体系,其含有指定数目的环原子且包括至少一个选自N、O和S的杂原子作为环中的环成员,其中环中的所有碳原子具有 $sp^2$ 杂化且其中 $\pi$ 电子呈共轭状态。杂芳基可以含有,但不限于,5至14个环原子(“5-14元杂芳基”)、5至12个环原子(“5-12元杂芳基”)、5至10个环原子(“5-10元杂芳基”)、5至9个环原子(“5-9元杂芳基”)或5至6个环原子(“5-6元杂芳基”)。杂芳基环经由杂芳环的环原子连接至基础分子。因此,5元或6元杂芳基环(单独或呈稠合结构)可以经由环C或N原子连接至基础分子。杂芳基的实例包括,但不限于,吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、异噻唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡啶嗪基(pyridiziny1)、嘧啶基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、三嗪基、蔡啶基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、卟啉基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[4,5-c]吡啶基、吡唑并[4,3-d]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、异吲哚基、嘌呤基、吲哚啉基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡咯并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、氮杂喹唑啉基、酞嗪基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[4,3-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-b]吡嗪基、吡啶并[3,4-b]吡嗪基、嘧啶并[5,4-d]嘧啶基、吡嗪并[2,3-b]吡嗪基、嘧啶并[4,5-d]嘧啶基。5元或6元杂芳基的实例包括,但不限于,吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、异噻唑基、噻唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基环。

如本文中另外定义,杂芳基可以任选地被取代、未取代或被取代。

[0219] “氨基”是指未取代的基团-NH<sub>2</sub>。在氨基描述为被取代或任选地被取代的情况下,该术语包括形式-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>的基团,其中R<sub>x</sub>和R<sub>y</sub>中的每一个如本文中另外描述来定义。例如,“烷氨基”是指基团-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>,其中R<sub>x</sub>和R<sub>y</sub>中的一个为烷基部分且另一个为H,和“二烷氨基”是指-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>,其中R<sub>x</sub>和R<sub>y</sub>两者均为烷基部分,其中烷基部分具有指定数目的碳原子(例如,-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)或-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)<sub>2</sub>)。

[0220] 在本公开内容中的化学结构中使用的波浪线“”是指取代基的连接点。

[0221] 术语“药学上可接受的”意指物质(例如本文中所描述的化合物)及其任何盐,或含有本发明的物质或盐的组合物适合于向受试者或患者施用。

[0222] 如本文中所使用的“氘富集因子”意指氘丰度与氕的天然丰度之间的比率,其各自是相对于氢丰度。在特定实施方案中,指定为具有氕的原子位置的氘富集因子通常为至少1000(15%氘引入)、至少2000(30%氘引入)、至少3000(45%氘引入)、至少3500(52.5%氘引入)、至少3500(在各指定氘原子处52.5%氘引入)、至少4000(60%氘引入)、至少4500(67.5%氘引入)、至少5000(75%氘引入)、至少5500(82.5%氘引入)、至少6000(90%氘引入)、至少6333.3(95%氘引入)、至少6466.7(97%氘引入)、至少6600(99%氘引入)或至少6633.3(99.5%氘引入)。

[0223] 盐

[0224] 术语“药学上可接受的盐”之内包涵的盐是指通常通过使游离碱或游离酸分别与适合的有机酸或无机酸或适合的有机碱或无机碱反应来制备的本发明的化合物,以提供适合于向受试者或患者施用的本发明的化合物的盐。

[0225] 另外,式(I)的化合物还可以包括并非必然为药学上可接受的盐的这样的化合物的其他盐,其可以用作以下一者或多者的中间体:1)制备式(I)的化合物;2)纯化式(I)的化合物;3)分离式(I)的化合物的对映异构体;或4)分离式(I)的化合物的非对映异构体。

[0226] 合适的酸加成盐由形成无毒盐的酸形成。实例包括,但不限于,乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环己胺磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、羟苄基苯甲酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘二甲酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、帕莫酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、葡糖二酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐、1,5-萘二磺酸和昔美酸盐。

[0227] 合适的碱盐由形成无毒盐的碱形成。实例包括,但不限于,铝、精氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、甘氨酸、赖氨酸、镁、葡甲胺、乙醇胺、钾、钠、氨丁三醇和锌盐。

[0228] 还可形成酸和碱的半盐,例如半硫酸盐和半钙盐。

[0229] 关于合适的盐的综述,参见Paulekun, G.S.等人, Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection Based on Analysis of the Orange Book Database, J. Med. Chem. 2007; 50(26), 6665-6672。

[0230] 本发明的化合物的药学上可接受的盐可以通过本领域技术人员熟知的方法制备,

包括,但不限于,以下工序

[0231] (i) 使本发明的化合物与期望的酸或碱反应;

[0232] (ii) 使用期望的酸或碱,通过将酸不稳定或碱不稳定的保护基从本发明的化合物的合适前体去除,或通过使合适的环状前体,例如内酯或内酰胺开环;或

[0233] (iii) 通过将本发明的化合物的一种盐转化为另一种盐。这可以通过与适当的酸或碱反应或借助于合适的离子交换工序来实现。

[0234] 这些工序典型地在溶液中进行。可沉淀出所得盐且通过过滤来收集,或可以通过蒸发溶剂来回收。

[0235] 溶剂化物

[0236] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以以未溶剂化和溶剂化的形式存在。术语“溶剂化物”在本文中用于描述分子复合物,该分子复合物包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐,和一种或多种药学上可接受的溶剂分子,例如乙醇。当所述溶剂为水时,使用术语“水合物”。

[0237] 另外,式(I)的化合物还可以包括并非必然为药学上可接受的溶剂化物的这样的化合物的其他溶剂化物,其可以用作以下一者或多者的中间体:1) 制备式(I)的化合物;2) 纯化式(I)的化合物;3) 分离式(I)的化合物的对映异构体;或4) 分离式(I)的化合物的非对映异构体。

[0238] 目前公认的有机水合物的分类系统为定义隔离位点(isolated site)水合物、通道水合物或金属离子配位水合物的系统-参见K.R.Morris的Polymorphism in Pharmaceutical Solids(H.G.Brittain编辑,Marcel Dekker,1995)。隔离位点水合物为其中水分子通过插入有机分子彼此分离而不直接接触的水合物。在通道水合物中,水分子处于紧邻其他水分子的晶格通道中。在金属-离子配位水合物中,水分子与金属离子结合。

[0239] 当溶剂或水紧密结合时,复合物可具有与湿度无关的明确定义的化学计量。然而,当溶剂或水弱结合时(如在通道溶剂化物和吸湿化合物中),水/溶剂含量可以取决于湿度和干燥条件。在这样的情况下,非化学计量将成为标准。

[0240] 复合物

[0241] 本发明的范围内还包括多组分复合物(除盐和溶剂化物以外),其中药物和至少一种其他组分以化学计量或非化学计量的量存在。该类型的复合物包括包合物(药物-主体包合复合物)和共晶体。后者典型地定义为经由非共价相互作用结合在一起的中性分子成分的结晶复合物,例如可以与中性分子或与盐形成氢键合的复合物(共晶体)。共晶体可以通过熔融结晶、通过从溶剂重结晶或通过将组分物理地研磨在一起来制备-参见O.Almarsson和M.J.Zaworotko的Chem Commun,17,1889-1896(2004)。对于多组分复合物的一般综述,参见Haleblan的J Pharm Sci,64(8),1269-1288(1975年8月)。

[0242] 固体形式

[0243] 本发明的化合物可以以从完全无定形至完全结晶的范围内的连续固态形式存在。术语“无定形”是指其中材料在分子层级上缺乏长程有序且取决于温度可以展现固体或液体的物理性质的状态。典型地,这样的材料不产生独特X射线衍射图案,和在展现固体的性质的同时,更正式地描述为液体。在加热后,发生固体性质至液体性质的变化,其特征在于状态改变,通常为二级(“玻璃化转变”)。术语“结晶”是指其中材料在分子层级上具有规则

排序的内部结构且产生具有规定峰值的独特X射线衍射图案的固相。这样的材料在充分加热时将会展现液体的性质,但固体变为液体的特征在于相变,通常为一级(“熔点”)。

[0244] 本发明的化合物在经受合适的条件时还可以介晶态(中间相或液晶)存在。介晶态是介于真实结晶状态与真实液态(熔融或溶液)之间的中间态,并且在分子水平上由二维有序组成。将因温度变化而出现的介晶现象描述为“热致的”,和将因添加第二组分如水或另一溶剂而产生的介晶现象描述为“溶致的”。将具有形成溶致的中间相的潜力的化合物描述为“两亲性的”,并且是由具有离子极性头部基团(如 $\text{-COO}^-\text{Na}^+$ 、 $\text{-COO}^-\text{K}^+$ 或 $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$ )或非离子极性头部基团(如 $\text{-N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ )的分子组成。对于更多信息,参见N.H.Hartshorne和A.Stuart的Crystals and the Polarizing Microscope,第4版(Edward Arnold,1970)。

[0245] 立体异构体

[0246] 本发明的化合物可以以两种或更多种立体异构体的形式存在。化合物的立体异构体可以包括顺式和反式异构体(几何异构体)、光学异构体如R和S对映异构体、非对映异构体、旋转异构体、阻转异构体和构象异构体。例如,含有一个或多个不对称碳原子的本发明的化合物可以以两种或更多种立体异构体的形式存在。

[0247] 本发明的化合物的药学上可接受的盐还可以含有具有光学活性的反离子(例如,d-乳酸盐或L-赖氨酸)或外消旋的反离子(例如,d1-酒石酸盐或d1-精氨酸)。

[0248] 顺式/反式异构体可以通过本领域技术人员熟知的常规技术,例如色谱法和分步结晶来分离。

[0249] 用于制备/分离单个对映异构体的常规技术包括从合适的光学纯前体进行手性合成,或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)对外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)进行拆分。或者,外消旋体(或外消旋前体)可与合适的光学活性化合物(例如醇,或在本发明的化合物含有酸性或碱性部分的情况下为碱或酸,如1-苯乙胺或酒石酸)反应。所得非对映异构混合物可以通过色谱、分步结晶或通过使用所述技术中的两者来分离,和通过技术人员所熟知的方式将非对映异构体中的一种或两种转化为相应纯对映异构体。本发明的手性化合物(和其手性前体)可以使用色谱(通常为HPLC)以对映异构富集形式获得。浓缩洗脱液提供富集的混合物。可以采用使用亚临界和超临界流体手性色谱。用于适用于本发明的一些实施方案中的手性色谱的方法是本领域已知的(参见例如,Smith,Roger M.,Loughborough University,Loughborough,UK;Chromatographic Science Series(1998),75(Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns),第223至249页和其中所引用的参考文献)。

[0250] 当任何外消旋体结晶时,可能有两种不同类型的晶体。第一种类型为上文所提及的外消旋化合物(真正外消旋体),其中产生含有等摩尔量的两种对映异构体的一种均质形式的晶体。第二种类型为外消旋混合物或聚结物,其中以等摩尔量产生各自包含单一对映异构体的两种晶体形式。虽然存在于外消旋混合物中的两种晶体形式可以具有相同的物理性质,但其与真正外消旋体相比物理性质可以不同。外消旋混合物可以通过本领域技术人员已知的常规技术来分离-参见例如,E.L.Eliel和S.H.Wilen的Stereochemistry of Organic Compounds(Wiley,1994)。

[0251] 互变异构现象

[0252] 当结构异构体可以经由低能量壁垒互相转化时,可以发生互变异构的异构现象

(“互变异构现象”)。这在含有例如亚氨基/氨基、酮基/烯醇或肟/亚硝基、内酰胺/内酰亚胺的本发明的化合物中可以呈现为质子互变异构,或在含有芳族部分的化合物中可以呈现为所谓的价互变异构。由此可见,单一化合物可以展现多于一种类型的异构现象。

[0253] 必须强调的是,尽管为了简要起见,本发明的化合物已在本文中以单一互变异构形式绘制,但所有可能的互变异构形式均包含于本发明的范围内。

[0254] 同位素

[0255] 本发明包括所有药学上可接受的经同位素标记的本发明的化合物,其中一个或多个原子被具有相同原子数但原子质量或质量数不同于在自然界中占绝大多数的原子质量或质量数的原子替换。

[0256] 适合包括于本发明的化合物中的同位素的实例可以包括氢的同位素,如 $^2\text{H}$ 和 $^3\text{H}$ ;碳的同位素,如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ ;氯的同位素,如 $^{36}\text{Cl}$ ;氟的同位素,如 $^{18}\text{F}$ ;碘的同位素,如 $^{123}\text{I}$ 和 $^{125}\text{I}$ ;氮的同位素,如 $^{13}\text{N}$ 和 $^{15}\text{N}$ ;氧的同位素,如 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 和 $^{18}\text{O}$ ;磷的同位素,如 $^{32}\text{P}$ ;和硫的同位素,如 $^{35}\text{S}$ 。

[0257] 某些经同位素标记的本发明的化合物(例如引入放射性同位素的化合物)适用于药物和/或底物组织分布研究中的一项或两项。放射性同位素氚(即 $^3\text{H}$ )和碳-14(即 $^{14}\text{C}$ )鉴于其易于引入和现成检测手段而尤其适用于该目的。

[0258] 用氘(即 $^2\text{H}$ )进行取代可以提供由更大代谢稳定性所产生的某些治疗的有利之处。

[0259] 用正电子发射同位素(如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 和 $^{13}\text{N}$ )进行取代可以适用于正子发射断层扫描(PET)研究,以检查底物受体占有率。

[0260] 在一些实施方案中,本发明提供经氘标记(或氘代)的化合物和盐,其中这样的化合物和盐的化学式和变量各自且独立地经本文中所描述。“氘代”是指化合物中的原子中的至少一个为氘,其丰度大于氘的天然丰度(通常为大约0.015%)。技术人员认识到,在具有氢原子的化合物中,氢原子实际上表示H和D的混合物,其中约0.015%为D。引入经氘标记的本发明的化合物和盐中的氘的浓度可以通过氘富集因子定义。应理解,一个或多个氘可以在生理条件下与氢交换。

[0261] 在一些实施方案中,氘化合物是选自实施例部分中所示的表2中所阐述的化合物中的任一种。

[0262] 在一些实施方案中,本发明的化合物上的某些代谢位点上的一个或多个氢原子被氘代。

[0263] 经同位素标记的本发明的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术制备,或使用适当的经同位素标记的试剂替代先前采用的未标记试剂,通过与描述于随附实施例和制备中的方法类似的方法来制备。

[0264] 根据本发明的药学上可接受的溶剂化物包括其中结晶的溶剂可以经同位素取代的溶剂化物,例如 $\text{D}_2\text{O}$ 、 $\text{d}_6$ -丙酮、 $\text{d}_6$ -DMSO。

[0265] 前药

[0266] 本发明的化合物可以前药形式施用。因此,本身可以具有极少药理学活性或不具有药理学活性的本发明的化合物的某些衍生物在施用至体内或身体上时,可以例如通过水解裂解,尤其由酯酶或肽酶促进的水解裂解,转化为具有所需活性的本发明的化合物。这样的衍生物被称为“前药”。关于使用前药的其他信息可见于“The Expanding Role of

Prodrugs in Contemporary Drug Design and Development, Nature Reviews Drug Discovery, 17, 559-587 (2018) (J. Rautio等人)”中。

[0267] 根据本发明的前药可以例如通过例如H. Bundgaard的“Design of Prodrugs” (Elsevier, 1985) 中所描述, 用本领域技术人员已知为“前部分 (pro-moieties)”的某些部分替换本发明的化合物中存在的适当官能团来产生。

[0268] 因此, 本发明的前药可以为 (a) 当存在于本发明的化合物中时, 羧酸的酯或酰胺衍生物; (b) 当存在于本发明的化合物中时, 羟基的酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、磷酸酯或醚衍生物; (c) 当存在于本发明的化合物中时, 氨基的酰胺、亚胺、氨基甲酸酯或胺衍生物; (d) 当存在于本发明的化合物中时, 硫醇基的硫代酯、硫代碳酸酯、硫代氨基甲酸酯或硫化物衍生物; 或 (e) 当存在于本发明的化合物中时, 羰基的肟或亚胺衍生物。

[0269] 根据本发明的前药的一些特定实例包括:

[0270] (i) 在本发明的化合物含有羧酸官能团 ( $-COOH$ ) 时, 其酯, 如其中化合物的羧酸官能团的氢被  $C_1-C_8$  烷基 (例如乙基) 或  $(C_1-C_8 \text{ 烷基}) C(=O)OCH_2-$  (例如  $tBuC(=O)OCH_2-$ ) 替换的化合物;

[0271] (ii) 当本发明的化合物含有醇官能团 ( $-OH$ ) 时, 其酯, 如其中化合物的醇官能团的氢被  $-CO(C_1-C_8 \text{ 烷基})$  (例如甲基羧基) 替换或醇被氨基酸酯化的化合物;

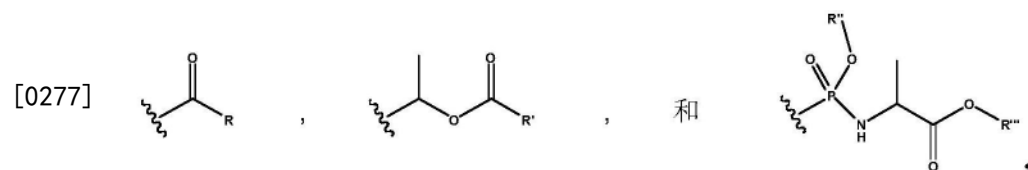
[0272] (iii) 当本发明的化合物含有醇官能团 ( $-OH$ ) 时, 其醚, 如其中化合物的醇官能团的氢被  $(C_1-C_8 \text{ 烷基}) C(=O)OCH_2-$  或  $-CH_2OP(=O)(OH)_2$  替换的化合物;

[0273] (iv) 当本发明的化合物含有醇官能团 ( $-OH$ ) 时, 其磷酸酯, 如其中化合物的醇官能团的氢被  $-P(=O)(OH)_2$  或  $-P(=O)(O^-Na^+)_2$  或  $-P(=O)(O^-)_2Ca^{2+}$  替换的化合物;

[0274] (v) 当本发明的化合物含有伯或仲氨基官能团 ( $-NH_2$  或  $-NHR$ , 其中  $R \neq H$ ) 时, 其酰胺, 例如其中视具体情况, 化合物的氨基官能团的一个或两个氢被  $(C_1-C_{10})$  烷酰基、 $-COCH_2NH_2$  替换或氨基被氨基酸衍生的化合物;

[0275] (vi) 当本发明的化合物含有伯或仲氨基官能团 ( $-NH_2$  或  $-NHR$ , 其中  $R \neq H$ ) 时, 其胺, 例如其中视具体情况, 化合物的氨基官能团的一个或两个氢被  $-CH_2OP(=O)(OH)_2$  替换的化合物。

[0276] (vii) 当本发明的化合物含有醇官能团 ( $-OH$ ) 时, 用选自以下组的基团替换醇官能团的氢:



[0278] 其中  $R$ 、 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$  为  $(C_1-C_8)$  烷基或  $(C_1-C_8)$  烷氧基且可以为直链、支链或环状。

[0279] 一些优选的前药可以通过  $C_6-C_{10}$  双环芳基或 4-12 元双环杂芳基上的  $-OH$  来制备。一些更优选的前药可以通过萘基上的  $-OH$  来制备。

[0280] 某些本发明的化合物本身可以充当本发明的其他化合物的前药。两种本发明的化合物还有可能以前药形式接合在一起。在某些情况下, 本发明的化合物的前药可以通过在内部连接本发明的化合物中的两个官能团, 例如通过形成内酯而产生。

[0281] 代谢物

[0282] 本发明的范围内还包括本发明的化合物的活性代谢物,即在施用药物后,通常通过氧化或脱烷基化体内形成的化合物。根据本发明的代谢物的一些实例包括,但不限于:

[0283] (i) 在本发明的化合物含有烷基的情况下,其羟烷基衍生物(-CH<sub>2</sub>-COH);

[0284] (ii) 在本发明的化合物含有烷氧基的情况下,其羟基衍生物(-OR->-OH);

[0285] (iii) 在本发明的化合物含有叔氨基的情况下,其仲氨基衍生物(-NRR'->-NHR或-NHR');

[0286] (iv) 在本发明的化合物含有仲氨基的情况下,其伯衍生物(-NHR->-NH<sub>2</sub>);

[0287] (v) 在本发明的化合物含有苯基部分的情况下,其苯酚衍生物(-Ph->-PhOH);

[0288] (vi) 在本发明的化合物含有酰氨基的情况下,其羧酸衍生物(-CONH<sub>2</sub>->-COOH);和

[0289] (vii) 在化合物含有羟基或羧酸基的情况下,化合物可以通过例如与葡萄糖醛酸结合以形成葡萄糖醛酸苷而代谢。存在其他结合代谢途径。这些通路经常被称为2期代谢且包括例如硫酸化或乙酰化。如NH基的其他官能团还可经历结合。

[0290] 药物组合物

[0291] 在另一实施方案中,本发明包括药物组合物。出于药物组合物的目的,化合物本身或其药学上可接受的盐将简称为本发明的化合物。

[0292] “药物组合物”是指一种或多种本发明的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药中作为活性成分和至少一种药学上可接受的赋形剂的混合物。

[0293] 术语“赋形剂”在本文中用于描述除本发明的化合物以外的任何成分。赋形剂的选择将在很大程度上取决于如施用模式、赋形剂对溶解性和稳定性的影响和剂型性质的因素。

[0294] 如本文中所使用,“赋形剂”包括生理学上相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等张剂和吸收延迟剂、载体、稀释剂等。赋形剂的实例包括水、盐水、磷酸盐缓冲盐水、右旋糖、甘油、乙醇等中的一种或多种以及其组合,和可以包括组合物中的等张剂,例如糖、氯化钠或多元醇,如甘露糖醇或山梨糖醇。赋形剂的实例还包括各种有机溶剂(如水合物和溶剂化物)。必要时,药物组合物可以含有另外的赋形剂,如调味剂(flavoring)、粘结剂(binder)/粘合剂(binding agent)、润滑剂、崩解剂、甜味剂或调味剂、着色剂或染料等。例如,对于经口施用,含有各种赋形剂(如柠檬酸)的片剂可与各种崩解剂(如淀粉、藻酸和某些复合硅酸盐)以及粘合剂(如蔗糖、明胶和阿拉伯胶)一起使用。赋形剂的实例包括,但不限于,碳酸钙、磷酸钙、各种糖和各种类型的淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇。另外,润滑剂(如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石)通常适用于压片目的。类似类型的固体组合物还可以软和硬的填充明胶胶囊形式采用。因此,赋形剂的非限制性实例还包括乳糖或奶糖和高分子量聚乙二醇。当需要经口施用水性混悬剂或酏剂时,可将其中的活性化合物与各种甜味剂或调味剂、着色剂或染料和必要时的乳化剂或悬浮剂,以及与另外的赋形剂(如水、乙醇、丙二醇、甘油或其组合)组合在一起。

[0295] 赋形剂的实例还包括药学上可接受的物质(如润湿剂)或少量辅助物质(如润湿剂或乳化剂、防腐剂或缓冲液),其增强化合物的存放期或有效性。

[0296] 本发明的组合物可以呈各种形式。这些形式包括例如液体、半固体和固体剂型,如液体溶液(例如可注射和可输注溶液)、分散体或混悬剂、片剂、胶囊、丸剂、粉末、脂质体和栓剂。形式取决于预期施用模式和治疗应用。

[0297] 典型的组合物呈可注射或可输注溶液的形式,如与通常用于使人类被动免疫接种抗体的组合物类似的组合物。一种施用模式为肠胃外(例如静脉内、皮下、腹膜内、肌内)。在另一实施方案中,通过静脉内输注或注射来施用化合物。在又另一实施方案中,通过肌内或皮下注射来施用化合物。

[0298] 固体剂型的经口施用可以例如以离散单元,如硬或软胶囊、丸剂、扁囊剂、锭剂或片剂的形式呈现,其各自含有预定量的至少一种本发明的化合物。在另一实施方案中,经口施用可以粉末或颗粒形式进行。在另一实施方案中,经口剂型为舌下的,如锭剂。在这样的固体剂型中,本发明的化合物通常与一种或多种佐剂组合。这样的胶囊或片剂可以包含受控释放制剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂或可以用肠溶包衣制备。

[0299] 在另一实施方案中,经口施用可以以液体剂型进行。用于经口施用的液体剂型包括例如药学上可接受的乳液、溶液、混悬剂、糖浆和含有本领域常用的惰性稀释剂(例如水)的酞剂。这样的组合物还可以包含佐剂,如润湿剂、乳化剂、悬浮剂、调味剂(例如甜味剂)和/或芳香剂中的一种或多种。

[0300] 在另一实施方案中,本发明包括肠胃外剂型。“肠胃外施用”包括例如皮下注射、静脉内注射、腹膜内注射、肌内注射、胸骨内注射和输注。可注射制剂(即,无菌可注射水性或油性混悬剂)可根据已知技术使用合适的分散剂、润湿剂和/或悬浮剂中的一种或多种来配制。

[0301] 在另一实施方案中,本发明包括局部剂型。“局部施用”包括例如经真皮和经皮施用(如经由经皮贴片或离子电渗(iontophoresis)装置)、眼内施用,或鼻内或吸入施用。用于局部施用的组合物还包括例如局部凝胶、喷雾剂、软膏和乳膏。局部制剂可以包括增强活性成分穿过皮肤或其他受影响区域的吸收或渗透的化合物。当通过经皮装置施用本发明的化合物时,施用将使用储器和多孔膜类型的贴片或固体基质种类的贴片实现。出于该目的的典型制剂包括凝胶、水凝胶、洗剂、溶液、乳膏、软膏、敷粉、敷料、泡沫剂、薄膜、皮肤贴片、糯米纸(wafer)、植入物、海绵、纤维、绷带和微乳液。还可以使用脂质体。典型的赋形剂包括醇、水、矿物油、液体石蜡脂、白石蜡脂、甘油、聚乙二醇和丙二醇。可并入渗透增强剂-参见例如,B.C.Finnin和T.M.Morgan,J.Pharm.Sci.,第88卷,第955至958页,1999。

[0302] 适用于局部施用至眼睛的制剂包括例如滴眼液,其中本发明的化合物溶解或悬浮于合适的赋形剂中。适用于眼部或耳部施用的典型制剂可以呈微粉化混悬剂或溶液于pH经调节的等张性无菌盐水中的滴剂形式。适用于眼部和耳部施用的其他制剂包括软膏、生物可降解植入物(即,可吸收凝胶海绵、胶原蛋白)和生物不可降解植入物(即,硅氧烷)、糯米纸、镜片和粒状或囊泡系统,如泡囊(niosome)或脂质体。如交联聚丙烯酸、聚乙烯醇、玻尿酸、纤维素聚合物(例如羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素或甲基纤维素)或杂多醣聚合物(例如结冷胶)的聚合物可以与如苯扎氯铵的防腐剂一起引入。这样的制剂还可以通过离子电渗来递送。

[0303] 对于鼻内施用,本发明的化合物宜以来自由患者挤压或泵吸的泵喷雾容器的溶液或混悬剂形式递送,或以来自加压容器或使用适合推进剂的喷雾器的气溶胶喷雾呈现形式递送。适用于鼻内施用的制剂通常以来自干粉吸入器的干粉形式(单独,作为混合物,例如与乳糖干燥共混,或作为混合组分颗粒,例如与磷脂(如磷脂酰胆碱)混合)施用,或以来自

加压容器、泵、喷雾器、雾化器(优选为使用电流体动力学产生细雾的雾化器)或使用或不使用适合推进剂(如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)的喷雾器的气溶胶喷雾形式施用。对于鼻内使用,粉末可以包含生物粘着剂,例如壳聚糖或环糊精。

[0304] 在另一实施方案中,本发明包括经直肠剂型。这样的经直肠剂型可以呈例如栓剂的形式。可可脂为传统的栓剂基质,但适当时可以使用各种替代物。

[0305] 还可以使用药学领域中已知的其他赋形剂和施用模式。本发明的药物组合物可以通过所熟知的药学技术中的任一项,如有效配制和施用程序来制备。上文关于有效配制和施用程序的考虑在本领域为熟知的且描述于标准教科书中。药物的配制论述于例如 Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman 等人编辑, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 和 Kibbe 等人编辑, Handbook of Pharmaceutical Excipients (第3版), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999 中。

[0306] 可接受的赋形剂在所采用的剂量和浓度下对受试者无毒,和可以包含以下中的一种或多种:1) 缓冲剂,如磷酸盐、柠檬酸盐或其他有机酸;2) 盐,如氯化钠;3) 抗氧化剂,如抗坏血酸或甲硫氨酸;4) 防腐剂,如十八烷基二甲基苄基氯化铵、氯化六羟季铵、苯扎氯铵、苄索氯铵、苯酚、丁醇或苯甲醇;5) 对羟基苯甲酸烷基酯,如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、儿茶酚、间苯二酚、环己醇、3-戊醇或间甲酚;6) 低分子量(低于约10个残基)多肽;7) 蛋白质,如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;8) 亲水性聚合物,如聚乙烯基吡咯烷酮;9) 氨基酸,如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;10) 单糖、二糖或其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;11) 螯合剂,如EDTA;12) 糖,如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇;13) 成盐反离子,如钠、金属络合物(例如Zn-蛋白质络合物),或14) 非离子表面活性剂,如聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80)、泊洛沙姆或聚乙二醇(PEG)。

[0307] 对于经口施用,组合物可以含有0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、75.0、100、125、150、175、200、250、500或1000毫克活性成分的片剂或胶囊形式向患者提供以进行剂量的症状性调节。药剂通常含有约0.01mg至约500mg的活性成分,或在另一实施方案中,含有约1mg至约100mg的活性成分。在静脉内施用的情况下,在恒定速率输注期间,剂量可以在约0.01至约10mg/kg/分钟的范围內。

[0308] 含有本发明的化合物的脂质体可以通过本领域已知的方法制备(参见例如, Chang, H.I.; Yeh, M.K.; Clinical development of liposome-based drugs: formulation, characterization, and therapeutic efficacy; Int J Nanomedicine 2012; 7; 49-60)。尤其适用的脂质体可以通过反相蒸发法,使用包含磷脂酰胆碱、胆固醇和经PEG衍生的磷脂酰乙醇胺(PEG-PE)的脂质组合物来产生。脂质体经由限定孔径的过滤器挤出以产生具有所需直径的脂质体。

[0309] 本发明的化合物还可包埋在例如通过凝聚技术或通过界面聚合而制备的微胶囊中,该微胶囊例如分别在胶态药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球体、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊)中或在大乳液中的羟甲基纤维素或明胶-微胶囊和聚-(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊。这样的技术公开于 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, Mack Publishing (2000) 中。

[0310] 可以使用持续释放的制剂。持续释放的制剂的合适实例包括含有本发明的化合物

的固体疏水性聚合物的半渗透性基质,该基质呈成形制品形式,例如膜或微胶囊。持续释放的基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚丙烯酯、L-谷氨酸与7-乙基-L-谷氨酸酯的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物(如用于储库悬浮液的醋酸亮丙瑞林中的共聚物)(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林构成的可注射微球体)、蔗糖乙酸酯异丁酸盐和聚-D-(-)-3-羟丁酸。

[0311] 用于静脉内施用的制剂必须为无菌的。这是通过例如经由无菌过滤膜过滤来容易地实现。本发明的化合物通常置放于具有无菌入口(sterile access port)的容器,例如具有可由皮下注射针头刺穿的塞子的静脉内溶液袋或小瓶中。

[0312] 合适的乳液可以使用可商购的脂肪乳液制备,如包含大豆油的脂质乳液、用于静脉内施用的脂肪乳液(例如,包含于水中的红花油、大豆油、卵磷脂和甘油)、含有大豆油和中链三酸甘油酯的乳液、和棉籽油的脂质乳液。活性成分可溶解于预混乳液组合中,或替代地,其可溶解于油(例如,大豆油、红花油、棉籽油、芝麻油、玉米油或杏仁油)和在与磷脂(例如,卵磷脂、大豆磷脂或大豆卵磷脂)和水混合后形成的乳液中。应了解,可添加其他成分,例如甘油或葡萄糖,以调节乳液张力。合适的乳液将通常含有至多20%的油,例如5%与20%之间。脂肪乳液可以包含0.1与1.0 $\mu\text{m}$ 、尤其0.1与0.5 $\mu\text{m}$ 之间的脂肪液滴且具有在5.5至8.0的范围内的pH。

[0313] 例如,乳液组合可为通过将本发明的化合物与包含大豆油或其组分(大豆油、卵磷脂、甘油和水)的脂质乳液混合而制备的乳液组合。

[0314] 用于吸入或吹入的组合包括药学上可接受的水性溶剂或有机溶剂或其混合物中的溶液和混悬剂,以及粉末。液体或固体组合可以含有如上文所阐述的合适的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,通过经口或经鼻呼吸道途径施用组合以用于局部或全身作用。可以通过使用气体来雾化优选无菌的药学上可接受的溶剂中的组合。雾化溶液可直接自雾化装置吸入,或雾化装置可连接至面罩、帷幕或间歇性正压呼吸机。溶液、混悬剂或粉末组合可以从以适当方式递送制剂的装置优选地经口或经鼻施用。

[0315] 药物中间体(DPI)为部分加工的材料,其必须在其成为原料药之前经历其他加工步骤。本发明的化合物可配制成药品中间体DPI,其含有与结晶形式相比呈更高自由能形式的活性成分。使用DPI的一个原因为改善口服吸收特征,这是由于溶解度较低、溶解缓慢、经由邻近上皮细胞的粘液层的质量输送改善,和在一些情况下,由于如代谢和转运蛋白的生物屏障造成的局限性。其他原因可以包括改善的固态稳定性和下游可制造性。在一个实施方案中,药品中间体含有以无定形分离且稳定的本发明的化合物(例如无定形固态分散体(ASD))。存在制造ASD的本领域已知的许多技术,该ASD产生适用于整合至原料药中的材料,例如喷雾干燥分散体(SDD)、熔融挤出物(通常称为HME)、共沉淀物、无定形药物纳米颗粒和纳米吸附物。在一个实施方案中,无定形固态分散体包含本发明的化合物和聚合物赋形剂。其他赋形剂以及该赋形剂和本发明的化合物的浓度在本领域为熟知的且描述于标准教科书中。参见例如Navnit Shah等人的“Amorphous Solid Dispersions Theory and Practice”。

[0316] 施用和给药

[0317] 如本文中所使用,术语“治疗(treating)”、“治疗(treat)”或“治疗(treatment)”涵盖预防性(即防治性)和缓解性(即减轻、缓解或减缓患者的疾病(或病症)的进展或与该

疾病相关的任何组织损伤) 治疗两者。

[0318] 如本文中所使用, 术语“受试者”、“个体”或“患者”可互换地使用, 是指任何动物, 包括哺乳动物。根据本发明的哺乳动物包括犬、猫、牛、山羊、马、绵羊、猪、啮齿动物、兔类动物、灵长类动物、人类等, 和涵盖未出生的哺乳动物。在一个实施方案中, 人类为合适的受试者。人类受试者可为任何性别且处于任何发育阶段。

[0319] 如本文中所使用, 词组“治疗有效量”是指在组织、系统、动物、个体或人类中引发由研究人员、兽医、医生或其他临床医师探寻的生物或医学反应的活性化合物或药学试剂的量, 其包括以下中的一者或多者:

[0320] (1) 预防疾病; 例如, 预防可能易患疾病、病症或障碍, 但尚未经历或显示该疾病的病理学或症状学的个体中的疾病、病症或障碍;

[0321] (2) 抑制疾病; 例如, 抑制正经历或显示疾病、病症或障碍的病理学或症状学的个体中的疾病、病症或障碍 (即, 遏制 (或减缓) 病理学或症状学或两者的进一步发展); 和

[0322] (3) 改善疾病; 例如, 改善正经历或显示疾病、病症或障碍的病理学或症状学的个体中的疾病、病症或障碍 (即, 逆转病理学或症状学或两者)。

[0323] 典型地, 将本发明的化合物以有效治疗经本文中所描述的病症的量进行施用。本发明的化合物可以化合物本身或替代地以药学上可接受的盐的形式施用。出于施用和给药的目的, 化合物本身或其药学上可接受的盐将简称为本发明的化合物。

[0324] 本发明的化合物通过任何合适的途径、以适用于这样的途径的药物组合物形式且以有效实现期望治疗的剂量进行施用。本发明的化合物可经口、经直肠、经阴道、肠胃外、局部、鼻内或通过吸入进行施用。

[0325] 本发明的化合物可以经口施用。经口施用可以包括吞咽以使得化合物进入胃肠道, 或可以使用经颊或舌下施用, 由此使得化合物自口腔直接进入血流中。

[0326] 在另一实施方案中, 本发明的化合物还可以肠胃外施用, 例如直接施用至血流中、肌肉中或内部器官中。适用于肠胃外施用的方式包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内和皮下。肠胃外施用的适合装置包括针 (包括微针) 注射器、无针注射器和输注技术。

[0327] 在另一实施方案中, 本发明的化合物还可以局部施用至皮肤或粘膜, 即经真皮或经皮。在另一个实施方案中, 本发明的化合物还可经鼻内或通过吸入进行施用。在另一实施方案中, 本发明的化合物还可经直肠或经阴道施用。在另一实施方案中, 本发明的化合物还可直接施用至眼或耳。

[0328] 本发明的化合物或含有该化合物的组合物的给药方案基于各种因素, 包括: 患者的类型、年龄、体重、性别和医学病症; 病症的严重程度; 施用途径; 和所采用的特定化合物的活性。因此, 给药方案可广泛地变化。在一个实施方案中, 本发明的化合物的每日总剂量通常为约0.01至约100mg/kg (即, mg本发明的化合物/kg体重) 以用于治疗本文中所论述的指定病症。在另一实施方案中, 本发明的化合物的每日总剂量为约0.1至约50mg/kg, 和在另一实施方案中, 为约0.5至约30mg/kg。本发明的化合物将在一天中重复施用多次 (典型地不超过4次) 并非不常见。必要时, 通常每天可以使用多次剂量来增加每日总剂量。

[0329] 治疗方法和用途

[0330] 本发明的化合物可以抑制所有KRAS G12C、KRAS G12D和KRAS G12V受体的活性, 并

且可以适用于治疗、预防、抑制和改善由KRAS G12C、KRAS G12D和KRAS G12V受体或其组合中的任一项介导的疾病,如癌症、障碍和病症。

[0331] 待治疗的癌症包括鳞状细胞癌、基底细胞癌、骨髓瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、神经胶质瘤、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、急性髓性白血病(AML)、多发性骨髓瘤、胃肠(道)癌症、肾癌、卵巢癌、肝癌、淋巴母细胞白血病、淋巴细胞白血病、结直肠癌、子宫内膜癌、肾癌、前列腺癌、甲状腺癌、黑色素瘤、软骨肉瘤、神经母细胞瘤、胰腺癌、多形性胶质母细胞瘤、宫颈癌、脑癌、胃癌、子宫癌、膀胱癌(包括非肌肉浸润性膀胱癌)、肝肿瘤、乳腺癌和头颈癌。

[0332] 优选地,本发明的化合物可适用于治疗肺癌,如非小细胞肺癌(NSCLC)、胰腺癌、结直肠癌、乳腺癌、血液癌症、妇科癌症、前列腺癌或皮肤癌。参见Mustachio, L., Targeting KRAS in Cancer: Promising Therapeutic Strategies, Cancers, 2021, 13, 1204。

[0333] 更优选地,本发明的化合物可以适用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)、胰腺癌和结直肠癌。

[0334] 共同施用

[0335] 本发明的化合物可单独使用或与一种或多种其他治疗剂组合使用。本发明提供如本文中所定义的用途、方法或组合物中的任一项,其中本发明的化合物或其药学上可接受的盐与本文中所论述的一种或多种其他抗癌治疗剂组合使用。

[0336] 两种或更多种化合物的“组合(in combination)”施用是指所有化合物的施用在时间上足够接近以影响受试者的治疗。可以取决于治疗方案,在相同或不同施用日程上且在存在或不存在特定时间限制的情况下,经由相同或不同施用途径同时或顺序施用两种或更多种化合物。另外,可以通过在施用之前混合化合物,或通过相同时间点但在相同或不同施用部位作为单独剂型施用化合物来进行同时施用。“组合”的实例包括,但不限于,“并行施用”、“共同施用”、“同时施用”、“顺序施用”和“同时地施用”。

[0337] 本发明的化合物和一种或多种其他治疗剂可以以活性成分的固定或非固定组合形式施用。术语“固定组合”是指本发明的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种治疗剂均以单一组合物或剂量同时向受试者施用。术语“非固定组合”是指本发明的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种治疗剂经配制为单独组合物或剂型,从而使得其可同时或可在不同时间以可变的时间间隔限制向对其有需要的受试者施用,其中这样的施用在受试者体内提供有效量的两种或更多种化合物。

[0338] 可以与本发明的化合物组合施用的另外的化疗剂的类别包括,但不限于:烷基化剂、抗代谢物、激酶抑制剂、纺锤体毒素植物碱、细胞毒性/抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、光敏剂、抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM)、抗孕酮、雌激素受体下调剂(ERD)、雌激素受体拮抗剂、黄体生成激素-释放激素激动剂;IL-2受体激动剂(针对细胞因子受体的重组细胞因子或激动剂);和抑制涉及异常细胞增殖或肿瘤生长的基因表现的反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物。

[0339] 其他另外的化疗剂不仅包括紫杉烷类(taxanes)或铂类药剂,还包括HER2靶向剂,例如曲妥珠单抗(trastuzumab)。

[0340] 在另一实施方案中,这样的另外的抗癌治疗剂包括衍生自以下类别的化合物:有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、抗血管生成剂、拓扑异构酶I和II抑制

剂、植物碱、纺锤体毒素植物碱、MCT4抑制剂;MAT2a抑制剂;alk/c-Met/ROS抑制剂(包括克唑替尼(crizotinib)或劳拉替尼(lorlatinib));mTOR抑制剂(包括坦罗莫司(temsirrolimus)或吉达利塞(gedatolisib));src/abl抑制剂(包括波舒替尼(bosutinib));细胞周期素依赖性激酶(CDK)抑制剂(包括哌柏西利(palbociclib)、PF-06873600);erb抑制剂(包括达可替尼(dacomitinib));PARP抑制剂(包括他拉唑帕尼(talazoparib));SMO抑制剂(包括格拉吉伯(glasdegib));EGFR T790M抑制剂;PRMT5抑制剂;TGF $\beta$ R1抑制剂;生长因子抑制剂;细胞周期抑制剂;生物反应调节剂;酶抑制剂;和细胞毒性剂。

[0341] 在另一实施方案中,这样的另外的抗癌治疗剂包括衍生自抗血管生成剂的化合物,该抗血管生成剂包括例如酪氨酸激酶/血管内皮生长因子(VEGF)受体(VEGFR)抑制剂(包括舒尼替尼(sunitinib)、阿昔替尼(axitinib)、索拉非尼(sorafenib)和替沃扎尼(tivozanib))、TIE-2抑制剂、PDGFR抑制剂、血管生成素抑制剂、PKC $\beta$ 抑制剂、环加氧酶II(cyclooxygenase II;COX-2)抑制剂、整合素( $\alpha$ -v/ $\beta$ -3)、基质-金属蛋白酶2(MMP-2)抑制剂和基质-金属蛋白酶9(MMP-9)抑制剂。优选的抗血管生成剂包括舒尼替尼(Sutent<sup>TM</sup>)、贝伐珠单抗(bevacizumab)(Avastin<sup>TM</sup>)、阿昔替尼(Inlyta<sup>TM</sup>)、SU 14813(Pfizer)和AG 13958(Pfizer)。另外的抗血管生成剂包括伐他拉尼(vatalanib)(CGP 79787)、培加他尼八钠(pegaptanib octasodium)(Macugen<sup>TM</sup>)、凡德他尼(vandetanib)(Zactima<sup>TM</sup>)、PF-0337210(Pfizer)、SU 14843(Pfizer)、AZD 2171(AstraZeneca)、雷珠单抗(ranibizumab)(Lucentis<sup>TM</sup>)、Neovastat<sup>TM</sup>(AE 941)、四硫莫里德塔(tetrathiomolybdata)(Coprexa<sup>TM</sup>)、AMG 706(Amgen)、VEGF Trap(AVE 0005)、CEP 7055(Sanofi-Aventis)、XL 880(Exelixis)、特拉替尼(telatinib)(BAY 57-9352)和CP-868,596(Pfizer)。其他抗血管生成剂包括恩扎妥林(enzastaurin)(LY 317615)、米哌妥林(midostaurin)(CGP 41251)、哌立福辛(perifosine)(KRX 0401)、替普瑞酮(teprenone)(Selbex<sup>TM</sup>)和UCN 01(Kyowa Hakko)。抗血管生成剂的其他实例包括塞来考昔(celecoxib)(Celebrex<sup>TM</sup>)、帕瑞考昔(parecoxib)(Dynastat<sup>TM</sup>)、地拉考昔(deracoxib)(SC 59046)、芦米考昔(lumiracoxib)(Preige<sup>TM</sup>)、伐地考昔(valdecoxib)(Bextra<sup>TM</sup>)、罗非考昔(rofecoxib)(Vioxx<sup>TM</sup>)、艾拉莫德(iguratimod)(Careram<sup>TM</sup>)、IP 751(Invedus)、SC-58125(Pharmacia)和艾托考昔(etoricoxib)(Arcoxia<sup>TM</sup>)。还有其他抗血管生成剂包括依昔舒林(exisulind)(Aptosyn<sup>TM</sup>)、双水杨酯(salsalate)(Amigesic<sup>TM</sup>)、二氟尼柳(diflunisal)(Dolobid<sup>TM</sup>)、布洛芬(ibuprofen)(Motrin<sup>TM</sup>)、酮洛芬(ketoprofen)(Orudis<sup>TM</sup>)、萘丁美酮(nabumetone)(Relafen<sup>TM</sup>)、吡罗昔康(piroxicam)(Feldene<sup>TM</sup>)、萘普生(naproxen)(Aleve<sup>TM</sup>、Naprosyn<sup>TM</sup>)、双氯芬酸(diclofenac)(Voltaren<sup>TM</sup>)、吲哚美辛(indomethacin)(Indocin<sup>TM</sup>)、舒林酸(sulindac)(Clinoril<sup>TM</sup>)、托美丁(tolmetin)(Tolectin<sup>TM</sup>)、依托度酸(etodolac)(Lodine<sup>TM</sup>)、酮咯酸(ketorolac)(Toradol<sup>TM</sup>)和奥沙普秦(oxaprozin)(Daypro<sup>TM</sup>)。又其他抗血管生成剂包括ABT 510(Abbott)、阿雷司他(apratastat)(TMI 005)、AZD 8955(AstraZeneca)、英环奈德(incyclinide)(Metastat<sup>TM</sup>)和PCK 3145(Procyon)。又其他抗血管生成剂包括阿维A(acitretin)(Neotigason<sup>TM</sup>)、普利肽新(plitidepsin)(aplidine<sup>TM</sup>)、西仑吉肽(cilengtide)(EMD 121974)、康普瑞汀(combretastatin)A4(CA4P)、芬维A胺(fenretinide)(4HPR)、卤夫酮(halofuginone)(Tempostat<sup>TM</sup>)、Panzem<sup>TM</sup>(2-甲氧雌二

醇)、PF-03446962 (Pfizer)、瑞马司他 (rebimastat) (BMS275291)、卡妥索单抗 (catumaxomab) (Removab<sup>TM</sup>)、来那度胺 (lenalidomide) (Revlimid<sup>TM</sup>)、角鲨胺 (squalamine) (EVIZON<sup>TM</sup>)、沙利度胺 (thalidomide) (Thalomid<sup>TM</sup>)、Ukrain<sup>TM</sup> (NSC 631570)、Vitaxin<sup>TM</sup> (MEDI 522) 和唑来膦酸 (zoledronic acid) (Zometa<sup>TM</sup>)。

[0342] 在另一实施方案中,这样的另外的抗癌治疗剂包括衍生自激素剂和拮抗剂的化合物。在抗激素剂用来调节或抑制肿瘤上的激素活性的情况下,实例包括如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂 (SERM) 和选择性雌激素受体降解剂 (SERD),包括他莫昔芬 (tamoxifen)、雷洛昔芬 (raloxifene)、屈洛昔芬 (droloxifene)、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬 (trioxifene)、柯昔芬 (keoxifene)、LY117018、奥那司酮 (onapristone)、托瑞米芬 (toremifene) (Fareston) 和氟维司群 (fulvestrant)。实例还包括抑制芳香酶 (其调节肾上腺中的雌激素产生) 的芳香酶抑制剂,和包括化合物,如4(5)-咪唑、氨鲁米特 (aminoglutethimide)、醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate)、依西美坦 (exemestane)、福美坦 (formestane)、法偈唑 (fadrozole)、伏氯唑 (vorozole)、来曲唑 (letrozole) 和阿那曲唑 (anastrozole); 和抗雄性激素,如氟他胺 (flutamide)、尼鲁米特 (nilutamide)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、亮丙立德 (leuprolide)、氟罗地尔 (fluridil)、阿帕鲁胺 (apalutamide)、恩杂鲁胺 (enzalutamide)、西咪替丁 (cimetidine) 和戈舍瑞林 (goserelin)。

[0343] 在另一实施方案中,这样的另外的抗癌治疗剂包括衍生自信号转导抑制剂的化合物,该信号转导抑制剂如蛋白质酪氨酸激酶和/或丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂:一种信号转导抑制剂 (例如,抑制调节分子管控细胞生长的基本过程、分化和细胞内传达的存活期的方式)。信号转导抑制剂包括小分子、抗体和反义分子。信号转导抑制剂包括例如激酶抑制剂 (例如,酪氨酸激酶抑制剂或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂) 和细胞周期抑制剂。更特定言的,信号转导抑制剂包括例如法呢基蛋白质转移酶抑制剂、EGF抑制剂、ErbB-1 (EGFR)、ErbB-2、pan erb、IGF1R抑制剂、MEK (包括比美替尼 (binimetinib) (Mektovi<sup>TM</sup>))、c-Kit抑制剂、FLT-3抑制剂、K-Ras抑制剂、PI3激酶抑制剂、JAK抑制剂、STAT抑制剂、Raf激酶抑制剂、BRAF (包括恩拉非尼 (encorafenib) (Braftovi<sup>TM</sup>))、Akt抑制剂、mTOR抑制剂、P70S6激酶抑制剂、WNT路径的抑制剂和多靶向激酶抑制剂。

[0344] 在另一实施方案中,这样的另外的抗癌治疗剂包括多西他赛、紫杉醇、紫杉醇蛋白结合的颗粒、顺铂、卡铂、奥沙利铂、卡培他滨、吉西他滨或长春瑞滨。

[0345] 在另一实施方案中,这样的另外的抗癌治疗剂包括衍生自表观遗传调节剂的化合物,其中实例包括EZH2 (包括PF-06821497)、SMARCA4、PBRM1、ARID1A、ARID2、ARID1B、DNMT3A、TET2、MLL1/2/3、NSD1/2、SETD2、BRD4、DOT1L、HKMTsanti、PRMT1-9、LSD1、UTX、IDH1/2或BCL6的抑制剂。

[0346] 在另一实施方案中,这样的另外的抗癌治疗剂包括为免疫肿瘤学药剂 (包括免疫调节剂) 的化合物。

[0347] 在另一实施方案中,涵盖与模式识别受体 (PRR) 的组合。PRR是由免疫系统的细胞表现且辨识与病原体和/或细胞损伤或死亡相关的各种分子的受体。PRR参与先天性免疫反应和后天性免疫反应两者。PRR激动剂可用于刺激受试者的免疫反应。存在多种类别的PRR分子,包括toll样受体 (TLR)、RIG-I样受体 (RLR)、核苷酸结合寡聚化结构域 (NOD) 样受体 (NLR)、C型凝集素受体 (CLR) 和干扰素基因刺激因子 (STING) 蛋白。

[0348] STING蛋白在1型干扰素信号传导中充当胞溶质(cyrosolic)DNA传感器和衔接蛋白两者。术语“STING”和“干扰素基因刺激因子”是指任何形式的STING蛋白,以及保留至少一部分STING活性的变异体、同源异构体和物种同源物。除非以不同方式指示,如通过特定参考人类STING,否则STING包括天然序列STING的所有哺乳动物物种,例如人类、猴,和小鼠STING也被称为TMEM173。

[0349] 如本文中所使用,“STING激动剂”是指在结合至STING后发挥以下作用的任何分子:(1)刺激或活化STING,(2)增强、增加、促进、诱导或延长STING的活性、功能或存在,或(3)增强、增加、促进或诱导STING的表现。适用于本发明的治疗方法、药剂和用途中的任一项的STING激动剂包括例如结合STING的核酸配位体。

[0350] 适用于本发明的治疗方法、药物和用途的STING激动剂的实例包括各种免疫刺激性核酸,如合成双链DNA、环状二-GMP、环状-GMP-AMP(cGAMP);合成环二核苷酸(CDN),如MK-1454和ADU-S100(MIW815);和小分子,如W02019027858、W020180093964、W02017175156、W02017175147。

[0351] 治疗性抗体可具有针对各种不同抗原的特异性。例如,治疗性抗体可针对肿瘤相关抗原,从而使得抗体与抗原的结合促进表现抗原的细胞死亡。在另一实例中,治疗性抗体可针对免疫细胞上的抗原,从而使得抗体的结合阻止表现抗原的细胞的活性下调(且由此促进表现抗原的细胞的活性)。在一些情形中,治疗性抗体可以通过多种不同机制起作用(例如,其可同时i)促进表现抗原的细胞死亡,和ii)防止抗原造成与表现抗原的细胞接触的免疫细胞的活性下调)。

[0352] 在另一实施方案中,这样的另外的抗癌治疗剂包括在标靶处将为阻断或抑制性的抗体:CTLA-4(包括伊匹木单抗(ipilimumab)或曲美木单抗(tremelimumab))、PD-1或PD-L1(包括阿特殊单抗(atenzolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、测米匹单抗(cemiplimab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、纳武单抗(nivolumab)、萨善利单抗(sasanlimab)或帕博利珠单抗(pembrolizumab))、LAG-3、TIM-3或TIGIT。

[0353] 在另一实施方案中,这样的另外的抗癌治疗剂包括为4-1BB、OX40、GITR、ICOS或CD40激动剂的抗体。

[0354] 在另一实施方案中,抗癌疗法可为CAR-T细胞疗法。

[0355] 治疗性抗体的实例包括:抗OX40抗体、抗4-1BB抗体、抗HER2抗体(包括抗HER2抗体-药物结合物(ADC))、双特异性抗CD47/抗PD-L1抗体和双特异性抗胎盘钙粘蛋白(P-cadherin)/抗CD3抗体。可并入ADC中的细胞毒性剂的实例包括蒽环霉素(anthracycline)、奥瑞他汀(auristatin)、海兔毒素(dolastatin)、康普瑞汀(combretastatin)、倍癌霉素(duocarmycin)、吡咯并苯并二氮杂~~草~~二聚体、吲哚啉并-苯并二氮杂~~草~~二聚体、烯二炔、格尔德霉素(geldanamycin)、美登素(maytansine)、嘌呤霉素(puromycin)、紫杉烷、长春花生物碱(vinca alkaloid)、喜树碱(camptothecin)、特吡莱辛(tubulysin)、哈密特林(hemiasterlin)、斯考他汀(spliceostatin)、普兰立德(pladienolide)和其立体异构体、等价异构体(isostere)、类似物或衍生物。可并入ADC中的示例性免疫调节剂的实例包括更昔洛韦(gancyclovier)、依那西普(etanercept)、他克莫司(tacrolimus)、西罗莫司(sirolimus)、伏环孢素(voclosporin)、环孢素(cyclosporine)、雷帕霉素(rapamycin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、硫唑嘌呤(azathioprine)、麦考酚酸酯(mycophenolgate

mofetil)、甲氨蝶呤(methotrexate)、糖皮质激素和其类似物、细胞因子、干细胞生长因子、淋巴毒素(lymphotoxin)、肿瘤坏死因子(TNF)、造血因子、介白素(例如介白素-1(IL-1)、IL-2、IL-3、IL-6、IL-10、IL-12、IL-15、IL-18和IL-21)、集落刺激因子(例如粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF))、干扰素(例如干扰素- $\alpha$ 、干扰素- $\beta$ 和干扰素- $\gamma$ )、称为“S1因子”的干细胞生长因子、红血球生成素和血小板生成素,或其组合。

[0356] 治疗性抗体的其他实例可以包含以下抗原,其中下文还包括针对抗原的示例性抗体(在抗原后的方括号/圆括号中)。如下的抗原在本文中还可称为“靶抗原”或其类似物。本文中用于治疗性抗体的靶抗原包括例如:4-1BB(例如乌托米单抗(utomilumab));5T4;A33; $\alpha$ 叶酸受体1(例如,米妥昔单抗索星(mirvetuximab soravtansine));Alk-1;BCMA[例如参见US9969809];BTN1A1(例如参见W02018222689);CA-125(例如阿巴伏单抗(abagovomab));碳酸酐酶(Carboanhydrase) IX;CCR2;CCR4(例如莫格利珠单抗(mogamulizumab));CCR5(例如勒隆利单抗(leronlimab));CCR8;CD3[例如博纳吐单抗(blinatumomab)(CD3/CD19双特异性)、CD3/P-钙粘素双特异性、CD3/BCMA双特异性];CD19(例如博纳吐单抗(blinatumomab)、MOR208);CD20(例如替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、奥比珠单抗(obinutuzumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、利妥昔单抗(rituximab)、乌妥昔单抗(ublitzumab));CD22(伊珠单抗奥佐米星(inotuzumab ozogamicin)、莫塞妥莫单抗(moxetumomab pasudotox));CD25;CD28;CD30(例如本妥昔单抗维多汀(brentuximab vedotin));CD33(例如吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin));CD38(例如达雷木单抗(daratumumab)、艾萨妥昔单抗(isatuximab));CD40;CD-40L;CD44v6;CD47(例如Hu5F9-G4、CC-90002、SRF231、B6H12);CD52(例如阿仑珠单抗(alemtuzumab));CD56;CD63;CD79(例如泊洛妥珠单抗维多汀(polatuzumab vedotin));CD80;CD123;CD276/B7-H3(例如奥伯单抗(omburtamab));CDH17;CEA;ClhCG;CTLA-4(例如伊匹木单抗、曲美木单抗(tremelimumab));CXCR4;桥粒芯蛋白(desmoglein)4;DLL3(例如洛伐妥珠单抗特司林(rovalpituzumab tesirine));DLL4;上皮钙粘蛋白(E-cadherin);EDA;EDB;EFNA4;EGFR(例如西妥昔单抗(cetuximab)、迪妥昔珠单抗玛汀(depatuxizumab mafodotin)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)、帕尼单抗(panitumumab));EGFRvIII;内皮唾液酸蛋白(Endosialin);EpCAM(例如莫奥珠单抗(oportuzumab monatox));FAP;胎儿乙酰胆碱受体(Fetal Acetylcholine Receptor);FLT3(例如参见W02018/220584);GD2(例如迪奴图单抗(dinutuximab)、3F8);GD3;GITR;GloboH;GM1;GM2;HER2/neu[例如玛格妥昔单抗(margetuximab)、培妥珠单抗(pertuzumab)、曲妥珠单抗(trastuzumab);曲妥珠单抗-美坦新偶联物(ado-trastuzumab emtansine)、曲妥珠单抗多卡玛新(trastuzumab duocarmazine),[参见US8828401];HER3;HER4;ICOS;IL-10;ITG-AvB6;LAG-3(例如瑞拉利单抗(relatlimab));Lewis-Y;LG;Ly-6;M-CSF[参见US7326414];MCSP;间皮素(mesothelin);MUC1;MUC2;MUC3;MUC4;MUC5AC;MUC5B;MUC7;MUC16;Notch1;Notch3;粘附分子-4(例如恩诺单抗维多汀(enfortumab vedotin));OX40[参见US7960515];胎盘钙粘蛋白(P-Cadherein)[参见W02016/001810];PCDHB2;PDGFRA(例如奥拉单抗(olaratumab));浆细胞抗原(Plasma Cell Antigen);PolySA;PSCA;PSMA;PTK7[参见US9409995];Ror1;SAS;SCRx6;SLAMF7(例如埃罗妥珠单抗(elotuzumab));SHH;SIRPa(例如ED9、Effi-DEM);STEAP;

TGF- $\beta$ ;TIGIT;TIM-3;TMPRSS3;TNF- $\alpha$ 前体;TROP-2(例如赛妥珠单抗戈维替康(sacituzumab govitecan));TSPAN8;VEGF(例如贝伐珠单抗(bevacizumab)、布洛赛珠单抗(brolucizumab));VEGFR1(例如雷珠单抗(ranibizumab));VEGFR2(例如雷莫芦单抗(ramucirumab)、雷珠单抗);Wue-1。

[0357] 可以包括于ADC中的示例性成像剂包括荧光素、罗丹明、镧系元素磷光体及其衍生物,或与螯合剂结合的放射性同位素。荧光团的实例包括,但不限于,荧光异硫氰酸盐(FITC)(例如5-FITC)、荧光素亚磷酰胺(FAM)(例如5-FAM)、曙红(eosin)、羧基荧光素、赤藓红、Alexa **Fluor**<sup>®</sup>(例如Alexa 350、405、430、488、500、514、532、546、555、568、594、610、633、647、660、680、700或750)、羧基四甲基罗丹明(TAMRA)(例如5,-TAMRA)、四甲基罗丹明(TMR)和磺酰罗丹明(SR)(例如SR101)。螯合剂的实例包括,但不限于,1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸(DOTA)、1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)、1,4,7-三氮杂环壬烷-1-戊二酸-4,7-乙酸(去铁胺)、二亚乙基三胺五乙酸(DTPA),和1,2-双(邻-氨基苯氧基)乙烷-N,N,N',N'-四乙酸(BAPTA)。

[0358] 可以包括于ADC中的示例性治疗蛋白包括毒素、激素、酶和生长因子。

[0359] 可以引入ADC中的示例性生物相容的聚合物包括水溶性聚合物,如聚乙二醇(PEG)或其衍生物,和含有两性离子的生物相容的聚合物(例如含磷酸胆碱的聚合物)。

[0360] 可以引入ADC中的示例性生物相容的聚合物包括反义寡核苷酸。

[0361] 本发明还涉及放射与本文中所施用的任何抗癌治疗剂组合的用途。更具体地,本发明的化合物可以与另外疗法,如放射疗法和/或化学疗法组合施用。

[0362] 这些药剂和本发明的化合物可以与药学上可接受的媒介物,如盐水、林格氏溶液、右旋糖溶液等组合。特定给药方案,即剂量、时序和重复,将取决于特定个体和该个体的病史。

[0363] 试剂盒

[0364] 本发明的另一方面提供试剂盒,其包含本发明的化合物或包含本发明的化合物的药物组合物。除本发明的化合物或其药物组合物以外,试剂盒还可以包括诊断剂或治疗剂。试剂盒还可以包括诊断或治疗方法的使用说明书。在一些实施方案中,试剂盒包括化合物或其药物组合物和诊断剂。在其他实施方案中,试剂盒包括化合物或其药物组合物和一种或多种治疗剂。

[0365] 在又另一实施方案中,本发明包括适合用于进行本文中所描述的治疗方法的试剂盒。在一个实施方案中,试剂盒含有第一剂型,其包含足以进行本发明的方法的量的一种或多种本发明的化合物。在另一实施方案中,试剂盒包含足以进行本发明的方法的量的一种或多种本发明的化合物和用于该剂型的容器。

[0366] 合成方法

[0367] 本发明的化合物可以通过合成途径合成,该合成途径包括与化学领域中熟知的方法类似的方法,尤其根据本文中所包含的描述合成。起始材料通常可得自商业来源或可以使用本领域技术人员熟知的方法制备。本文所使用的许多化合物与其中已出现科学上关注或商业需要中的一种或多种的化合物相关或可以从该化合物衍生。因此,这样的化合物可以为以下中的一种或多种:1)商业上可得的;2)文献中报告的或3)由本领域技术人员使用文献中已报告的材料,根据其他通常可得的物质制备。

[0368] 出于说明的目的,以下描绘的反应方案提供合成本发明的化合物以及关键中间体的潜在途径。关于个别反应步骤的更详细描述,参见以下实施例部分。本领域技术人员会意识到,可以将其他合成途径用于合成本发明的化合物。虽然下文讨论特定起始材料和试剂,但其他起始材料和试剂可经取代以提供各种衍生物或反应条件中的一种或多种。另外,通过下文所描述的方法制备的许多化合物可以根据本发明,使用本领域技术人员熟知的常规化学方法另外修饰。

[0369] 技术人员将会意识到,下文方案中所阐述的实验条件是说明用于实现所展示的转化的合适条件,和可能必需或需要改变用于制备本发明的化合物的精确条件。另外将意识到,可能必需或需要以不同于方案中所描述的次序进行转化,或修改转化中的一种或多种,以提供本发明的期望的化合物。

[0370] 在本发明的化合物的制备中要注意的是,适用于制备本文中描述的化合物的一些制备方法可能需要保护远端官能团(例如,本发明的化合物的前体中的伯胺、仲胺、羧基等)。对这样的保护的需要将取决于远端官能团的性质和制备方法的条件而变化。本领域技术人员容易确定对这样的保护的需要。这样的保护/脱保护方法的使用还在本领域的技术范围内。关于保护基和其用途的一般描述,参见March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure第8版。

[0371] 例如,如果化合物含有胺或羧酸官能团,则这样的官能团如果不加以保护则可能干扰分子的其他位点处的反应。因此,这样的官能团可以通过适当保护基(PG)保护,该保护基可以在后续步骤中去除。用于保护胺和羧酸的适合保护基包括常用于肽合成中的那些保护基(如用于胺和低级烷基的N-叔丁氧基羰基(Boc)、苄氧基羰基(Cbz)和9-苄基亚甲氧基羰基(Fmoc),或用于羧酸的苄酯),该保护基在所描述的反应条件下通常不具有化学反应性且通常可以在不以化学方式改变本发明的化合物中的其他官能团的情况下去除。

[0372] 总体实验细节

[0373] 在Bruker XWIN-NMR(400或700MHz)光谱仪上记录 $^1\text{H}$ 和 $^{19}\text{F}$ 核磁共振(NMR)光谱。 $^1\text{H}$ 和 $^{19}\text{F}$ 共振是以四甲基硅烷低场的百万分之份数(ppm)报告。 $^1\text{H}$  NMR数据是以多重性形式报告(例如s,单峰;d,二重峰;t,三重峰;q,四重峰;quint,五重峰;dd,双二重峰;dt,双三重峰;br s,宽单峰)。对于在 $\text{CDCl}_3$ 、 $\text{DMSO}-d_6$ 和 $\text{CD}_3\text{OD}$ 中获得的光谱,将残余质子(分别为7.27、2.50和3.31ppm)用作内部参考。所有观察到的偶合常数J是赫兹(Hz)报告。并非总是观察到可交换的质子。

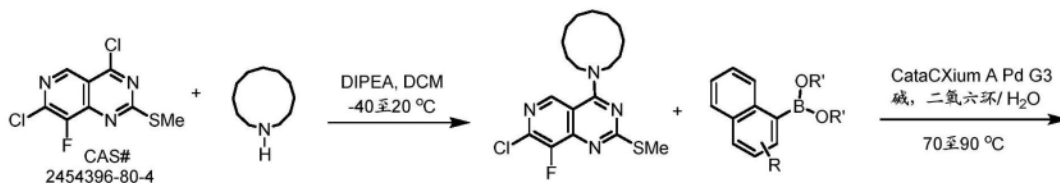
[0374] 在Jasco P-2000或Rudolph Autopol IV偏光计上测定旋光度。除非另外说明,否则所有最终化合物均纯化至 $\geq 95\%$ 的纯度。当已知绝对立体化学时,使用(R,S)标记。当未知绝对立体化学时,根据旋光度,软件产生的名称经修改以包括(+)-和(-)-前缀,和(R\*/S\*)标记是用以展示相对构型。

[0375] 使用电喷雾电离(ESI)或大气压化学游离(APCI)记录质谱MS(m/z)。在相关时且除非另外说明,否则所提供的m/z数据针对同位素 $^{19}\text{F}$ 、 $^{35}\text{Cl}$ 、 $^{79}\text{Br}$ 和 $^{127}\text{I}$ 。

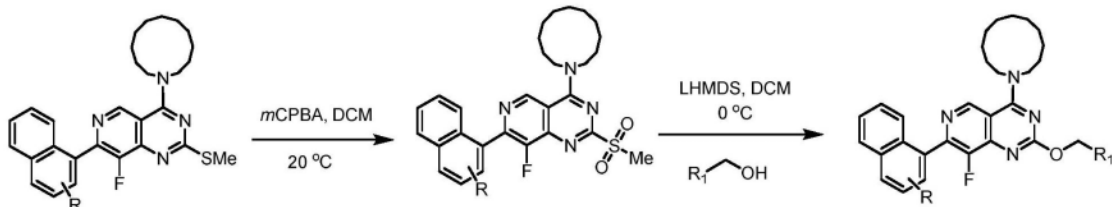
[0376] 以IUPAC(在Perkin Elmers Chemdraw 18.0.0.231内产生的国际纯粹与应用化学联合会所描述来书写命名法。由Perkin Elmers Chemdraw 18.0.0.231提供的命名惯例为本领域技术人员所熟知的,并且相信由Perkin Elmers Chemdraw 18.0.0.231提供的命名惯例通常符合国际纯粹与应用化学联合会关于有机化学命名法和CAS索引规则的建议。

- [0377] 缩写
- [0378] aq为水(溶液)；
- [0379] Bn为苄基；
- [0380] Boc为叔丁氧基羰基；
- [0381] Boc<sub>2</sub>O为二碳酸二叔丁酯；
- [0382] br为宽；
- [0383] tBu为叔丁基；
- [0384] °C为摄氏度；
- [0385] CDCl<sub>3</sub>为氘代氯仿；
- [0386] δ为化学位移；
- [0387] d为二重峰；
- [0388] dd为双二重峰；
- [0389] ddd为双双二重峰；
- [0390] dt为双三重峰；
- [0391] DCM为二氯甲烷；亚甲基二氯；
- [0392] DIPEA为N-乙基二异丙胺,也被称为N,N-二异丙基乙胺；
- [0393] DMAP为4-二甲氨基吡啶；
- [0394] DMF为N,N-二甲基甲酰胺；
- [0395] DMSO为二甲亚砜；
- [0396] DMSO-d<sub>6</sub>为氘代二甲亚砜；
- [0397] ee为对映异构体过量；
- [0398] ESI为电喷雾电离；
- [0399] Et<sub>2</sub>O为乙醚；
- [0400] EtOAc为乙酸乙酯；
- [0401] EtOH为乙醇；
- [0402] Et<sub>3</sub>N为三乙胺；
- [0403] g为克；
- [0404] HPLC为高压液相色谱法；
- [0405] hr为小时；
- [0406] L为升；
- [0407] LCMS为液相色谱质谱法；
- [0408] m为多重峰；
- [0409] M为摩尔；
- [0410] m-CPBA为3-氯过苯甲酸；
- [0411] MeOD-d<sub>4</sub>为氘代甲醇；
- [0412] MeOH为甲醇；
- [0413] 2-MeTHF为2-甲基四氢呋喃；
- [0414] mg为毫克；
- [0415] MHz为兆赫兹；

- [0416] min为分钟；
- [0417] mL为毫升；
- [0418] mmol为毫摩尔；
- [0419] mol为摩尔；
- [0420] MOM为甲氧基甲基醚基团；
- [0421] MS(m/z) 为质谱峰；
- [0422] NMR为核磁共振；
- [0423] Pd/C为钯/碳；
- [0424] Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>为[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)；
- [0425] pH为氢浓度；
- [0426] ppm为百万分之；
- [0427] psi为磅/平方英寸；
- [0428] q为四重峰；
- [0429] rpm为转/分；
- [0430] rt为室温；
- [0431] RT为停留时间；
- [0432] RuPhos Pd G3为(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II) (CAS编号:1445085-77-7)；
- [0433] s为单峰；
- [0434] SEMC1为2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯；
- [0435] SEM为2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基；
- [0436] SFC为超临界流体色谱法；
- [0437] t为三重峰；
- [0438] TBAF为氟化叔丁基铵；
- [0439] TFA为三氟乙酸；
- [0440] THF为四氢呋喃；
- [0441] TLC为薄层色谱法；
- [0442] TMSCN为氰化三甲基硅烷；
- [0443] TsCl为对甲苯磺酰氯；
- [0444] μL为微升；和
- [0445] μmol为微摩尔。
- [0446] 下文描述的方案旨在提供用于制备本发明的化合物的方法学的一般描述。本发明的化合物中的一些含有单个手性中心。在以下方案中,用于制备化合物的通用方法是以外消旋或对映异构富集形式展示。对本领域技术人员将显而易见的是,所有合成转化可以以十分类似的方式进行,无论材料是否为对映异构富集或外消旋的。此外,可以使用如本文和化学文献中描述的熟知方法,在序列中的任何期望的点对期望的光学活性材料进行拆分。
- [0447] 通用方法:
- [0448] 除非另外说明,否则方案I至III中的变量具有如本文中所定义相同的含义。
- [0449] 方案I:通用方法A

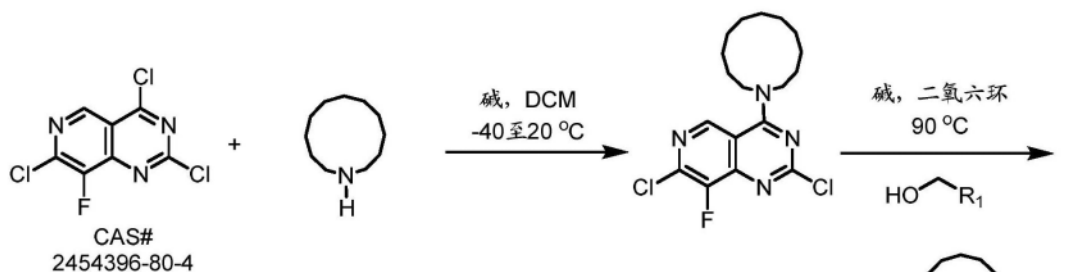


[0450]

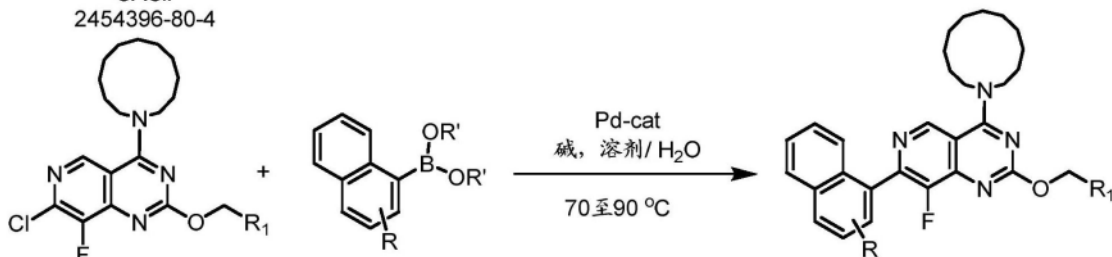


[0451] 如方案I中示例,在有效的碱(如DIPEA)存在下在适当的溶剂(如DCM)中,可以用胺处理4,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(CAS号:2454396-80-4)以在4-氯位置处经由 $\text{SnAr}$ 反应提供加合物。使用在合适的溶剂如二氧六环/水的钯催化剂(如CataCXium A Pd G3)和碱(如 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 或 $\text{K}_3\text{PO}_4$ ),在7-氯位置处进行Suzuki反应产生萘酚基。可以使用在溶剂(如DCM)中的氧化剂(如mCPBA)的将2-硫代甲基氧化成砜。可以通过醇亲核试剂(如((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲醇,CAS号2097518-76-6),使用在合适的溶剂(如DCM)中的合适的碱(如LHMDS)的替换所得砜基。在一些情况下,倒数第二个中间体可以含有保护基,该保护基可以使用本领域已知的条件通过合成序列中的另外的步骤去除(March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure第8版或 Protecting Groups,10Georg Thieme Verlag,1994)。可以通过标准技术,如柱色谱、结晶、反相HPLC或SFC纯化每一步骤处的化合物。

[0452] 方案II:通用方法B

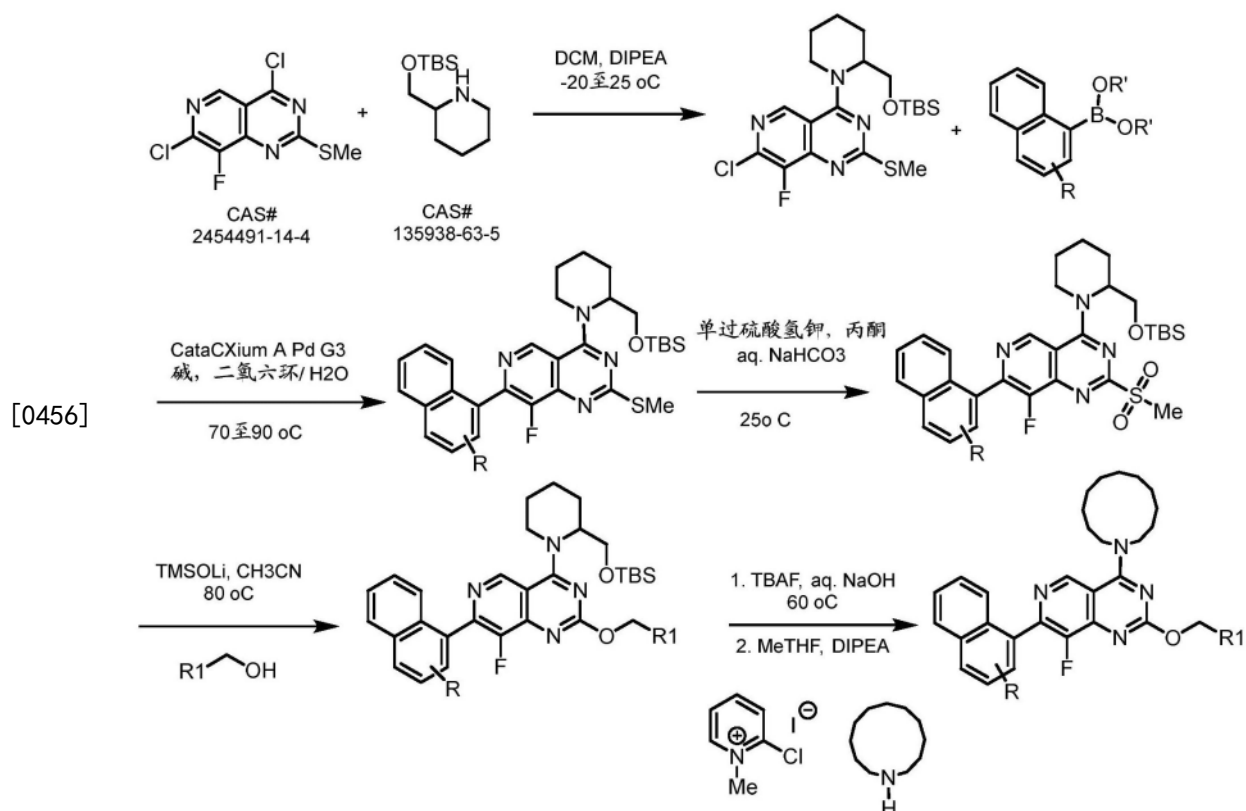


[0453]



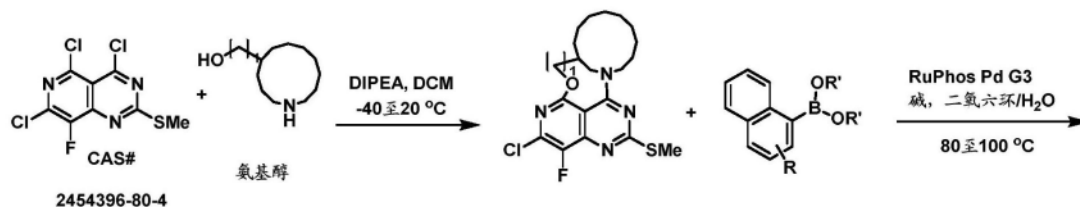
[0454] 如方案II中示例,在有效的碱(如DIPEA)存在下在适当的溶剂(如DCM)中,可以用胺处理2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(CAS号2454396-80-4),以在4-氯位置处经由 $\text{SnAr}$ 反应提供加合物。在碱(如DIPEA)存在下在适当溶剂(如1,4-二氧六环)中,在升高的温度(如90 °C),在2-氯位置处进行第二 $\text{SnAr}$ 反应产生醇亲核试剂(如((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲醇,CAS号2097518-76-6)。使用钯催化剂(如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppf}$ )和碱(如NaOH)在合适的溶剂(如 $\text{CH}_3\text{CN}$ /水)中,在7-氯位置处进行Suzuki反应产生萘酚基团。

[0455] 方案III:通用方法C

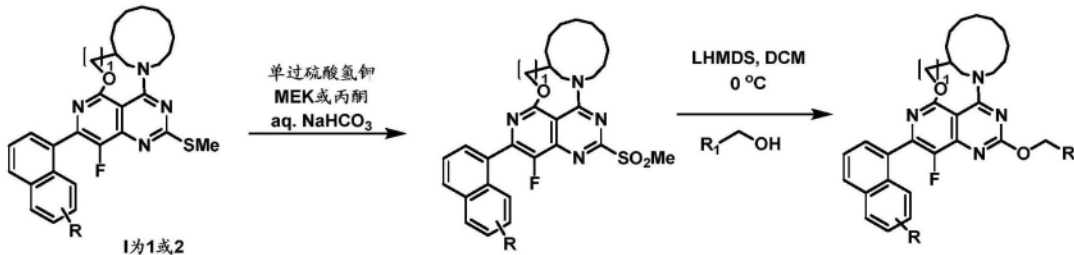


[0457] 如方案III中示例,在有效的碱(如DIPEA)存在下在适当的溶剂(如DCM)中,可以用占位胺(如2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶)处理4,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(CAS号2454491-14-4)以在4-氯位置处经由SnAr反应提供加合物。使用钯催化剂(如CataCXium Pd G3)和碱(如K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)在合适的溶剂(如THF/水)中,在7-氯位置处进行Suzuki反应产生萘酚基团。可以使用氧化剂(如缓冲的过硫酸氢钾(Oxone))在溶剂(如丙酮/水)中,将硫代甲基氧化成砜。在碱(如LiOTMS)存在下在适当的溶剂(如CH<sub>3</sub>CN)中,在升高的温度(如80 °C),在2-磺酰基位置处进行第二SnAr反应产生醇亲核试剂(如((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲醇)。可以使用碱(如NaOH),在氟化物源(如TBAF)存在下在升高的温度(如60 °C)去除占位胺。随后,在2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物和有效的碱(如DIPEA)存在下在适当的溶剂(如2-MeTHF)中添加所需C<sub>4</sub>胺,以在4-氧亚基位置处经由SnAr反应提供加合物。

[0458] 方案IV:通用方法D



[0459]

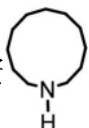


[0460] 如方案IV中示例,在有效的碱(如DIPEA)存在下在适当的溶剂(如DCM)中,可以用氨基醇(环状或非环状)处理4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶,以在4-氯位置处经由 $S_NAr$ 反应提供加合物。使用钯催化剂(如RuPhos Pd G3)和碱(如 $K_2CO_3$ 或 $K_3PO_4$ )在合适的溶剂(如二氧六环/水)中,在7-氯位置处进行Suzuki反应产生萘酚基团或萘基。可以使用氧化剂(如过硫酸氢钾)在缓冲的水性溶剂(含有 $NaHCO_3$ 和丙酮或甲基乙基酮)中,将2-硫代甲基氧化成砷。可以通过醇亲核试剂(如((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基)甲醇,CAS号2097518-76-6),使用合适的碱(如LHMDS或LiOTMS)在合适的溶剂(如 $CH_3CN$ )中替换所得砷基。在一些情况下,倒数第二个中间体可以含有保护基,该保护基可以使用本领域已知的条件通过合成序列中的另外的步骤去除(March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure第8版或Protecting Groups,10Georg Thieme Verlag,1994)。可以通过标准技术,如柱色谱、结晶、反相HPLC或SFC纯化每一步骤处的化合物。

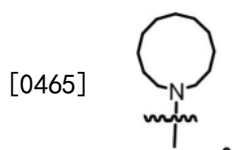
[0461] 方案I至III中的变量 $R^1$ 与本文实施方案E1至E31中定义相同。

[0462] 方案I至III中的变量R表示一个至四个选自由以下组成的组的取代基:-OH、卤素、CN、 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_1-C_3$ 氟烷基、 $C_1-C_3$ 烷氧基和 $C_2-C_3$ 炔基,如本文的实施方案和权利要求书中所定义。

[0463] 方案I至III中的变量 $R'$ 可以,但不限于,H或 $C_1-C_5$ 烷基,其中两个 $R'$ 可以连接以形成环, $R'$ 不为本文权利要求书中的定义的一部分。

[0464] 如方案I至III中所提供的胺为一种通用结构,其对应于实施方案E1至E31中

所定义的 $R^2$ 的定义,其中 $R^2$ 为:



[0466] 方案IV中的变量 $R^1$ 与本文实施方案E32至E60中定义相同。

[0467] 方案IV中的变量R表示一个至四个选自由以下组成的组的取代基:-OH、卤素、CN、

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基和C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基,如本文的实施方案和权利要求书中所定义。

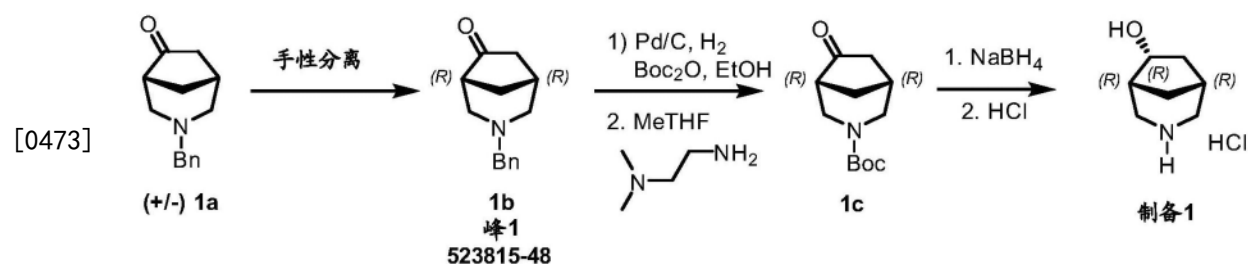
[0468] 方案IV中的变量R'可以,但不限于,H或C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基,其中两个R'可以连接以形成环,R'不为本文权利要求书中的定义的一部分。

[0469] 方案IV中的氨基醇为代表性通用部分,其可以形成实施方案中所定义的所需四环结构,该实施方案如E32(其中R<sup>2</sup>和R<sup>5</sup>任选地一起形成4-8元杂环烷基)和E39。氨基醇可以为非环状部分,其可以来自实施方案中所定义的期望的三环结构,该实施方案如E32(当R<sup>2</sup>和R<sup>5</sup>未在一起以形成4-8元杂环烷基时)。

[0470] 如以上方案中通常定义的合成中间体适用于制备本发明的化合物,和提供这样的非商业中间体的合成作为本发明的另外的方面。

[0471] 制备:

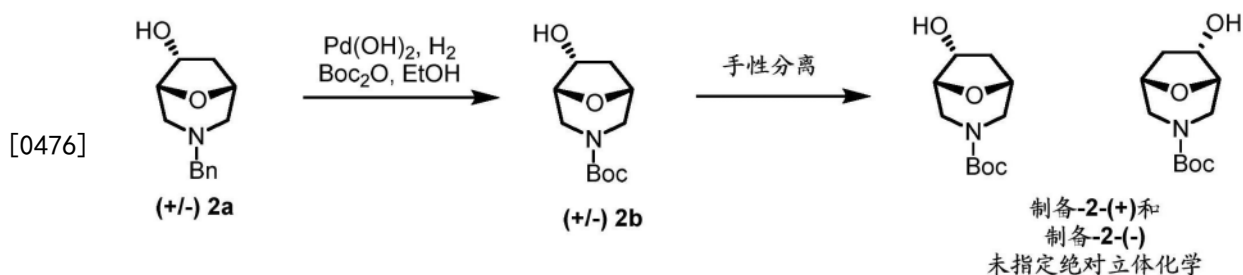
[0472] 制备1: (1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇



[0474] 使用手性SFC(AS-H柱,95/5CO<sub>2</sub>/EtOH的流动相,2mL进样体积,2.5mL/min的流动速率,35℃),进行如J.Med.Chem.2012,55(10),4605中描述而制备的1a(700g,3.2mol)的手性分离。使用具有基线分辨率的制备型AS-H柱的停留时间:峰1为3.01min且峰2为3.70min。峰1物质的er比为100/0。将来自手性分离的峰1物质(1b,294g,1.37mol)溶于EtOH(3.2L)中并添加Boc<sub>2</sub>O(486g,2.23mol),随后添加10% Pd/C(10g)。在25℃在H<sub>2</sub>(60psi)气氛下搅拌反应物18h。随后,添加新鲜Pd/C(5g)并在H<sub>2</sub>(60psi)下继续搅拌30min。HPLC显示所有苄基已去除。滤出催化剂并在真空中去除大部分EtOH,以提供黄色油状物。添加庚烷(500mL)并共蒸发混合物以去除尽可能多的EtOH。将黄色残余物溶于2-MeTHF(1.8L)中并在冰水浴中冷却。当内部温度低于5℃时,添加N,N-二甲基亚乙基二胺(105mL,0.956mol)以淬灭过量Boc<sub>2</sub>O。在添加之后,使反应物升温至室温且搅拌45分钟。在冰浴中再冷却反应物并添加1N HCl(800mL)使得pH为2,同时保持内部温度低于20℃。分离各层并用2-MeTHF(1×300mL)萃取水层。用饱和NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤合并的有机萃取物并经MgSO<sub>4</sub>干燥。去除溶剂,以产生黄色油状物。与庚烷(250mL)共蒸发,得到286g HPLC纯度为89%的粗油状物。将庚烷(1.1L)添加至油状物中并在冰水浴中冷却混合物。当内部温度达至9℃时,混合物变混浊。添加少量晶种,并使混合物缓慢升温至室温过夜。通过过滤收集形成的固体,用少量冷庚烷洗涤。在抽吸干燥之后,获得呈白色固体状的(1R,5R)-6-氧亚基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(1c,237g,77%,HPLC纯度为97.4%)。在冰浴中冷却1c(5.0g,22mmol)于MeOH(100mL)中的溶液。添加NaBH<sub>4</sub>(924mg,24.4mmol)并在0℃搅拌反应物10min。移除冰浴并在rt下搅拌反应1小时。在真空下去除甲醇,并将所得残余物分配于饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液与EtOAc之间。进一步用EtOAc萃取水层且合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥和浓缩,得到5.5g的受Boc保护的醇白色固体。由于样品中存在残余EtOAc,因此产率略高于100%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=

4.30-4.18 (m, 2H), 3.81 (br d,  $J=12.2\text{Hz}$ , 1H), 2.93 (br d,  $J=12.5\text{Hz}$ , 1H), 2.87 (dd,  $J=1.2, 13.2\text{Hz}$ , 1H), 2.29 (ddd,  $J=7.0, 10.6, 13.9\text{Hz}$ , 1H), 2.14 (br s, 2H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.46-1.41 (m, 1H), 1.15 (td,  $J=2.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H)。向受Boc保护的醇 (5.0g, 22mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液中添加在二氧六环中的HCl (25mL的4N, 100mmol)。气体立即逸出。在rt下搅拌反应物5min且形成白色沉淀物。在另外的1h之后, 用庚烷稀释反应, 和通过过滤收集白色固体。在高真空下干燥固体过夜, 得到呈白色粉末状的 (1R, 5R, 6R) -3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇HCl盐, 制备1 (3.5g, 97%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta=4.63-4.54$  (m, 1H), 3.48 (dd,  $J=2.6, 12.6\text{Hz}$ , 1H), 3.24 (s, 2H), 3.16 (br d,  $J=12.7\text{Hz}$ , 1H), 2.50-2.38 (m, 3H), 1.77 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 2H), 1.53-1.45 (m, 1H); MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 128.1$ 。

[0475] 制备2- (+) 和制备2- (-): (1R\*, 5R\*, 6R\*) -6-羟基-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯和 (1S\*, 5S\*, 6S\*) -6-羟基-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯



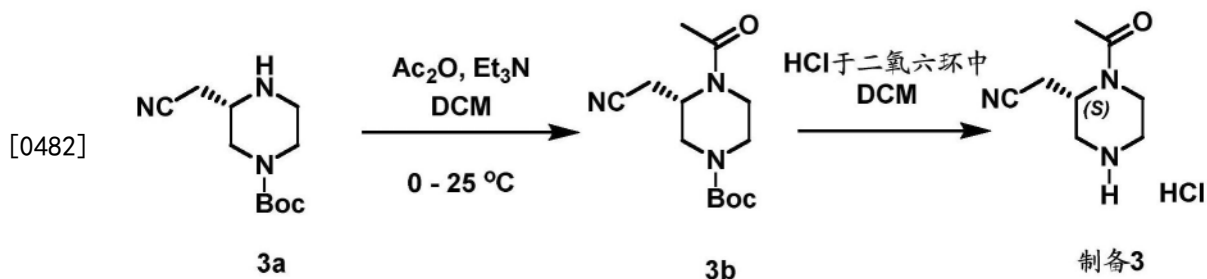
[0477] 如美国专利2013/0079321中描述制备 (+/-) 2a 的外消旋混合物。在50℃下在30psi  $\text{H}_2$  下用Boc<sub>2</sub>O (5.7g, 26mmol) 和Pd(OH)<sub>2</sub>/碳 (4g) 在EtOH (40mL) 中过夜处理 (+/-) 2a (3.80g, 16.6mmol) 的光学混合物。经由硅藻土垫过滤反应混合物并浓缩滤液。将残余物在石油醚 (30mL) 中悬浮和搅拌1hr并过滤。在真空中干燥滤饼, 得到呈白色固体状的 (+/-) 2b 的外消旋混合物 (3.4g, 87%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=4.32$  (ddd,  $J=4.1, 6.0, 10.6\text{Hz}$ , 1H), 4.14 (br s, 1H), 4.05-3.87 (m, 2H), 3.56 (br s, 1H), 3.08 (br s, 2H), 2.96 (br d,  $J=12.9\text{Hz}$ , 1H), 2.38 (ddd,  $J=7.9, 10.8, 12.4\text{Hz}$ , 1H), 1.36 (s, 9H), 1.21-1.13 (m, 1H), MS:  $130[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 。

[0478] 如下使用手性SFC拆分 (+/-) 2b 的外消旋混合物: 使用手性SFC (Chiralpak IG SFC 5 $\mu\text{m}$  21 $\times$ 250mm柱, 90/10  $\text{CO}_2$ /MeOH等度的流动相, 120巴, 70mL/min的流动速率), 将850mg (+/-) 2b分离成其对映异构体。

[0479] 峰1=制备2- (+):  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +10.7$  (c 0.3, MeOH), 392mg, >99.0% ee。

[0480] 峰2=制备2- (-):  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -27.1$  (c 0.1, MeOH), 294mg, 98% ee。

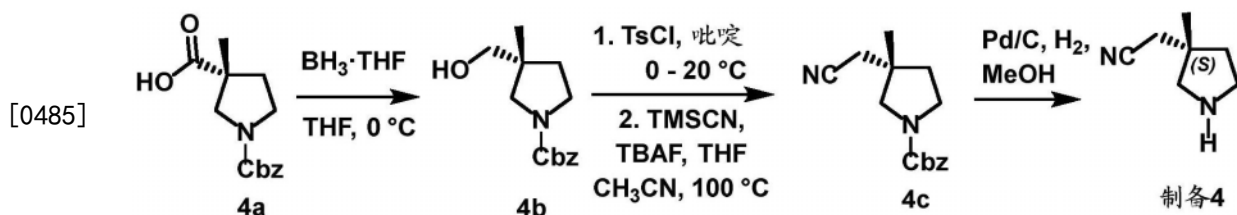
[0481] 制备3: (S) -2- (1-乙酰基哌嗪-2-基) 乙腈



[0483] 如J. Med. Chem. 2020, 63 (13), 6679中描述制备化合物3a。在0℃下向在DCM (50mL)

中的化合物3a (4.9g, 22mmol) 和 $\text{Et}_3\text{N}$  (3.3g, 33mmol) 添加乙酸酐 (2.44g, 23.9mmol)。在20℃下搅拌1h之后, LCMS显示产物形成。用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液 (100mL  $\times$  2) 洗涤混合物, 并用饱和柠檬酸水溶液 (100mL  $\times$  2)、盐水 (100mL) 洗涤有机相并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。在过滤和浓缩之后, 获得呈黄色油状的3b (6.2g)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.66 (s, 1H), 3.87 (d,  $J=13.8\text{Hz}$ , 2H), 3.47 (d,  $J=195.2\text{Hz}$ , 1H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); MS:  $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+ 290$ 。向3b (5.80g, 21.7mmol) 在DCM (40mL) 中的溶液添加在二氧六环中的HCl (15mL, 4M) 并将混合物在25℃下搅拌5小时。LCMS显示产物形成并从溶液沉淀出白色固体。过滤固体并干燥, 得到(S)-2-(1-乙酰基哌嗪-2-基) 乙腈HCl盐, 制备3 (5g, 粗产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.72 (d,  $J=67.0\text{Hz}$ , 2H), 4.83 (d,  $J=149.1\text{Hz}$ , 1H), 4.20 (dd,  $J=226.7$ , 14.2Hz, 1H), 3.66-3.45 (m, 1H), 3.40-2.74 (m, 6H), 2.11 (d,  $J=26.4\text{Hz}$ , 3H), MS: 168  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

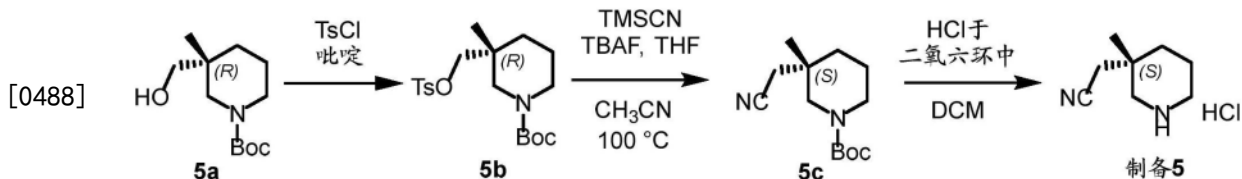
[0484] 制备4: (S)-2-(3-甲基吡咯烷-3-基) 乙腈



[0486] 将(R)-1-((苄氧基)羰基)-3-甲基吡咯烷-3-甲酸(4a, 0.700g, 2.66mmol)溶于THF (10mL)中。在0℃下滴加 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (7.98mL的1M, 7.98mmol)。随后, 将反应物升温至25℃并在25℃下搅拌2小时。LCMS分析显示4a消耗且观察到所需醇4b。经由滴加MeOH (10mL) 淬灭反应物。浓缩所得溶液并使用快速色谱用0至40% EtOAc/石油醚的梯度洗脱纯化, 得到呈无色油状的4b (600mg, 90%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$  7.41-7.21 (m, 5H), 5.05 (d, 2H,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 3.59 (br d, 1H,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.2-3.4 (m, 4H), 3.12-2.93 (m, 1H), 1.94-1.73 (m, 1H), 1.65-1.44 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), MS: 250.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。在0℃下向4b (600mg, 2.41mmol) 在吡啶 (20mL) 中的溶液中逐份添加TsCl (551mg, 2.89mmol)。随后, 将溶液升温至25℃和搅拌24h。LCMS分析显示4b消耗且观察到所需产物。在真空中去除吡啶并用EtOAc (50mL) 稀释所得残余物。用1N HCl (50mL) 洗涤有机层。有机层经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并浓缩, 得到呈黄色粗固体状的(R)-3-甲基-3-((甲苯磺酰基氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯 (1.9g), 其直接用于下一步骤中。MS: 404.1  $[\text{M}+\text{H}-56]^+$ 。将来自上文的(R)-3-甲基-3-((甲苯磺酰基氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯 (2.41mmol) 溶于 $\text{CH}_3\text{CN}$  (30mL) 中。添加TMSCN (836mg, 8.43mmol) 和TBAF (8.43mL的1.0M于THF中, 8.43mmol)。在100℃下加热所得溶液16小时。LCMS分析显示甲苯磺酸盐消耗且观察到所需产物。用 $\text{H}_2\text{O}$  (100mL) 稀释反应混合物并用EtOAc (3  $\times$  100mL) 萃取。合并的有机萃取物经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物使用快速色谱用0至60% EtOAc/石油醚梯度洗脱纯化, 得到呈无色油状的4c (620mg, 100%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$  7.46-7.25 (m, 5H), 5.06 (d, 2H,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 3.55-3.34 (m, 2H), 3.37-3.12 (m, 2H), 2.76-2.64 (m, 2H), 1.98-1.67 (m, 2H), 1.14 (d, 3H,  $J=2.2\text{Hz}$ )。NMR显示N-Cbz键周围旋转受限的证据, MS: 281.1  $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$ 。向4c (200mg, 0.774mmol) 于MeOH (10mL) 中的溶液中添加10% Pd/C (41mg)。在25℃下在 $\text{H}_2$  (1atm) 下搅拌反应物4小时。LCMS分析显示4c消耗且观察到产物。过滤反应混合物并浓缩滤液, 得到呈无色油状的(S)-2-(3-甲基吡咯烷-3-基) 乙腈, 制备4 (120mg)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  3.83 (br s, 1H), 3.07 (t, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.86 (d, 1H,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 2.75

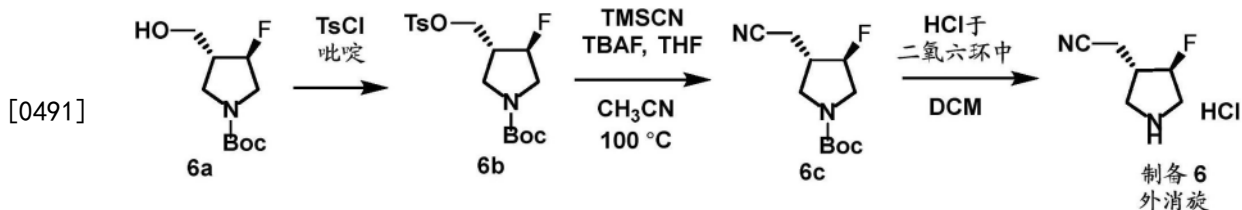
(d, 1H,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 2.43 (s, 2H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), MS: 125.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0487] 制备5: (S)-2-(3-甲基哌啶-3-基)乙腈



[0489] 将化合物5a ((R)-3-(羟基甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (900mg, 3.92mmol) 溶于吡啶 (30mL) 中, 冷却至 $0^\circ\text{C}$ 并添加TsCl (1.5g, 7.8mmol)。将反应混合物升温至 $25^\circ\text{C}$ 和搅拌24h。LCMS分析显示5a消耗且观察到5b。在真空中去除吡啶并将残余物溶于EtOAc (50mL) 中。用1N HCl水溶液 ( $2 \times 30\text{mL}$ ) 洗涤有机层。有机相经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并浓缩, 得到呈胶状的5b (550mg, 37%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  7.78 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.35 (d, 2H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 3.92-3.65 (m, 2H), 3.36 (br s, 1H), 3.31-3.18 (m, 2H), 3.04 (br d, 1H,  $J=13.2\text{Hz}$ , 2H), 2.46 (s, 3H), 1.70-1.54 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.33-1.23 (m, 2H), 0.86 (s, 3H), MS: 328.1  $[\text{M}+\text{H}-56\text{叔丁基}]^+$ 。向5b (450mg, 1.17mmol) 于 $\text{CH}_3\text{CN}$  (20mL) 中的溶液中添加TMSCN (233mg, 2.35mmol) 和TBAF (1.17mL的1M于THF中, 1.17mmol)。在 $100^\circ\text{C}$ 下加热溶液24h。LCMS分析显示5b消耗且观察到5c。在真空中去除 $\text{CH}_3\text{CN}$ 且使用0至15% EtOAc/石油醚的梯度, 使用快速色谱纯化残余物, 得到呈无色油状的(S)-3-(氰基甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯, 5c (240mg, 70%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.64 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.99 (d,  $J=13.4\text{Hz}$ , 1H), 2.31 (s, 2H), 1.76-1.51 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.10 (s, 3H)。向5c (200mg, 0.839mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液中添加在二氧六环中的HCl (1.0mL的4N, 4.0mmol)。随后, 在 $25^\circ\text{C}$ 下搅拌反应物2小时。LCMS分析显示5c消耗且观察到制备5。浓缩反应物, 得到呈无色油状的(S)-2-(3-甲基哌啶-3-基)乙腈HCl盐, 制备5 (116mg, 79%), 其无需进一步纯化即用于下一步骤中。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.11 (br s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.75 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), MS: 139  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

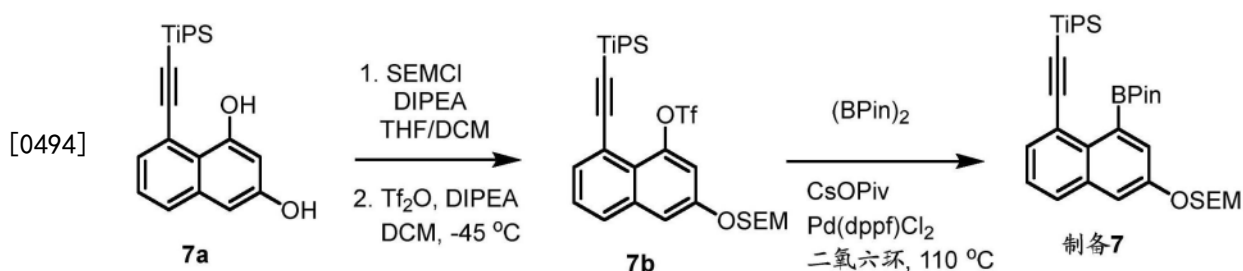
[0490] 制备6: 外消旋-(4-氟吡咯烷-3-基)乙腈



[0492] 在 $0^\circ\text{C}$ 下向6a (750mg, 3.42mmol) 于吡啶 (30mL) 中的溶液中添加TsCl (1.30g, 6.84mmol)。随后, 将反应混合物升温至 $25^\circ\text{C}$ 和搅拌24h。LCMS分析显示6a消耗且观察到6b。在真空中去除吡啶并用EtOAc (50mL) 稀释残余物。用1N HCl水溶液 ( $2 \times 30\text{mL}$ ) 洗涤有机层。合并的有机相经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并浓缩, 得到呈无色胶状的6b (670mg, 52%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  7.81 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.50 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 5.05 (d,  $J=51.8\text{Hz}$ , 1H), 4.03 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.50-3.38 (m, 3H), 3.10 (dd,  $J=11.4, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 2.71-3.38 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)。MS: 318.1  $[\text{M}+\text{H}-56\text{叔丁基}]^+$ 。向6b (670mg, 1.79mmol) 于 $\text{CH}_3\text{CN}$  (10mL) 中的溶液中添加TMSCN (356mg, 3.59mmol) 和TBAF (1.79mL的1M于THF中, 1.79mmol)。

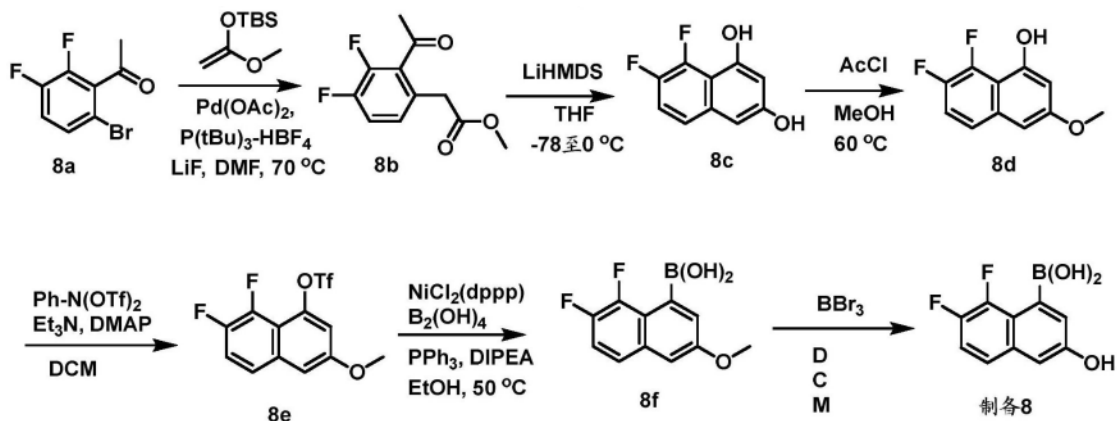
在100℃下加热溶液3小时。LCMS分析显示6b消耗且观察到6c。在真空中去除溶剂并将残余物使用快速色谱用0至30% EtOAc/石油醚的梯度洗脱纯化。在浓缩纯级分之后,获得呈无色胶状的6c (330mg, 69%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ4.95 (dd, J=52.0, 17.4Hz, 1H), 3.70-3.51 (m, 3H), 3.29 (s, 1H), 2.68 (d, J=7.7Hz, 1H), 2.38 (dd, J=26.2, 11.9Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), MS: 173.1 [M+H-56叔丁基]<sup>+</sup>。向6c (300mg, 1.13mmol) 于DCM (25mL) 中的溶液中添加在二氧六环中的HCl (6.57mL的4N, 26.3mmol)。在25℃下搅拌混合物24h。LCMS分析显示6c已消耗且检测到制备6。去除溶剂, 得到呈无色油状的外消旋-(4-氟吡咯烷-3-基)乙腈盐酸盐, 制备6 (185mg, 100%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ10.27-9.66 (m, 2H), 5.31-5.10 (m, 1H), 3.60-3.36 (m, 3H), 3.08 (d, J=5.7Hz, 1H), 2.96-2.70 (m, 2H), 2.34-2.16 (m, 1H)。MS: 129.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0493] 制备7: 三甲基[2-({[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-5-{[三(丙-2-基)甲硅烷基]乙炔基}萘-2-基]氧基}甲氧基)乙基]硅烷。



[0495] 如W02021041671中描述制备化合物7a。向7a (30.2g, 88.7mmol) 和DIPEA (17.2g, 133mmol) 于DCM/THF (500mL/50mL) 中的混合物中添加SEMCl (14.8mg, 88.7mmol)。在20℃下搅拌混合物16h。浓缩反应物并将残余物用5% EtOAc/石油醚洗脱, 通过快速色谱纯化, 获得呈黄色油状的经SEM保护的中间体 (21.5g, 51%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.24 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.48 (dd, J=7.1, 1.1Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.2, 7.3Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.76 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.84-3.71 (m, 2H), 1.21-1.15 (m, 21H), 1.00-0.94 (m, 2H), -0.00 (s, 9H), MS: 471 [M+H]<sup>+</sup>。将经SEM保护的中间体 (21.5g, 45.7mmol) 溶于DCM (300mL) 中。添加DIPEA (11.8g, 91.3mmol) 并将反应物冷却至-45℃。滴加Tf<sub>2</sub>O (19.3g, 68.5mmol) 并在-45℃下搅拌反应物1h。TLC (5% EtOAc/石油醚) 的分析指示反应完成。将反应混合物倒入H<sub>2</sub>O (200mL) 中并用DCM (2×200mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水 (100mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥和浓缩。将残余物用5% EtOAc/石油醚洗脱, 通过快速色谱纯化, 得到呈橙色油状的7b (26.8g, 97%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.73 (t, J=6.9Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.30 (d, J=2.2Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.86-3.74 (m, 2H), 1.16 (d, J=5.9Hz, 21H), 1.01-0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。向7b (6.00g, 9.95mmol) 的混合物中添加含联硼酸频那醇酯 (5.05g, 19.9mmol) 和特戊酸铯 (4.66g, 19.9mmol) 的二氧六环 (100mL)。添加Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (728mg, 0.995mmol) 并在110℃下在N<sub>2</sub>下搅拌混合物48小时。LCMS分析显示产物形成。将混合物冷却并浓缩。将残余物用10%至30% DCM/石油醚的梯度洗脱, 通过快速色谱纯化, 得到呈橙色油状的三甲基[2-({[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-5-{[三(丙-2-基)甲硅烷基]乙炔基}萘-2-基]氧基}甲氧基)乙基]硅烷, 制备7 (2.58g, 45%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.71-7.66 (m, 2H), 7.46 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.87-3.69 (m, 2H), 1.43 (s, 12H), 1.15 (s, 21H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.00 (s, 9H), MS: 581 [M+H]<sup>+</sup>。

[0496] 制备8: (7,8-二氟-3-羟基萘-1-基) 硼酸。

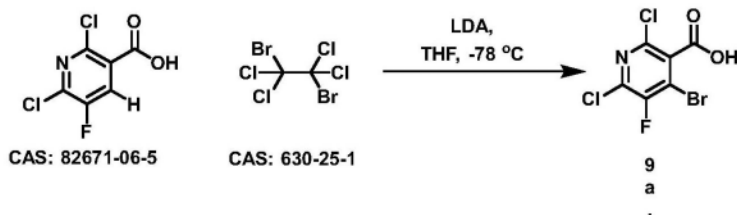


[0497]

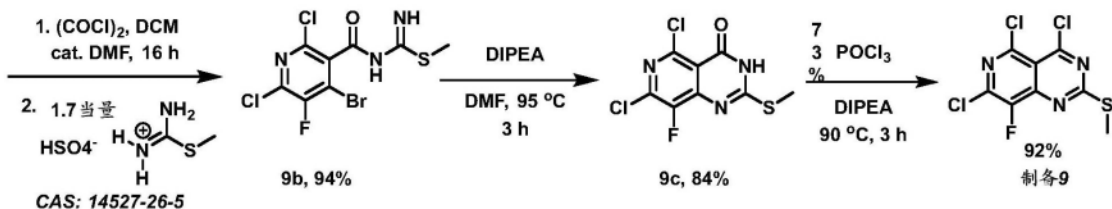
[0498] 将化合物1-(6-溴-2,3-二氟苯基)乙-1-酮(8a)(7.39g,31.4mmol)溶于DMF(79mL)中。添加Pd(OAc)<sub>2</sub>(706mg,3.14mmol)、(叔丁基)<sub>3</sub>P-HBF<sub>4</sub>(1.82g,6.29mmol)和LiF(4.89mg,189mmol),随后添加叔丁基((1-甲氧基乙烯基)氧基)二甲基硅烷(18.4g,97.5mmol)。将N<sub>2</sub>鼓泡通过混合物10min并在70℃下加热反应物30min。将反应物冷却至rt并添加H<sub>2</sub>O(50mL)和EtOAc(100mL)。分离各层,和用另一部分的EtOAc(100mL)萃取水层。用盐水(5×50mL)洗涤合并的有机萃取物并浓缩。将残余物溶于Et<sub>2</sub>O(100mL)中并添加庚烷(200mL),随后经由共沸去除庚烷,以去除残余DMF。将所得残余物使用快速色谱用0至100% EtOAc/庚烷梯度洗脱纯化,得到呈油状的8b(6.24g,87%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.18(dt,J=9.5,8.3Hz,1H),6.97(ddd,J=8.4,4.4,1.7Hz,1H),3.77(s,2H),3.68(s,3H),2.62(d,J=3.8Hz,3H)。在-78℃下,向8b(6.24g,27.3mmol)于THF(273mL)中的溶液中滴加LHMDS(49.2mL的1M于THF中,49.2mmol)。反应物变成红色和搅拌5min,其后用冰浴替换-78℃浴。在15min之后,基于LCMS分析,反应完成且通过添加2M HCl(100mL)使其淬灭。添加EtOAc(100mL)且继续搅拌数min。分离各层并用EtOAc(3×50mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,和经硫酸钠干燥,获得呈红色固体状的8c(4.91g,91%),其无需进一步纯化即用于下一步骤中。将MeOH(125mL)的溶液冷却至0℃且滴加乙酰氯(37.3g,476mmol)。在略微放热之后,使反应物再次达到0℃。随后,添加8c(4.91g,25.0mmol)于MeOH(50mL)中的溶液。反应配备有回流冷凝器并在60℃下加热6.5小时。浓缩反应物且使用0至50% EtOAc/庚烷的梯度,通过快速色谱纯化,得到呈米色固体状的8d(3.78g,72%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.43(ddd,J=9.2,4.7,1.8Hz,1H),7.29-7.21(m,1H),6.74-6.69(m,2H),6.63(d,J=22.8Hz,1H),3.88(s,3H)。向8d(3.78g,40.2mmol)于DCM(90mL)中的溶液中添加Et<sub>3</sub>N(3.64g,36.0mmol)、N,N-双(三氟甲磺酰基)苯胺(7.71g,21.6mmol)和DMAP(110mg,0.899mmol)。在rt下搅拌反应物8小时。再次添加N,N-双(三氟甲磺酰基)苯胺(1.29g,3.60mmol)且再搅拌反应物11小时。将混合物转移至分液漏斗并用1N NaOH(50mL)洗涤。将DCM层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并用0至30% EtOAc/庚烷的梯度洗脱,通过快速色谱纯化,得到呈固体状的8e(6.7g),其超过理论产量。由于NMR显示纯度低,因而使用220g Gold Isco柱并用0至30% EtOAc/庚烷的梯度洗脱来使物质再纯化,得到呈米色固体状的8e(5.18g,84%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.53(ddd,J=9.2,4.6,1.9Hz,1H),7.39(td,J=9.4,7.3Hz,1H),7.20(d,J=2.3Hz,1H),7.14(t,J=2.1Hz,1H),3.94(s,3H),MS:210[M+H-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup>。将乙醇(56mL)和DIPEA(7.91mL,45.4mmol)添加至含有8e(5.18g,15.1mmol)的烧瓶中。添加四羟基二硼烷(2.04g,22.7mmol)、1,3-双

(二苯膦基)丙烷氯化镍(II) (410mg, 0.757mmol) 和三苯膦 (397mg, 1.51mmol)。将氮气鼓泡通过混合物5min。将反应物加热至50℃持续17小时。LCMS显示一个新的峰,其极性更强但未电离。用EtOAc稀释混合物并用1N NaOH (2×75mL) 萃取产物。用6N HCl将水层酸化至pH=1并用EtOAc (2×200mL) 萃取。EtOAc经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥和浓缩,得到呈白色固体状的(7,8-二氟-3-羟基萘-1-基)硼酸,制备8 (3.6g, 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.50 (ddd, J=1.7, 4.7, 9.0Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.32 (dt, J=7.9, 9.4Hz, 1H), 7.14 (t, J=2.1Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 其中B(OH)<sub>2</sub>质子呈现为2至3ppm之间的极宽峰,取决于浓度,<sup>19</sup>F NMR (376MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=-141.77 (d, J=18Hz, 1F), -144.32 (d, J=20Hz, 1F)。

[0499] 制备9:4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



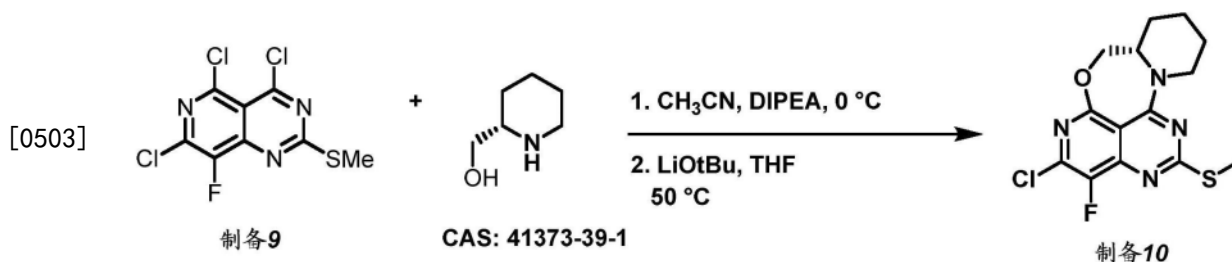
[0500]



[0501] 将二异丙基胺 (44.1mL, 314mmol) 溶于THF (300mL) 中并将溶液冷却至-78℃。经15min添加n-BuLi (114mL的2.5M于己烷中, 286mmol)。搅拌混合物45min, 和经6min以于THF (75mL) 中的溶液形式添加CAS:82671-06-5 (30g, 143mmol)。在-78℃下搅拌混合物30min。经10min以于THF (120mL) 中的溶液形式添加CAS:630-25-1 (69.8g, 214mmol)。将反应保持在-78℃下2小时且通过LCMS检查反应。观察到具有M-H=242 (产物-CO<sub>2</sub>H) 的新峰 (负离子模式)。通过添加水 (120mL) 来淬灭混合物。在-78℃下搅拌10min之后, 去除冷浴并添加6N HCl (90mL)。用EtOAc (×3) 萃取pH=1的水层。用盐水 (×2) 洗涤合并的有机萃取物, 和经MgSO<sub>4</sub>干燥。去除溶剂得到固体, 在庚烷 (250mL) 中搅拌该固体1小时以去除四氯乙烯副产物。在过滤之后, 用庚烷 (3×100mL) 洗涤固体且干燥, 得到呈乳白色固体状的9a, 30.3g (73%)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO) d-114.17。将9a (30.2g, 104mmol) 的溶液悬浮于DCM (420mL) 中。添加草酰氯 (25.0mL, 300mmol), 随后添加DMF (40mg)。在搅拌2小时之后, 固体仍存在且仍可发现气泡形成。因此, 使混合物搅拌过夜 (16小时)。在RT下搅拌16小时之后, 固体已溶解且混合物变成黄色溶液。在真空中去除溶剂, 得到33.3g呈棕褐色固体状的酸氯化物。在单独500mL圆底烧瓶中, 将甲基亚氨基硫代氨基甲酸酯硫酸盐 (33.2g, 177mmol) 与半饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (80mL) 一起搅拌, 得到澄清溶液。将Et<sub>2</sub>O (60mL) 添加至冷却至10℃的该溶液中。随后, 以于EtOAc (120mL) 中的溶液形式缓慢添加9a的酸氯化物, 用内部温度计监测温度。观察到极轻微放热并在添加完成之后去除冰浴。在升温至RT之后, 搅拌混合物30min, 同时使用负离子模式电离来监测酸氯化物的消耗且观察到9a不再存在 (水解发生在LCMS期间, 得到酸)。在反应完成之后, 观察到完全的产物形成且观察到具有M+H=360的多卤素模式的新峰。将混合物分配于水 (100mL) 与EtOAc (150mL) 之间并用EtOAc (×2) 萃取水层。将合并的有机萃取物用饱和NaHCO<sub>3</sub> (×1) 洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥和浓缩, 得到35g呈棕褐色固体状的9b (93%), 其无需进一

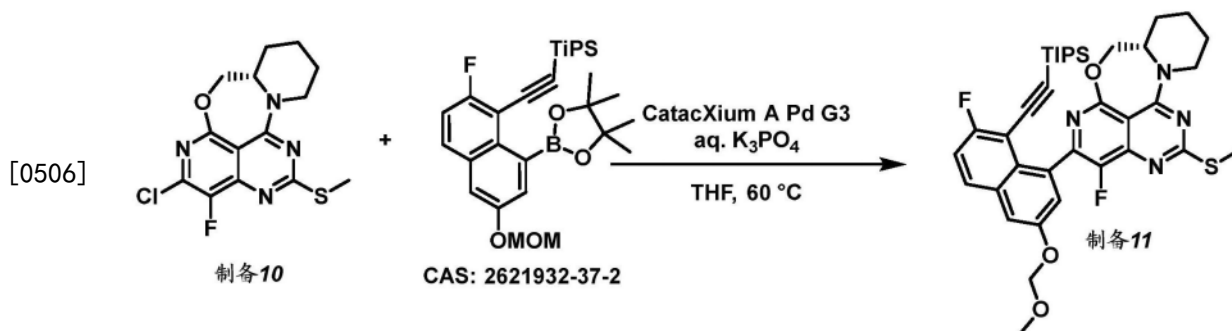
步纯化即用于下一反应中。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.03 (br s, 1H), 9.53 (br s, 1H), 2.40 (s, 3H)。将9b (14.7g, 40.7mmol) 溶于DMF (45mL) 中并添加DIEA (14.2mL, 81.4mmol)。在 $\text{N}_2$ 下将反应物加热至95℃持续3小时, 此时LCMS分析显示完全转化为环化产物(9c), 其中 $\text{M}+\text{H}=282, 284$ 。在冷却至RT之后, 将混合物溶液倒入pH为5的缓冲液水溶液和100g冰中, 和使用6N HCl将所得溶液调节至pH为3。在添加至冷水溶液之后, 自溶液沉淀出乳黄色固体。将该沉淀物收集于布氏漏斗中并用水( $\times 3$ )洗涤, 在干燥之后得到9.6g的9c (84%)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, DMSO)  $\delta$  135.4。向含有9c (5.6g, 20mmol) 的烧瓶中添加DIEA (7.1mL, 28.6mmol) 并在 $\text{N}_2$ 下将悬浮液冷却至0℃。一次性添加 $\text{POCl}_3$  (30mL, 320mmol) 且去除冰浴。随后, 将混合物加热至90℃持续4小时。LCMS分析 (溶于MeOH中的样品) 显示两个单甲醇加合物, 其中 $\text{M}+\text{H}=294$ , 具有 $\text{Cl}_2$ 同位素模式。在真空中去除 $\text{POCl}_3$ , 用甲苯与DCM ( $\times 2$ ) 的混合物追赶过量 $\text{POCl}_3$ 。在去除所有挥发物之后, 将所得橙色固体干燥负载于80g ISC0硅胶柱上, 和使用0至100% EtOAc/庚烷的梯度纯化, 当产物缓慢自柱中流出时, 维持7个柱体积的100% EtOAc。浓缩级分, 得到5.7g (95%) 呈橙色固体状的制备9。 $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 165.5, 157.2, 148.6, 146.7, 146.0, 143.2, 137.4, 137.3, 114.8, 12.9;  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, DMSO)  $\delta$  -135.5。

[0502] 制备10: (8aS)-5-氯-4-氟-2-(甲基硫基)-8,8a,9,10,11,12-六氢-7-氧杂-1,3,6,12a-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘



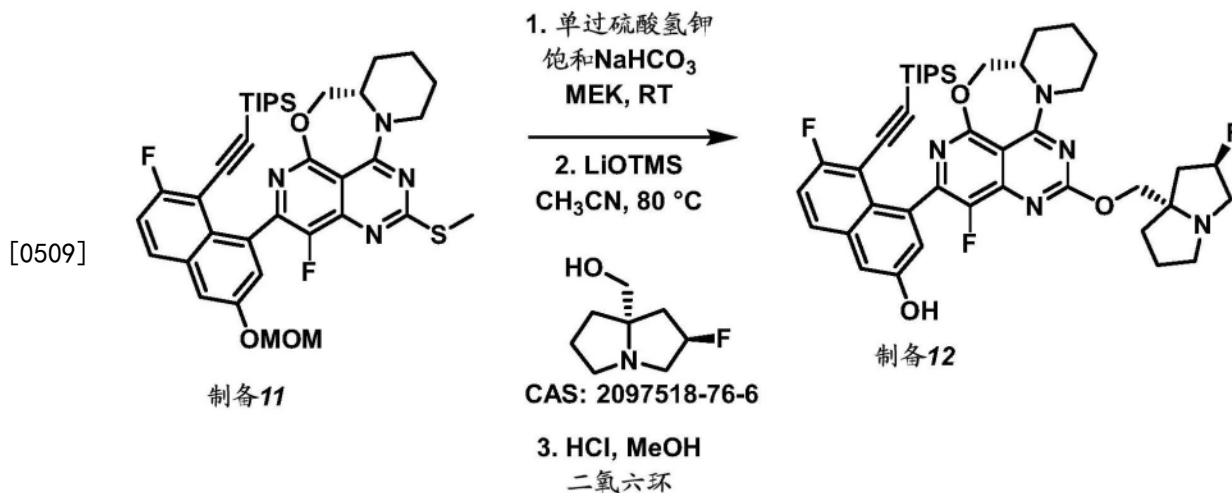
[0504] 将制备9 (1.25g, 3.70mmol) 悬浮于 $\text{CH}_3\text{CN}$  (24mL) 中并添加DIEA (0.668mL, 3.83mmol)。将混合物冷却至0℃且以于THF (18mL) 中的溶液形式添加(S)-哌啶-2-基甲醇 (421mg, 3.65mmol)。在8min之后, 如LCMS所观察, 形成第一氮-碳键。以于THF (22mL) 中的溶液形式添加LiOtBu (877mg, 11.0mmol) 并将混合物升温至50℃。在50℃下4小时之后, LCMS分析显示转化为制备9。随后, 用200mL水稀释反应混合物并用DCM (50mL  $\times 4$ ) 萃取产物。合并的有机萃取物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤且蒸发, 得到呈粗固体状的制备10。经由快速色谱, 用0至10% MeOH/DCM的梯度洗脱来实现纯化, 得到1.13g制备10 (91%)。 $^1\text{H}$  NMR (氯仿- $d$ , 400MHz)  $\delta$  4.8-4.9 (m, 1H), 4.4-4.5 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 1H), 2.97 (dt, 1H,  $J=2.5, 12.8\text{Hz}$ ), 2.7-2.7 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 3H), 1.5-1.7 (m, 2H), MS: 341.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0505] 制备11: (8aS)-4-氟-5-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-[[三(丙-2-基)甲硅烷基]乙炔基]萘-1-基]-2-(甲基硫基)-8,8a,9,10,11,12-六氢-7-氧杂-1,3,6,12a-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘



[0507] 将制备10(1.13g, 3.32mmol)和CAS:2621932-37-2溶于THF(33mL)中。添加K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液(7.3mL的1.5M, 11mmol)并用N<sub>2</sub>吹扫混合物5min。添加cataCXiumA Pd G3(241mg, 0.332mmol)并用N<sub>2</sub>再吹扫混合物5min。在60℃下加热反应物16小时。混合物的LCMS分析显示CAS:2621932-37-2消耗且残留一些制备10。将混合物冷却至RT并用水(40mL)稀释。将混合物萃取至EtOAc(20mL×3)中。合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用0至55% EtOAc/庚烷的梯度洗脱,通过快速色谱纯化残余物。以55% EtOAc洗脱制备11,得到呈固体状的1.09g(48%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ8.12-8.03(m, 1H), 7.72(t, J=2.1Hz, 1H), 7.55(td, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 7.36(dd, J=6.0, 2.6Hz, 1H), 5.36(s, 2H), 5.09(dd, J=88.0, 13.1Hz, 1H), 4.54-4.31(m, 2H), 4.04-3.79(m, 1H), 3.43(s, 3H), 3.01(t, J=12.8Hz, 1H), 2.52(d, J=3.7Hz, 3H), 1.85(ddd, J=36.1, 23.2, 11.5Hz, 4H), 1.72-1.47(m, 1H), 1.45-1.33(m, 1H), 0.86(dd, J=7.5, 3.9Hz, 18H), 0.57(dq, J=15.0, 7.4Hz, 3H), <sup>19</sup>F NMR(377MHz, DMSO) δ-107.27, -143.30, MS:691.3[M+H]<sup>+</sup>。

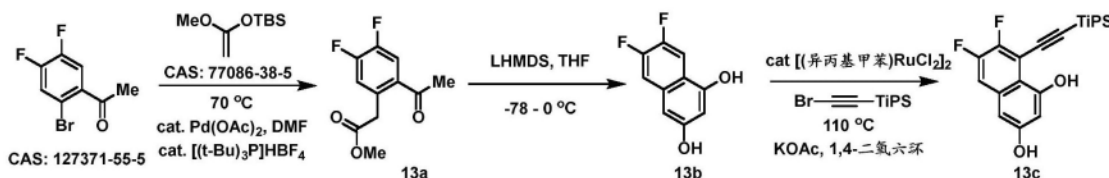
[0508] 制备12: (8aS)-4-氟-5-[7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-{[三(丙-2-基)甲硅烷基]乙炔基}萘-1-基]-2-[[ (2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基]甲氧基]-8,8a,9,10,11,12-六氢-7-氧杂-1,3,6,12a-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘



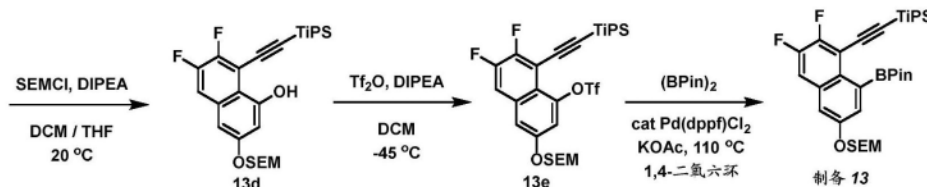
[0510] 将制备11(944mg, 1.37mmol)溶于甲基乙基酮(47mL)中并在过硫酸氢钾(1.89g, 3.07mmol)之前添加饱和NaHCO<sub>3</sub>(24mL)。使反应物搅拌40min,此时观察到砷与亚砷的混合物。用饱和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>淬灭过量过硫酸氢钾并将产物萃取至EtOAc(15mL×3)中。将有机萃取物用盐水(×1)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且蒸发,获得966mg(100%)呈固体状的砷/亚砷混合物。MS:707,723[M+H]<sup>+</sup>。将该固体溶于CH<sub>3</sub>CN(10mL)中,和在LiOTMS(435mg, 4.52mmol)之前添加((2R,7AS)-2-氟六氢-1H-吡咯里嗪-7A-基)甲醇(288mg, 1.81mmol)。加热反应物并在80℃

下搅拌20min。LCMS分析显示砷和亚砷起始物质的消耗。将混合物冷却至RT并用MeOH (5mL) 稀释。添加HCl (4.8mL的4M于二氧六环中, 19mmol)。在RT下搅拌混合物90min, 此时观察到MOM脱保护基完成。将混合物蒸发至干并添加EtOAc (80mL)。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(×3)洗涤EtOAc层, 和收集有机层, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且蒸发于硅藻土上。将经纯化的硅藻土支持产物干燥负载于40g Gold ISCO柱上并用0至100% EtOAc/庚烷, 随后50% MeOH/DCM的梯度洗脱, 通过快速色谱纯化。所需产物和副产物两者均在50% MeOH/DCM梯度期间出现, 和将级分浓缩并使用24g Gold ISCO柱并用0至20% MeOH/DCM的梯度洗脱来进行第二次纯化。收集纯级分并浓缩, 得到910mg (80%) 呈固体状的制备12。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ10.07 (d, J=3.2Hz, 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.46 (td, J=9.0, 1.9Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (dd, J=16.8, 2.5Hz, 1H), 5.29 (d, J=54.1Hz, 1H), 5.07 (dd, J=81.2, 12.8Hz, 1H), 4.51-4.31 (m, 2H), 4.13 (dd, J=16.6, 10.4Hz, 1H), 4.08-3.97 (m, 2H), 3.89 (dd, J=43.2, 9.7Hz, 1H), 3.17 (d, J=4.7Hz, 4H), 3.12 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.07-2.79 (m, 3H), 2.18-1.97 (m, 3H), 1.89-1.77 (m, 5H), 0.85 (td, J=6.8, 6.3, 1.8Hz, 18H), 0.57 (dq, J=14.8, 7.3Hz, 3H), <sup>19</sup>F NMR (377MHz, DMSO) δ-109.05, -143.64, -172.29, MS: 758.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[0511] 制备13: {[2,3-二氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-6-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲氧基}萘-1-基]乙炔基}三(丙-2-基)硅烷



[0512]



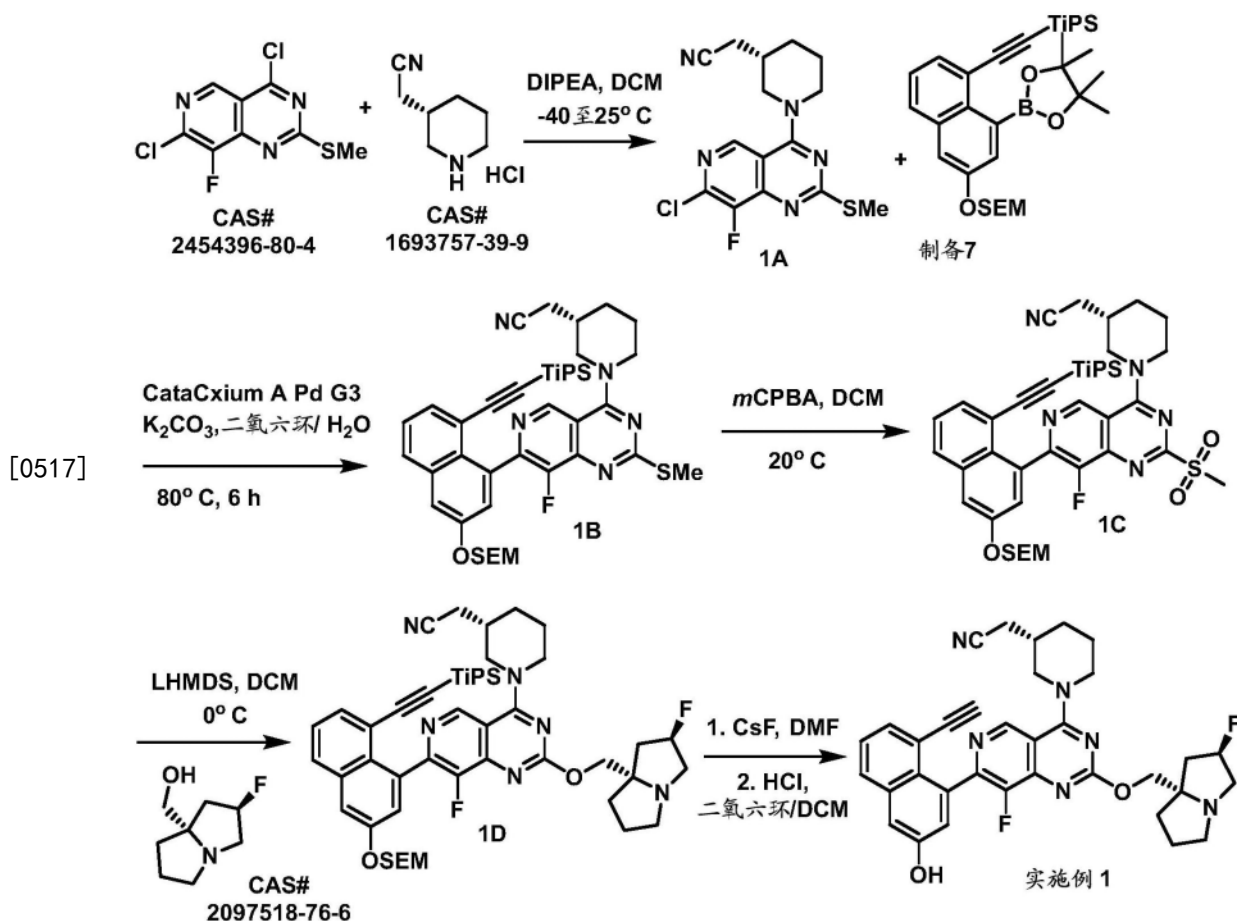
[0513] 在N<sub>2</sub>下, 依次向CAS127371-55-5 (10.0g, 42.5mmol) 和CAS 77086-38-5 (32.1g, 170mmol) 于无水DMF (100mL) 中的溶液中添加[(t-Bu)<sub>3</sub>P]HBF<sub>4</sub> (4.94g, 17.0mmol)、LiF (15.5g, 596mmol) 和Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.91g, 8.51mmol)。随后, 在70℃下搅拌混合物1小时, 此时LCMS分析显示起始甲基酮已消耗。在冷却至rt之后, 经由硅藻土垫过滤混合物, 和用水 (500mL) 稀释滤液。使用EtOAc (4×250mL) 萃取产物并将合并的有机相用盐水 (3×200mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥和浓缩。使用0至35% EtOAc/石油醚的梯度, 通过快速色谱纯化残余物, 得到8.08g呈白色固体状的13a (83%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ8.10 (dd, J=11.5, 8.3Hz, 1H), 7.52 (dd, J=11.6, 8.0Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), MS: 229 [M+H]<sup>+</sup>。随后, 将13a (6.98mg, 30.6mmol) 溶于无水THF (306mL) 中并在N<sub>2</sub>下冷却至-78℃。添加LHMDS (55mL的1.0M于THF中, 55mmol) 并在0℃下搅拌混合物2小时。LCMS分析显示起始酮酯已消耗并将混合物用1M HCl (55mL) 淬灭并用水 (200mL) 稀释。将水层用EtOAc (4×200mL) 萃取, 和用盐水洗涤合并的有机萃取物且经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在浓缩萃取物之后, 得到呈红色固体状的粗产物13b (6.42g)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ7.81-7.71 (m, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 6.59 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.47 (d, J=2.0Hz, 1H), MS: 197 [M+H]<sup>+</sup>。该粗物质无需进一步纯化即用于下一步

骤。在N<sub>2</sub>下,向13b(6.42g,32.7mmol)和CAS111409-79-1(10.3g,39.3mmol)于无水1,4-二氧六环(113mL)中的溶液中添加二氯(对异丙基甲苯)钨(II)二聚体(2.01g,3.27mmol)和KOAc(6.43g,65.5mmol)。随后在110℃下搅拌混合物16小时。LCMS分析显示起始物质消耗。在冷却至rt之后,经由硅藻土垫过滤混合物并用水(200mL)稀释滤液。将有机产物萃取至EtOAc(4×200mL)中并将合并的有机萃取物用盐水(3×20mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥和浓缩。使用0至30% EtOAc/石油醚的梯度,通过快速色谱纯化粗产物,得到7.19g呈棕色固体状的13c(58%)。MS:377[M+H]<sup>+</sup>。向13c(7.19g,19.1mmol)和DIPEA(3.7g,28.7mmol)于DCM(100mL)和THF(10mL)中的混合物中添加SEMC1(3.19g,19.1mmol)并在20℃下搅拌反应物24小时。LCMS分析显示起始物质消耗,和检测到所需产物。浓缩混合物,随后使用0至5% EtOAc/石油醚的梯度,通过硅胶柱色谱纯化残余物,得到7.64g呈黄色油状的13d(79%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.99(s, 1H), 7.40(dd, J=10.8, 7.9Hz, 1H), 6.89(d, J=2.4Hz, 1H), 6.75(d, J=2.3Hz, 1H), 5.28(d, J=3.3Hz, 2H), 3.80-3.75(m, 2H), 1.27(d, J=7.9Hz, 2H), 1.18(d, J=5.4Hz, 18H), 1.00-0.94(m, 3H), 0.00(s, 9H)。向13d(7.64g, 15.1mmol)于DCM(84mL)中的混合物中添加DIPEA(3.9g, 30.2mmol),和在滴加Tf<sub>2</sub>O(6.38g, 22.6mmol)之前将溶液冷却至-30℃。在-30℃下搅拌所得混合物1小时,此时TLC分析显示新光点。随后,将所得混合物倒入水(200mL)中并用DCM(2×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。浓缩混合物,和用0至2% EtOAc/石油醚的梯度洗脱,通过快速色谱纯化残余物,得到5.69g呈黄色固体状的13e(59%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.46(dd, J=10.1, 7.7Hz, 1H), 7.35(d, J=2.3Hz, 1H), 7.30(d, J=2.2Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 3.78(dd, J=9.7, 4.3Hz, 2H), 1.24(dd, J=5.0, 3.3Hz, 2H), 1.17(t, J=5.0Hz, 18H), 1.02-0.90(m, 3H), 0.00(s, 9H)。在N<sub>2</sub>下,向13e(5.69g, 8.90mmol)和B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>(4.52g, 17.8mmol)于1,4-二氧六环(45mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(651mg, 0.890mmol)和KOAc(2.62g, 26.7mmol)。随后在110℃下搅拌反应物16小时。LCMS分析显示起始物质消耗且经由硅藻土垫过滤混合物。浓缩滤液,得到粗物质,其用0至5% EtOAc/石油醚的梯度洗脱,通过快速色谱纯化。浓缩含有所需产物的级分,得到2.24g呈黄色固体状的制备13(41%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.45-7.44(m, 1H), 7.43-7.38(m, 1H), 7.31(d, J=2.6Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 3.80-3.74(m, 2H), 1.42(s, 12H), 1.17(d, J=3.3Hz, 18H), 0.98-0.94(m, 2H), 0.87(dd, J=6.0, 2.7Hz, 2H), 0.00(s, 9H), MS:617[M+H]<sup>+</sup>。使用通用方法D,将硼酸酯制备13与制备10偶联,在5个步骤中得到实施例32。

#### [0514] 实施例

[0515] 为了能更好地理解本发明,阐述以下实施例。实施例仅出于说明的目的且不应理解为以任何方式限制本发明的范围。

[0516] 实施例1: {(3S)-1-[7-(8-乙炔基-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基]甲氧基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]哌啶-3-基}乙腈。



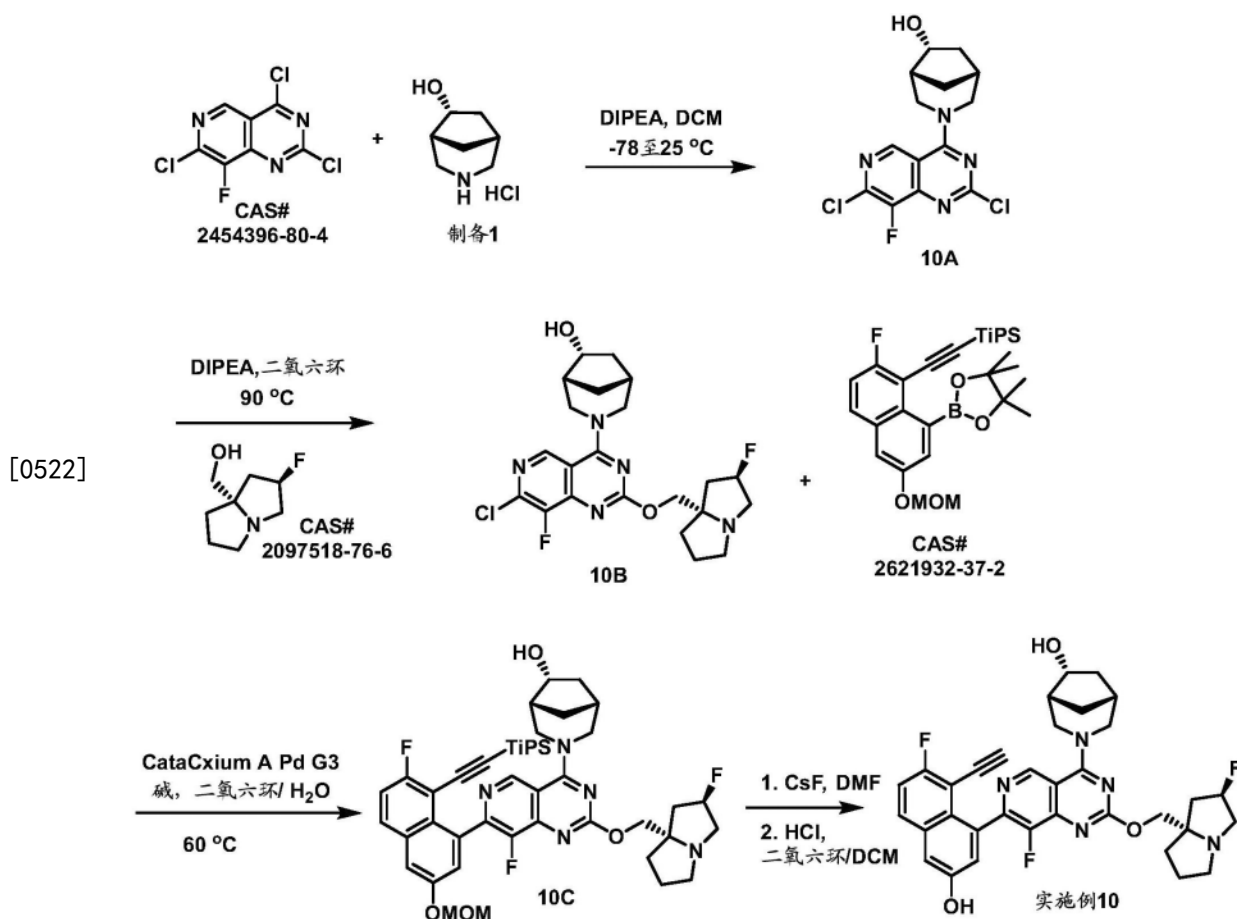
[0518] 根据上文代表通用方法A的方案制备实施例1。

[0519] 在-40℃在氩气下向CAS号2454396-80-4 (215mg, 0.814mmol) 和CAS号1693757-39-9 (131mg, 0.819mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加DIPEA (316mg, 2.44mmol)。在25℃下搅拌混合物2h。使混合物升温至rt并用水 (30mL) 稀释。用DCM (3×30mL) 萃取水层。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤且经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。使用0至60% EtOAc/石油醚的梯度, 通过快速色谱纯化残余物, 得到呈黄色固体状的1A (160mg, 56%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.88 (s, 1H), 4.48 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.38 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.38 (t, J=10.9Hz, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.63 (dd, J=6.7, 4.0Hz, 2H), 2.59-2.52 (m, 3H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.94 (d, J=9.8Hz, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H), MS: 352 [M+H]<sup>+</sup>。在N<sub>2</sub>下, 在管中向1A (160mg, 0.455mmol) 和制备7 (343mg, 0.591mmol) 于二氧六环 (10mL) 和H<sub>2</sub>O (1mL) 中的溶液中添加CataCXium A Pd G3 (33.1mg, 0.0455mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (189mg, 1.36mmol)。在80℃下搅拌反应物6小时。在减压下浓缩混合物且使用0至50% EtOAc/石油醚的梯度, 通过快速色谱纯化残余物, 得到呈黄色固体状的1B (207mg, 59%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.10 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.58 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.3Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.57 (d, J=11.8Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.20 (d, J=10.8Hz, 1H), 2.71 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.60 (d, J=2.2Hz, 3H), 2.10-1.92 (m, 3H), 1.51 (d, J=11.7Hz, 1H), 1.28 (s, 1H), 1.00-0.94 (m, 2H), 0.93-0.80 (m, 18H), 0.53 (dq, J=14.4, 7.1Hz, 3H), 0.05 (s, 1H), -0.00 (s, 9H), MS: 770 [M+H]<sup>+</sup>。向1B (207mg, 0.269mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加mCPBA (69.6mg, 0.403mmol)。在20℃

下搅拌反应物1小时。用饱和 $\text{Na}_2\text{SO}_3$ 水溶液(20mL)稀释反应混合物并用DCM( $3 \times 20\text{mL}$ )萃取。将合并的有机层用饱和 $\text{NaHCO}_3$ (100mL)、盐水(100mL)洗涤且经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。在浓缩之后,获得呈黄色固体状的粗1C(211mg, 99%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$  9.31(s, 1H), 8.07(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.76(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.60(t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.36(s, 1H), 5.47(s, 2H), 4.67(s, 2H), 3.81(t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.98(dd,  $J=11.1, 6.6\text{Hz}$ , 3H), 2.76(s, 2H), 2.04(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 1.28(s, 3H), 0.96(t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 0.86(dd,  $J=12.3, 5.1\text{Hz}$ , 18H), 0.54(dt,  $J=14.9, 7.4\text{Hz}$ , 3H), 0.05(s, 3H), -0.00(s, 9H), MS: 786  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。在 $0^\circ\text{C}$ 在 $\text{N}_2$ 下向1C(211mg, 0.263mmol)和CAS号2097518-76-6(50.3mg, 0.316mmol)于干燥DCM(10mL)中的溶液中滴加LHMDS(0.289mL的1M于THF中, 0.289mmol)。在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌反应物1小时。用 $\text{H}_2\text{O}$ (15mL)稀释反应混合物并用DCM( $3 \times 10\text{mL}$ )萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤且经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。在减压下浓缩之后,用0至10% MeOH/DCM的梯度洗脱,通过快速色谱纯化所得残余物,得到呈黄色固体状的1D(161mg, 69%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$  9.09(d,  $J=3.8\text{Hz}$ , 1H), 8.04(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.72(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.69-7.63(m, 1H), 7.62-7.54(m, 1H), 7.32(d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 5.46(s, 2H), 5.27(s, 1H), 4.48(dd,  $J=42.3, 11.5\text{Hz}$ , 3H), 4.18(dd,  $J=23.5, 10.5\text{Hz}$ , 1H), 4.09-3.97(m, 1H), 3.90-3.67(m, 2H), 3.19(dd,  $J=25.0, 11.6\text{Hz}$ , 3H), 3.07(s, 1H), 2.89(s, 1H), 2.77-2.67(m, 2H), 2.11-2.01(m, 2H), 1.96(d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 2H), 1.80(d,  $J=11.7\text{Hz}$ , 2H), 1.52(d,  $J=13.4\text{Hz}$ , 2H), 0.97(dd,  $J=18.9, 10.0\text{Hz}$ , 3H), 0.91-0.82(m, 18H), 0.54(tt,  $J=15.0, 6.0\text{Hz}$ , 3H), 0.11-0.02(m, 3H), 0.02--0.04(m, 9H), MS: 881  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。向1D(160mg, 0.182mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加CsF(276mg, 1.82mmol)。随后,在 $25^\circ\text{C}$ 下搅拌反应物1小时。用 $\text{H}_2\text{O}$ (30mL)稀释反应混合物并用EtOAc( $3 \times 20\text{mL}$ )萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤且经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。在减压下浓缩之后,获得呈黄色固体状的粗末端炔烃(132mg, 99%)且其无需进一步纯化即用于下一步骤中。MS: 725  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。向粗末端炔烃(120mg, 0.166mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加HCl(0.20mL的4M于二氧六环中, 0.80mmol)。在 $25^\circ\text{C}$ 下搅拌反应物0.5小时。浓缩反应物且通过制备型HPLC(柱:Xbridge 5m C18 150 $\times$ 19mm;流动相: $\text{CH}_3\text{CN}$ -水(0.1%甲酸);梯度:23%至100%;流动速率:20mL/min)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的{(3S)-1-[7-(8-乙炔基-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]哌啶-3-基}乙腈,实施例1(25.2mg, 24%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.00(d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 7.88(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50-7.39(m, 2H), 7.34(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.14(d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 5.48-5.15(m, 1H), 4.45(dd,  $J=25.6, 13.0\text{Hz}$ , 3H), 4.25-4.10(m, 1H), 4.10-4.00(m, 1H), 3.62(d,  $J=3.7\text{Hz}$ , 1H), 3.20-2.97(m, 5H), 2.83(d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 2.66(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.13(d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 2H), 2.05(s, 1H), 2.01(s, 2H), 1.92-1.71(m, 4H), 1.47(s, 1H), MS: 595  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0520] 表1中报告的实施例2至9根据方案I/通用方法A和本领域技术人员将了解的非关键性修改来制备。

[0521] 实施例10: (1R,5R,6R)-3-[7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇。



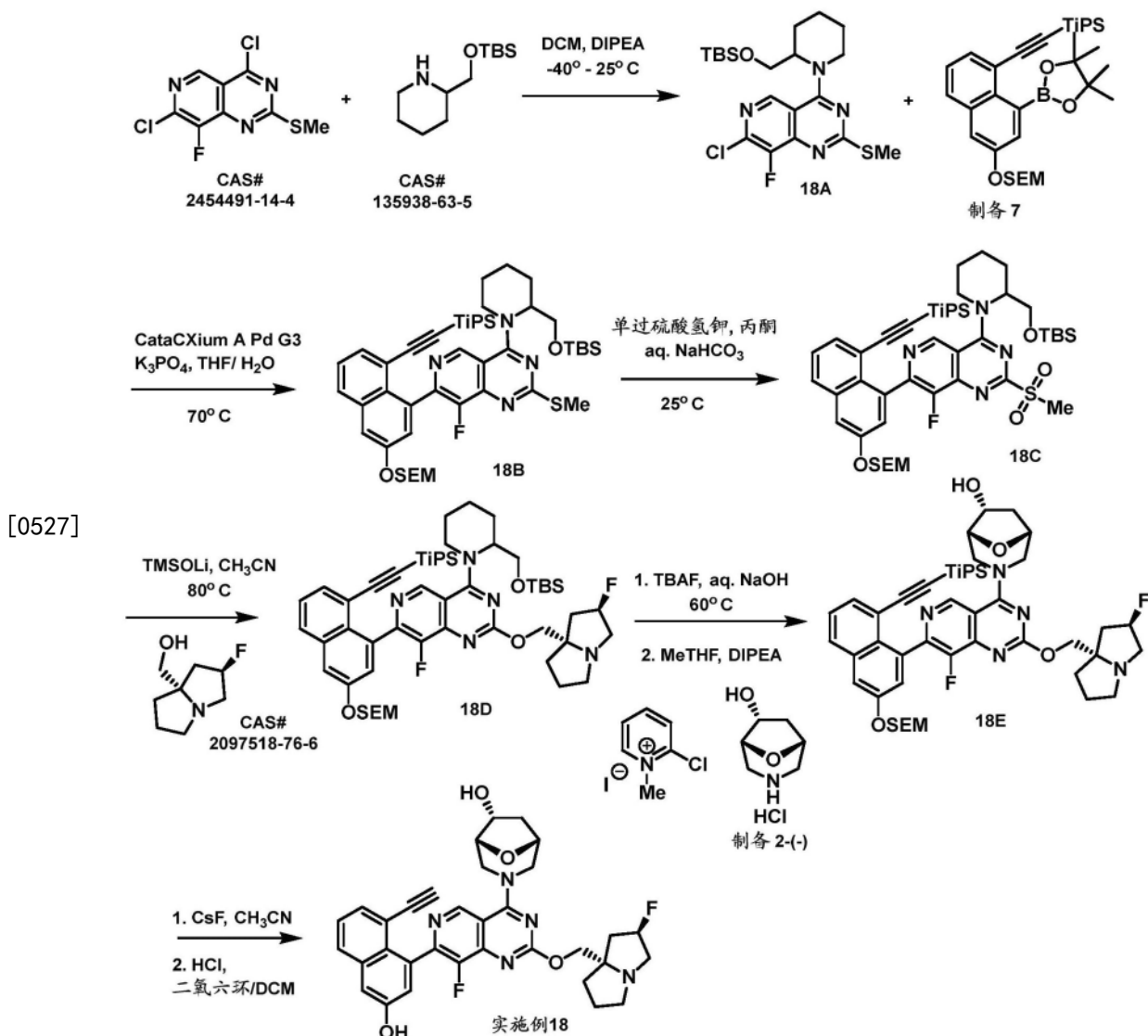
[0523] 根据上文代表通用方法B的方案制备实施例10。

[0524] 将CAS号2454396-80-4 (913mg, 3.61mmol) 和制备1 (591mg, 3.61mmol) 的溶液溶于DCM (72mL) 中。将溶液冷却至-78°C并添加DIPEA (1.57mL, 9.04mmol)。在-78°C下搅拌反应物1小时且去除冷浴。使反应物经1小时升温至rt。去除溶剂并用0至100% EtOAc/庚烷的梯度洗脱, 经由快速色谱纯化残余物。在浓缩纯级分之后, 获得呈黄色固体状的10A (1.09g, 88%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.17-1.24 (m, 1H) 1.69 (s, 1H) 1.79 (s, 1H) 2.05-2.15 (m, 1H) 2.16-2.22 (m, 1H) 2.33-2.38 (m, 1H) 3.45 (br d, J=12.6Hz, 1H) 3.74 (br d, J=12.5Hz, 1H) 4.15-4.22 (m, 1H) 4.46 (br s, 1H) 4.58 (br d, J=13.3Hz, 1H) 4.66-4.73 (m, 1H) 9.21 (s, 1H), MS: 343, 345 [M+H]<sup>+</sup>。用DIPEA (1.24mL, 7.11mmol) 和 ((2R, 7AS) -2-氟六氢-1H-吡咯里嗪-7A-基) 甲醇 (1.13g, 7.11mmol) 处理10A (1.22g, 3.55mmol) 于二氧六环 (20mL) 中的溶液, 并将混合物加热至90°C持续48小时。将反应物用EtOAc (100mL) 稀释并用水和盐水洗涤。有机萃取物经硫酸钠干燥和浓缩, 得到橙色油状物。经由SFC纯化粗橙色油状物, 得到10B (890mg, 54%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.08 (s, 1H) 5.16-5.41 (m, 1H) 4.62-4.75 (m, 2H) 4.47 (br d, J=12.1Hz, 1H) 4.08-4.19 (m, 2H) 4.00 (d, J=10.3Hz, 1H) 3.63-3.74 (m, 1H) 3.33 (s, 1H) 2.98-3.14 (m, 3H) 2.73-2.91 (m, 1H) 2.31 (br s, 1H) 1.93-2.20 (m, 5H) 1.72-1.91 (m, 4H) 1.57-1.69 (m, 1H) 1.11-1.26 (m, 1H), MS 466 [M+H]<sup>+</sup>。向10B (100mg, 0.215mmol) 和CAS号2621932-37-2 (132mg, 0.258mmol) 于THF (2.5mL) 于中的混合物中添加K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (150mg, 0.708mmol) 和水 (0.25mL)。将氮气鼓泡通过溶液10min, 和添加CataCXium A Pd G3 (15.6mg, 0.0215mmol)。将小瓶密封且加热至60°C持续2小时。LCMS显示完全反应和约50%

转化为Suzuki产物。在60℃下继续加热18小时以上。在真空下浓缩混合物并将所得残余物用0至20% iPrOH/DCM的梯度洗脱,通过快速色谱纯化。在浓缩纯级分之后,获得呈黄色粉末状的10C(130mg,74%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ=9.62,9.26(2s,1H,分别为主要和次要旋转异构体),8.10(dd,J=5.9,9.3Hz,1H),7.73(d,J=2.4Hz,1H),7.56(t,J=8.9Hz,1H),7.39-7.31(m,1H),5.40-5.34(m,2H),5.23(br s,1H),4.97-4.84(m,1H),4.68,4.50(2d,J=3.4Hz,br d,J=11.5Hz,1H,分别为主要和次要旋转异构体),4.32-4.05(m,3H),4.01-3.91(m,1H),3.82-3.73和3.60-3.53(2m,1H,分别为主要和次要旋转异构体),3.44(s,2H),3.16-2.99(m,2H),2.91-2.79(m,1H),2.52-2.35(m,4H埋藏在DMSO峰下),2.40-2.30(m,1H),2.26-1.96(m,4H),1.91-1.61(m,4H),1.36-1.22(m,1H),0.87-0.78(m,18H),0.56-0.42(m,3H);MS:816[M+H]<sup>+</sup>。向10C(126mg,0.154mmol)于CH<sub>3</sub>CN(5mL)中的溶液中添加CsF(235mg,1.55mmol)。在rt下搅拌反应物4小时。用乙酸(22mL,0.386mmol)中和混合物并在真空下浓缩。将残余物溶于EtOAc中且通过过滤去除盐。浓缩滤液,得到呈桃色粉末状的末端炔烃(102mg),其无需进一步纯化即用于下一步骤中。在冰浴中冷却来自前一步骤的末端炔烃(102mg,0.154mmol)于CH<sub>3</sub>CN(2mL)中的悬浮液。添加4N HCl(2mL的4N于二氧六环中,8.0mmol)。在0℃下搅拌反应物1小时。蒸发溶剂,得到橙色固体。将此残余物溶于MeOH(1mL)中且通过制备型HPLC使用乙酸作为CH<sub>3</sub>CN/水洗脱剂的添加剂纯化。将纯级分合并并浓缩至15mL水。将水溶液在-78℃下冷冻且冻干过夜,得到呈淡橙色粉末状的(1R,5R,6R)-3-[7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇,实施例10(104mg,64%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ=9.28-9.04(m,1H),7.90-7.81(m,1H),7.35(d,J=2.4Hz,1H),7.34-7.28(m,1H),7.27-7.19(m,1H),5.49-5.30(m,1H),5.21(br d,J=11.9Hz,1H),4.67(br d,J=12.1Hz,1H),4.50-4.42(m,1H),4.38-4.26(m,2H),3.98-3.72(m,1H),3.58-3.34(m,5H),3.21-3.11(m,1H),2.51-2.05(m,9H),2.03-1.89(m,5H),1.86-1.75(m,1H),1.46-1.36(m,1H),HRMS:616.25385[M+H]<sup>+</sup>。

[0525] 表1中报告的实施例11至17根据通用方法B/实施例10和本领域技术人员将了解的非关键性修改来制备。

[0526] 实施例18: (1R\*,5R\*,6R\*)-3-[7-(8-乙炔基-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇。



[0528] 根据上文代表通用方法C的方案制备实施例18。

[0529] 将化合物CAS号2454491-14-4 (3.66g, 13.8mmol) 与含CAS号135938-63-5 (3.18g, 13.9mmol) 的DCM (69mL) 合并。将所得溶液冷却至 $-40^{\circ}\text{C}$ 并添加DIPEA (7.0mL, 42mmol)。使混合物经3.5小时自 $-40^{\circ}\text{C}$ 逐渐升温至rt。将混合物分配于水与DCM之间并用水 (3 $\times$ ) 洗涤DCM层。将有机层经硫酸钠干燥且再经历反应条件, 添加新鲜CAS号135938-63-5 (1.6g, 6.9mmol) 以及新鲜DIPEA (7.0mL, 42mmol)。在搅拌1小时之后, 添加CAS号135938-63-5 (1.6g, 6.9mmol) 的第三部分且使反应物在rt下搅拌18小时。将反应混合物分配于水与DCM之间并用水 (3 $\times$ ) 洗涤DCM层。有机层经硫酸钠干燥且蒸发。使用0至100% EtOAc/庚烷的梯度, 经由快速色谱进行纯化, 得到呈玻璃状的18A (4.26g, 67%)。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.94 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.46 (d,  $J=13.5\text{Hz}$ , 1H), 4.12 (dd,  $J=10.5, 8.6\text{Hz}$ , 1H), 3.76 (dd,  $J=10.5, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 3.34 (t,  $J=12.3\text{Hz}$ , 1H), 2.60 (s, 3H), 1.88-1.64 (m, 9H), 0.79 (s, 8H), 0.02 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 6H),  $^{19}\text{F NMR}$  (376MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -134.84, MS: 457.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。将18A (197mg, 0.430mmol) 与含制备7 (500mg, 0.861mmol) 的THF (4.3mL) 和 $\text{K}_3\text{PO}_4$ 水溶液 (1.43mL的1.5M, 2.15mmol) 合并。用氮气吹扫混合物3min。随后, 添加CataCXium A Pd G3 (31.3mg, 0.0430mmol) 并用氮气再吹扫混合物3min。在 $70^{\circ}\text{C}$ 下加热反应物4.5小时且通过TLC观察产

物形成。随后将混合物直接蒸发于硅藻土上。将硅藻土封装于Isco筒中并将产物用0至100% EtOAc/庚烷的梯度洗脱,通过快速色谱纯化。使用非极性/高质量LCMS方法分析级分,该方法将目标质量拾取为后期洗脱峰。浓缩纯级分,得到呈玻璃状橙色固体的化合物18B(367mg,49%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.11(d,J=20.0Hz,1H),7.81(dt,J=8.3,1.5Hz,1H),7.68(dd,J=7.2,1.2Hz,1H),7.54(t,J=3.0Hz,1H),7.42-7.38(m,1H),7.30(dd,J=4.3,2.6Hz,1H),5.37(d,J=7.0Hz,1H),5.35-5.31(m,1H),4.87(s,1H),4.38(dd,J=38.0,13.8Hz,1H),4.05-3.96(m,1H),3.84-3.74(m,3H),3.51-3.32(m,1H),2.61(d,J=1.3Hz,3H),1.27(q,J=2.2Hz,4H),1.19-1.16(m,4H),1.05(d,J=1.1Hz,3H),1.00-0.95(m,3H),0.90(d,J=1.6Hz,9H),0.88(t,J=1.8Hz,9H),0.77(s,6H),0.58-0.49(m,3H),-0.00(t,J=1.2Hz,9H),-0.03(d,J=2.5Hz,3H),MS:875.4[M+H]<sup>+</sup>。将化合物18B(367mg,0.419mmol)溶于丙酮(20mL)与饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)的混合物中。添加过硫酸氢钾(322mg,0.524mmol)并在rt下搅拌混合物45min。用pH试纸测试pH值且观察到其在7至8之间。通过添加饱和亚硫酸钠水溶液(20mL)淬灭反应物和搅拌反应混合物5min。使用50/50庚烷:EtOAc(1×40mL)萃取反应混合物且有机萃取物用盐水(1×25mL)洗涤且经硫酸钠干燥。在过滤和浓缩之后,获得18C(341mg,90%)。注意:在单个宽峰下观察到亚砷和砷质量两者。MS:亚砷:891.4,砷:907.4[M+H]<sup>+</sup>。此物质无需进一步纯化即用于下一步骤。将化合物18C(341mg,0.376mmol)与含CAS号2097518-76-6(89.7mg,0.564mmol)和三甲基硅醇锂(108mg,1.13mmol)的CH<sub>3</sub>CN(4.18mL)合并。在80℃下加热混合物30min。在冷却之后,通过过滤去除固体。用水(40mL)稀释滤液且使用10% EtOAc/庚烷(3×10mL)的溶剂混合物萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过溶于5mL庚烷中且直接负载于硅胶柱上,经由快速色谱纯化残余物。使用0至100% EtOAc/庚烷的梯度进行洗脱,得到18D(236mg,64%)。MS:986.5[M+H]<sup>+</sup>。将化合物18D(236mg,0.239mmol)溶于THF(2.39mL)中,和添加NaOH水溶液(1.20mL的1M,1.20mmol),随后添加TBAF(1.20mL的1M于THF中,1.20mmol),和在搅拌下将混合物加热至60℃。在2.3小时之后,将反应混合物冷却至rt,和用EtOAc(30mL)稀释。用盐水(6×25mL)洗涤有机层以去除过量TBAF。有机层经硫酸钠干燥,过滤且蒸发。用0至100% EtOAc(含有10体积%,7N氨/甲醇)/庚烷的梯度洗脱,通过快速色谱纯化残余物。收集纯级分以得到(50mg,27%),和用含75%甲醇的DCM进一步冲洗柱,以洗脱柱上保留的残余目标物质,得到另外100mg产物。C4脱保护基步骤的总产量为150mg,81%,MS:775.3[M+H]<sup>+</sup>。将此物质的一半直接用于胺偶联步骤。将来自TBAF/NaOH处理的物质(50mg,0.065mmol)与含CMPI(26.4mg,0.103mmol)和DIPEA(57.4μL,0.323mmol)的DCM(1.0mL)合并。在rt搅拌混合物1小时。随后,添加制备2-(-)(17.1mg,0.103mmol)并在rt搅拌混合物3小时。用EtOAc(30mL)稀释反应混合物并用盐水(3×10mL)洗涤有机层。有机层经硫酸钠干燥,过滤且蒸发,得到18E(52.0mg,91%)。MS 886.4[M+H]<sup>+</sup>。将18E(52mg,0.059mmol)溶于CH<sub>3</sub>CN(1.0mL)中并添加CsF(89.1mg,0.587mmol)。在rt下搅拌反应混合物6小时以完成TiPS基团的去除。随后,添加HCl(0.293mL的4.0M于二氧六环中,1.17mmol)。使反应物搅拌8小时。用EtOAc(30mL)稀释反应混合物并用盐水与1M NaOH水溶液(3×20mL)的50/50溶液洗涤有机层。有机层经硫酸钠干燥,过滤且蒸发,得到46mg粗实施例18。通过反相HPLC进行纯化,得到(1R\*,5R\*,6R\*)-3-[7-(8-乙炔基-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-{[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基]甲氧基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇,

实施例18,  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.07和9.31 (2s, 1H, 分别为主要和次要旋转异构体), 7.87 (dt,  $J=8.0, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.34 (t,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.17和7.11 (2d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H, 分别为主要和次要旋转异构体), 5.26 (d,  $J=54.3\text{Hz}$ , 1H), 4.42 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 4.33-4.19 (m, 2H), 4.16-3.98 (m, 4H), 3.44 (d,  $J=11.9\text{Hz}$ , 1H), 3.07 (d,  $J=9.5\text{Hz}$ , 2H), 2.99 (s, 1H), 2.81 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.77 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 8H),  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, DMSO)  $\delta$  -141.48, -172.18 (仅报告主要旋转异构体), MS: 600.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

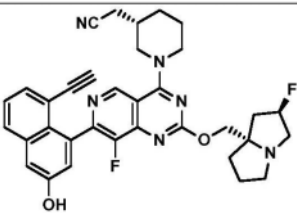
[0530] 表1中报告的实施例19至22根据通用方法C/实施例18和本领域技术人员将了解的非关键性修改来制备。

[0531] 通过本文中示例的修改方法制备本发明的另外的化合物。除非以其他方式另外指示, 否则制备和/或分离出具有手性中心的所有化合物作为具有已知相对构型的单一对映异构体。标记为“绝对立体化学未知”的化合物通常由外消旋中间体制备, 和通过表征和测试之前的适当手性制备型SFC方法拆分成单一对映异构体。

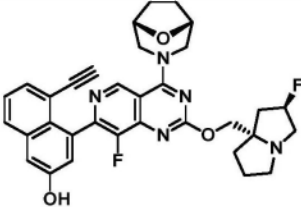
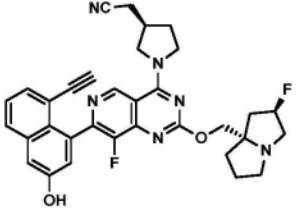
[0532] 实施例1至22和其对对应表征资料全部呈现于下表1中。

[0533] 表1: 实施例1至22

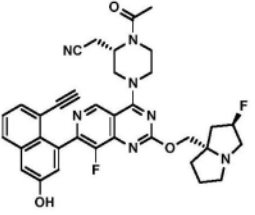
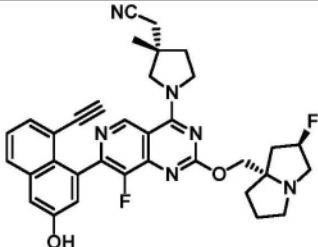
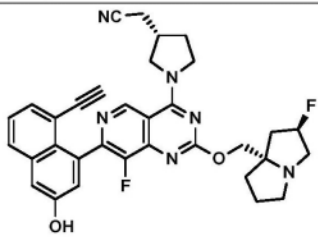
[0534]

实施例编号 (通用方法)	结构/IUPAC 名称	LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$	$^1\text{H}$ NMR (ppm); $^{19}\text{F}$ NMR (ppm); 旋光度; 立体化学标注
1 (A)	 {(3S)-1-[7-(8-乙炔基-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[(2R,7aS)-2-氟四氢	595.2	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.01 和 8.98 (2 s, 1H, 分别为两个旋转异构体), 7.89 – 7.87 (m, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.34 – 7.33 (m, 1H), 7.14 – 7.13 (m, 1H), 5.35 – 5.21 (m, 1H), 4.53 – 4.30 (m, 3H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H),

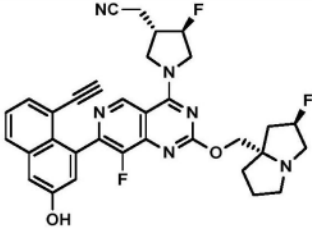
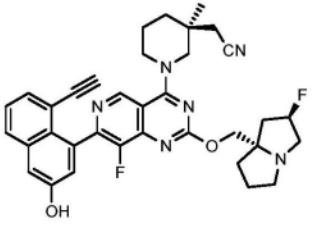
[0535]

	-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基] 甲氧基}吡啶并[4,3-d]嘧啶 -4-基]哌啶-3-基}乙腈		3.63– 3.62 (m, 1H), 3.19 – 2.98 (m, 5H), 2.87 – 2.80 (m, 1H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 2.06 – 1.96 (m, 3H), 1.90 – 1.72 (m, 4H), 1.50 – 1.42 (m, 1H), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -140.32, -172.04.
2 (A)	 <p>5- 乙炔基 -4-(8- 氟 -2-[(2R,7aS)-2- 氟 四 氢 -1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基] 甲氧基}-4-[(1R,5S)-8-氧杂 -3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基] 吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘 -2-酚</p>	584.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.05 (s, 1H), 7.89 – 7.87 (m, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.34 – 7.33 (m, 1H), 7.12 – 7.11 (m, 1H), 5.34 – 5.21 (m, 1H), 4.47 – 4.43 (m, 3H), 4.28 – 4.25 (m, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 2H), 3.74 – 3.64 (m, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.18 – 3.04 (m, 2H), 3.03 – 3.01 (m, 1H), 2.87 – 2.80 (m, 1H), 2.13 – 2.12 (m, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.91 – 1.69 (m, 7H), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -140.07, -172.13.
3 (A)	 <p>{(3R)-1-[7-(8- 乙炔基-3-羧 基 萘 -1- 基 )-8- 氟 -2-[(2R,7aS)-2- 氟 四 氢 -1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基] 甲氧基}吡啶并[4,3-d]嘧啶 -4-基]吡咯烷-3-基}乙腈</p>	581.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.16 (br s, 1H), 9.18 和 9.21 (2 s, 1H, 分别为主要和次要旋转异构体), 7.89 – 7.87 (m, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.34 – 7.33 (m, 1H), 7.13 – 7.10 (m, 1H), 5.35 – 5.21 (m, 1H), 4.18 – 3.96 (m, 4H), 3.65 – 3.58 (m, 2H), 3.10 – 3.02 (m, 3H), 2.87 – 2.83 (m, 3H), 2.70 – 2.67 (m, 1H), 2.33 – 2.27 (m, 2H), 2.12 – 2.01 (m, 3H), 1.92 – 1.71 (m, 4H), <sup>19</sup> F NMR (376

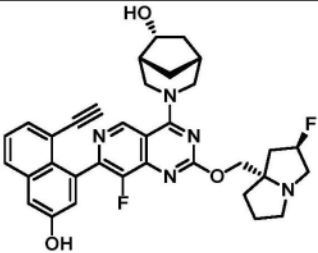
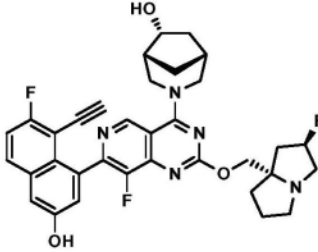
[0536]

			MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -140.04, -172.14.
4 (A)	 <p>{(2<i>S</i>)-1-乙酰基-4-[7-(8-乙炔基-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[(2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯里嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基]哌嗪-2-基}乙腈</p>	638.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.13 – 9.08 (m, 1H), 7.89 – 7.87 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.35 – 7.34 (m, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 5.37 – 5.19 (m, 1H), 4.87 – 4.65 (m, 1H), 4.50 – 4.29 (m, 2H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.89 – 3.75 (m, 2H), 3.63 – 3.56 (m, 2H), 3.11 – 2.99 (m, 5H), 2.86 – 2.80 (m, 1H), 2.18 – 2.00 (m, 7H), 1.86 – 1.77 (m, 3H), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -140.24, -172.08
5 (A)	 <p>{(3<i>S</i>)-1-[7-(8-乙炔基-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[(2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯里嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基]-3-甲基吡咯烷-3-基}乙腈</p>	595.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 9.35 (s, 1H), 7.89 – 7.87 (m, 1H), 7.57 – 7.55 (m, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.28 – 7.27 (m, 1H), 5.65 – 5.52 (m, 1H), 4.82 – 4.73 (m, 2H), 4.39 (br s, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 2H), 4.00 – 3.83 (m, 4H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 2.81 – 2.60 (m, 4H), 2.49 – 2.17 (m, 7H), 1.43 (s, 3H), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ -137.39, -174.19.
6 (A)	 <p>{(3<i>S</i>)-1-[7-(8-乙炔基-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-[(2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯里嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基]-3-甲基吡咯烷-3-基}乙腈</p>	581.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 9.22 和 9.20 (2 s, 1H, 分别为两个旋转异构体), 7.84 – 7.82 (m, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 1H), 7.42 – 7.39 (m, 1H), 7.34 – 7.33 (m, 1H), 7.22 – 7.14 (m,

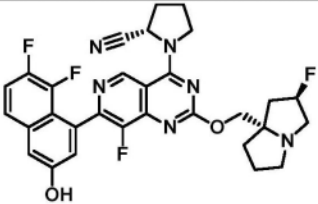
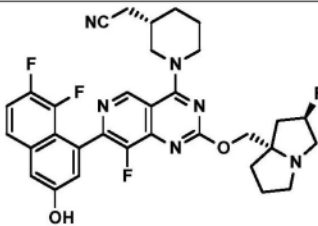
[0537]

	基 萘 -1- 基 )-8- 氟 -2-[(2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i> )-2- 氟 四 氢 -1 <i>H</i> -吡咯里嗪-7 <i>a</i> (5 <i>H</i> )-基] 甲氧基}吡啶并[4,3- <i>d</i> ]嘧啶 -4-基]吡咯烷-3-基}乙腈		1 <i>H</i> ), 5.39 – 5.25 (m, 1 <i>H</i> ), 4.40 – 4.06 (m, 5 <i>H</i> ), 3.84 (br s, 1 <i>H</i> ), 3.30 – 3.19 (m, 3 <i>H</i> ), 3.05 – 3.00 (m, 1 <i>H</i> ), 2.88 – 2.73 (m, 3 <i>H</i> ), 2.46 – 2.37 (m, 1 <i>H</i> ), 2.37 – 2.14 (m, 3 <i>H</i> ), 2.08 – 1.82 (m, 5 <i>H</i> ), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ -139.48, -173.64.
7 (A)	 <p>{(3<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-[7-(8- 乙炔基 -3- 羟基 萘 -1- 基 )-8- 氟 -2-[(2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2- 氟 四 氢 -1<i>H</i>-吡咯里嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基] 甲氧基}吡啶并[4,3-<i>d</i>]嘧啶 -4-基]-4-氟吡咯烷-3-基}乙 腈</p>	599.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.23 和 9.22 (2 s, 1 <i>H</i> , 分别为两个旋 转异构体), 7.89 – 7.87 (m, 1 <i>H</i> ), 7.52 – 7.39 (m, 2 <i>H</i> ), 7.35 – 7.34 (m, 1 <i>H</i> ), 7.13 – 7.11 (m, 1 <i>H</i> ), 5.41 – 5.21 (m, 2 <i>H</i> ), 4.16 – 4.12 (m, 1 <i>H</i> ), 4.07 – 4.02 (m, 1 <i>H</i> ), 3.95 – 3.91 (m, 1 <i>H</i> ), 3.59 – 3.54 (m, 3 <i>H</i> ), 3.14 – 3.02 (m, 5 <i>H</i> ), 2.86 – 2.75 (m, 3 <i>H</i> ), 2.13 – 1.95 (m, 3 <i>H</i> ), 1.88 – 1.74 (m, 3 <i>H</i> ), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -139.64, -172.13.
8 (A)	 <p>{(3<i>S</i>)-1-[7-(8- 乙炔基-3- 羟 基 萘 -1- 基 )-8- 氟 -2-[(2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2- 氟 四 氢 -1<i>H</i>-吡咯里嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基] 甲氧基}吡啶并[4,3-<i>d</i>]嘧啶</p>	609.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.03 和 9.02 (2 s, 1 <i>H</i> , 分别为两个旋 转异构体), 7.88 – 7.87 (m, 1 <i>H</i> ), 7.47 – 7.36 (m, 2 <i>H</i> ), 7.34 – 7.33 (m, 1 <i>H</i> ), 7.15 – 7.14 (m, 1 <i>H</i> ), 5.34 – 5.21 (m, 1 <i>H</i> ), 4.15 – 3.94 (m, 4 <i>H</i> ), 3.83 – 3.69 (m, 2 <i>H</i> ), 3.63 – 3.59 (m, 1 <i>H</i> ), 3.14 – 3.06 (m, 2 <i>H</i> ), 3.07 – 3.04 (m, 1 <i>H</i> ), 2.85 – 2.80 (m, 1 <i>H</i> ), 2.73 – 2.67 (m, 2 <i>H</i> ), 2.13 – 1.95 (m, 4 <i>H</i> ), 1.86 –

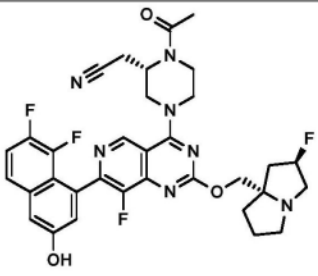
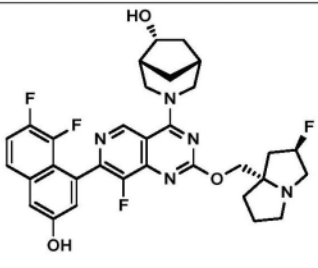
[0538]

	-4-基]-3-甲基哌啶-3-基}乙腈		1.64 (m, 6H), 1.15 – 1.13 (m, 3H), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -140.45, -172.06.
9 (A)	 <p>(1R,5R,6R)-3-[7-(8-乙炔基-3-羟基萆-1-基)-8-氟-2-[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇</p>	598.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.06 和 9.35 (2 s, 1H, 分别为主要和次要旋转异构体), 7.88 – 7.86 (m, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.34 – 7.33 (m, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 5.35 – 5.21 (m, 1H), 5.06 – 5.03 (m, 1H), 4.65 – 4.59 (m, 1H), 4.43 – 4.41 (m, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 2H), 3.98 – 3.88 (m, 2H), 3.55 – 3.42 (m, 1H), 3.25 – 3.22 (m, 1H), 3.13 – 3.08 (m, 2H), 3.04 – 3.01 (m, 1H), 2.85 – 2.81 (m, 1H), 2.33 (br s, 1H), 2.17 – 1.95 (m, 6H), 1.87 – 1.71 (m, 4H), 1.68 – 1.63 (m, 1H), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -141.20, -172.11.
10 (B)	 <p>(1R,5R,6R)-3-[7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萆-1-基)-8-氟-2-[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇</p>	HRMS: 616.2538 5	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 9.28 - 9.04 (m, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.49 - 5.30 (m, 1H), 5.21 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.67 (br d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 3.98 - 3.72 (m, 1H), 3.58 - 3.34 (m, 5H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 2.51 - 2.05 (m, 9H), 2.03 - 1.89 (m, 5H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.46 -

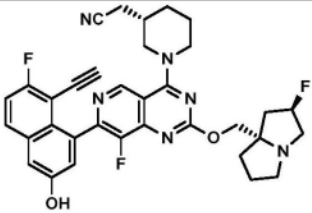
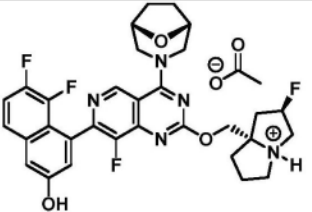
[0539]

	-6-醇		1.36 (m, 1H).
11 (B)	 <p>(2S)-1-[7-(7,8-二氟-3-羟基 苯-1-基)-8-氟 -2-[(2R,7aS)-2-氟四氢 -1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基] 甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶 -4-基]吡咯烷-2-甲腈</p>	579.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.71 (br s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 4.8, 8.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (br d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.39 - 5.16 (m, 2H), 4.39 - 4.11 (m, 4H), 3.17 - 3.01 (m, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.45 - 2.28 (m, 2H), 2.27 - 1.97 (m, 5H), 1.87 - 1.75 (m, 3H), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = -140.45 (br s, 1F), -143.18 (br dd, J = 20.6, 29.8 Hz, 1F), -144.46 - -145.34 (m, 1F), -171.54 - -172.47 (m, 1F)
12 (B)	 <p>{(3S)-1-[7-(7,8-二氟-3-羟基 苯-1-基)-8-氟 -2-[(2R,7aS)-2-氟四氢 -1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基] 甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶 -4-基]吡咯烷-3-基}乙腈</p>	607.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.91 (br s, 1H) 9.10 (s, 1H) 7.70 (ddd, J = 9.17, 4.95, 1.53 Hz, 1H) 7.51 (td, J = 9.69, 7.76 Hz, 1H) 7.38 (t, J = 2.14 Hz, 1H) 7.26 (d, J = 2.08 Hz, 1H) 5.15 - 5.45 (m, 1H) 4.45 - 4.55 (m, 1H) 4.33 - 4.44 (m, 1H) 4.11 - 4.32 (m, 2H) 3.48 (ddd, J = 13.45, 10.76, 3.06 Hz, 1H) 2.81 - 3.37 (m, 7H) 2.56 - 2.75 (m, 2H) 1.70 - 2.32 (m, 9H) 1.41 - 1.62 (m, 1H).

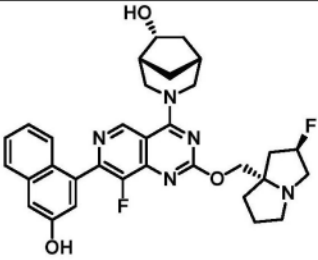
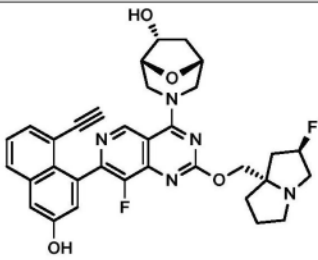
[0540]

<p>13 (B)</p>	 <p>{(2<i>S</i>)-1-乙酰基-4-[7-(7,8-二氟-3-羟基萆-1-基)-8-氟-2-[(2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯里嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基]哌嗪-2-基}乙腈</p>	<p>650.0</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10.38 - 10.17 (m, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.75 (br dd, <i>J</i> = 5.1, 8.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (br dd, <i>J</i> = 2.0, 10.0 Hz, 1H), 5.37 - 5.18 (m, 2H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 1H), 4.55 - 4.28 (m, 3H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 3.93 - 3.71 (m, 2H), 3.17 - 2.93 (m, 4H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.06 (br d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ = -140.74 - -141.08 (m, 1F), -142.80 - -143.11 (m, 1F), -144.79 - -145.07 (m, 1F), -172.05 (br d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1F).</p>
<p>14 (B)</p>	 <p>(1<i>R</i>,5<i>R</i>,6<i>R</i>)-3-[7-(7,8-二氟-3-羟基萆-1-基)-8-氟-2-[(2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯里嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基]-3-氮杂双环[3.2.1]辛</p>	<p>610.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.35 (s, 1H) 7.70 (ddd, <i>J</i> = 9.11, 5.01, 1.53 Hz, 1H) 7.50 (td, <i>J</i> = 9.60, 7.70 Hz, 1H) 7.38 (t, <i>J</i> = 2.08 Hz, 1H) 7.26 (d, <i>J</i> = 2.20 Hz, 1H) 5.21 - 5.53 (m, 1H) 4.70 (br d, <i>J</i> = 11.74 Hz, 2H) 4.13 - 4.41 (m, 3H) 3.68 (br dd, <i>J</i> = 12.47, 1.34 Hz, 1H) 3.10 - 3.49 (m, 5H) 2.90 - 3.04 (m, 1H) 1.59 - 2.45 (m, 10H) 1.22 - 1.44 (m, 1H).</p>

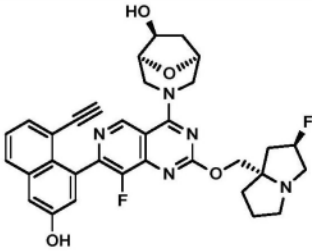
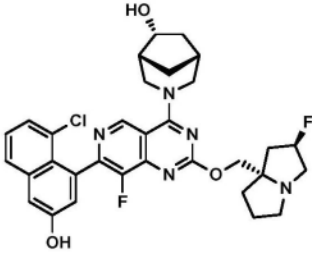
[0541]

	-6-醇		
15 (B)	 <p>{(3S)-1-[7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萆-1-基)-8-氟-2-[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基]甲氧基}吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基}哌啶-3-基}乙腈</p>	613.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.26 - 10.00 (m, 1H), 9.00 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 5.9, 9.3 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.39 - 5.12 (m, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.15 (dd, <i>J</i> = 7.6, 10.5 Hz, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.49 - 3.32 (m, 2H), 3.25 - 2.97 (m, 4H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.57 - 1.39 (m, 1H), <sup>19</sup> F NMR (376 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -110.72 (s, 1F), -140.22 (s, 0.5F), -140.36 (s, 0.5F), -171.99 (s, 0.5F), -172.10 (s, 0.5F).
16 (B)	 <p>5,6-二氟-4-(8-氟-2-[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基]甲氧基)-4-[(1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基}萆</p>	596.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 9.13 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 1H), 4.47 (br s, 2H), 4.44 - 4.37 (m, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 3.70 (br d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.13 - 3.05 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.19 - 1.96 (m, 3H), 1.89 (s, 3H),

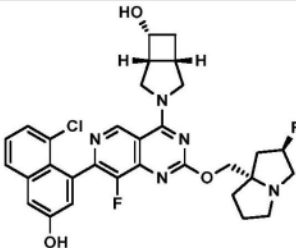
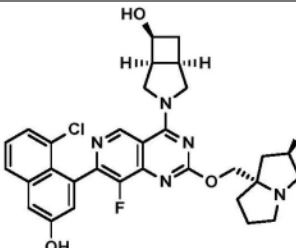
[0542]

	-2-酚, 乙酸盐		1.87 (s, 3H, OAc), 1.80 - 1.74 (m, 5H).
17 (B)	 <p>(1R,5R,6R)-3-[8-氟 -2-[(2R,7aS)-2-氟四氢 -1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基] 甲氧基]-7-(3-羟基苯-1-基) 吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3- 氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇</p>	574.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.60 (s, 1H) 9.41 (s, 1H) 7.78 (d, <i>J</i> = 8.19 Hz, 1H) 7.55 (br d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H) 7.43 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.17 - 7.36 (m, 3H) 5.13 - 5.45 (m, 1H), 4.70 (br d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.28 (m, 2H), 4.05 - 4.17 (m, 1H), 3.67 (dd, <i>J</i> = 12.5, 2.1 Hz, 1H), 3.43 (br d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 3.06 - 3.26 (m, 2H), 2.80 - 2.96 (m, 1H), 2.36 (br s, 1H), 1.97 - 2.27 (m, 5H), 1.65 - 1.95 (m, 5H), 1.22 - 1.43 (m, 1H).
18 <sup>a</sup> (C)	 <p>(1R*,5R*,6R*)-3-[7-(8-乙 炔基-3-羟基苯-1-基)-8-氟 -2-[(2R,7aS)-2-氟四氢 -1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基] 甲氧基}吡啶并[4,3-d]嘧啶 -4-基]-8-氧杂-3-氮杂双环 [3.2.1]辛-6-醇</p>	600.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.07 和 9.31 (2 s, 1H, 分别为主要和 次要旋转异构体), 7.87 (dt, <i>J</i> = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.17 和 7.11 (2 d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H, 分别为主要和 次要旋转异构体), 5.26 (d, <i>J</i> = 54.3 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 4.16 - 3.98 (m, 4H), 3.44 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 3.07 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.77 (d, <i>J</i> =

[0543]

			8.2 Hz, 8H), $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, DMSO) $\delta$ -141.48, -172.18 (仅报告了主要旋转异构体). 所有相对立体化学已知; 氮杂双环[3.2.1.]环的绝对立体化学未知.
19 <sup>a</sup> (C)	 <p>(1S*,5S*,6S*)-3-[7-(8-乙炔基-3-羟基萆-1-基)-8-氟-2-[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇</p>	600.2	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 9.07 和 9.31 (2 s, 1H, 分别为主要和次要旋转异构体), 7.87 (dt, $J$ = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.34 (t, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 7.17 和 7.11 (2 d, $J$ = 2.6 Hz, 1H, 分别为主要和次要旋转异构体), 5.26 (d, $J$ = 54.3 Hz, 1H), 4.42 (d, $J$ = 7.3 Hz, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 2H), 4.16 – 3.98 (m, 4H), 3.44 (d, $J$ = 11.9 Hz, 1H), 3.07 (d, $J$ = 9.5 Hz, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.81 (t, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 2H), 1.77 (d, $J$ = 8.2 Hz, 8H), $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, DMSO) $\delta$ -141.48, -172.18 (仅报告了主要旋转异构体). 所有相对立体化学已知; 氮杂双环[3.2.1.]环的绝对立体化学未知.
20 (C)	 <p>(1R,5R,6R)-3-[7-(8-氯-3-羟基萆-1-基)-8-氟-2-[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇</p>	609.2	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.28 (d, $J$ = 24.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, $J$ = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.14 (dd, $J$ = 11.7, 2.5 Hz, 1H), 5.37 – 5.18 (m, 1H), 4.82 – 4.55 (m, 3H), 4.21 – 4.09 (m, 2H), 4.01 (dd, $J$

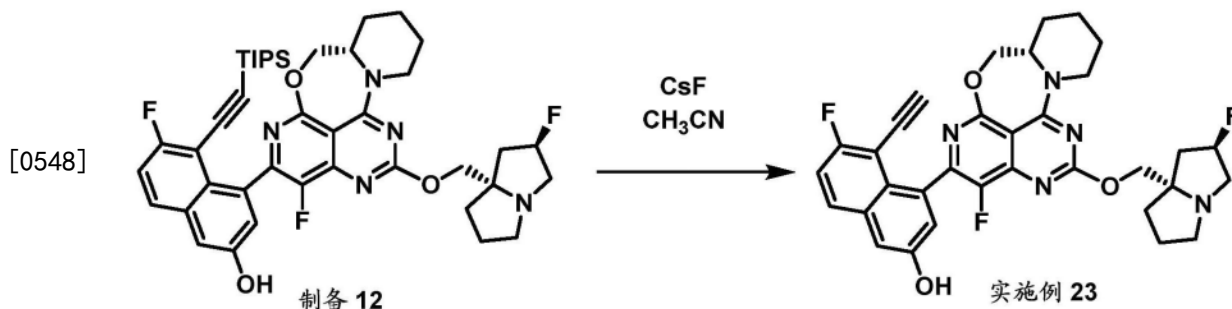
[0544]

	基 萘 -1- 基 )-8- 氟 -2-[(2R,7aS)-2- 氟 四 氢 -1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基] 甲氧基}吡啶并[4,3-d]嘧啶 -4-基]-3-氮杂双环[3.2.1]辛 -6-醇		= 10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.12 – 3.06 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.82 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.17 – 1.98 (m, 5H), 1.87 (s, 2H), 1.81 – 1.73 (m, 3H), 1.67 (s, 1H), 1.26 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ -140.16, -140.66, -172.07, -172.12.
21 <sup>a</sup> (C)	 <p>(1S*,5R*,6R*)-3-[7-(8- 氟 -3- 羟基 萘 -1- 基 )-8- 氟 -2-[(2R,7aS)-2- 氟 四 氢 -1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基] 甲氧基}吡啶并[4,3-d]嘧啶 -4-基]-3-氮杂双环[3.2.0]庚 -6-醇</p>	594.2	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO) d 10.25 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.49 – 7.28 (m, 3H), 7.14 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 53.7$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 5.5, 3.6$ Hz, 1H), 4.66 – 4.55 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.20 (p, $J = 7.6$ Hz, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.18 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.34 – 2.06 (m, 3H), 2.02 – 1.78 (m, 3H), 1.61 – 1.52 (m, 1H). $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, DMSO) d -136.95, -174.11.
22 <sup>a</sup> (C)	 <p>(1R*,5S*,6S*)-3-[7-(8- 氟 -3- 羟基 萘 -1- 基 )-8- 氟 -2-[(2R,7aS)-2- 氟 四 氢 -1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基] 甲氧基}吡啶并[4,3-d]嘧啶 -4-基]-3-氮杂双环[3.2.0]庚 -6-醇</p>	594.2	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO) d 10.24 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.14 (dd, $J = 4.3, 2.6$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 54.2$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 5.5, 3.6$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.32 –

[0545]	-2-[(2R,7aS)-2- 氟 四 氢 -1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基] 甲氧基}吡啶并[4,3-d]嘧啶 -4-基]-3-氮杂双环[3.2.0]庚 -6-醇	4.12 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.37 (dd, J = 10.4, 5.7 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.75 – 2.68 (m, 1H), 2.13 (d, J = 30.2 Hz, 3H), 1.90 (d, J = 41.2 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 18.2 Hz, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO) δ -138.08, -172.85
--------	---	--

[0546] a. 实施例18和实施例19的化学名称(1R\*,5R\*,6R\*)和(1S\*,5S\*,6S\*)中所发现的符号“\*”仅指示该两种化合物的相对立体化学已知,但绝对化学未知。因此,(1R\*,5R\*,6R\*)和(1S\*,5S\*,6S\*)不应被视为如实施例20中所发现的实际(1R,5R,6R)和(1S,5S,6S),其具有确定的绝对立体化学(1R,5R,6R)。

[0547] 实施例23:5-乙炔基-6-氟-4-[(8aS)-4-氟-2-[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基]甲氧基]-8,8a,9,10,11,12-六氢-7-氧杂-1,3,6,12a-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-5-基]萘-2-酚



[0549] 将制备12(910mg,1.2mmol)溶于CH<sub>3</sub>CN(12mL)中并添加CsF(1.1g,7.2mmol)。在35℃下搅拌反应物16h并将反应分配于水(15mL)与EtOAc(30mL)之间。用EtOAc(20mL×3)萃取水层并将合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。使用ZymorSPHER HADP 150×21.2柱和15%至40% MeOH的梯度,经由SFC在CO<sub>2</sub>、100mL/min,110巴下纯化所得固体,得到493mg(68%)呈黄色固体状的实施例23。<sup>1</sup>H NMR观察到29/30个质子(未观察到可交换的苯酚)<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)δ7.89(dd,J=8.8,6.4Hz,1H),7.40(t,J=9.6Hz,1H),7.30(d,J=2.6Hz,1H),7.13(dd,J=14.8,2.5Hz,1H),5.28(d,J=52.9Hz,1H),5.20-5.06(m,1H),4.53-4.36(m,2H),4.12(dd,J=10.4,3.2Hz,1H),4.05-3.97(m,2H),3.92(dd,J=9.5,5.1Hz,1H),3.13-3.06(m,2H),3.01(d,J=9.2Hz,2H),2.83(q,J=8.6Hz,1H),2.20-2.09(m,1H),2.03(dd,J=20.6,3.4Hz,2H),1.92-1.47(m,9H),<sup>19</sup>F NMR(377MHz,DMSO)δ-111.58,-145.15,-172.11。

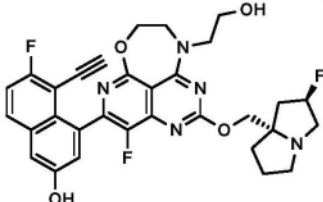
[0550] 上文针对实施例23所概述的步骤和反应条件在此定义为通用方法D。

[0551] 表1A中报告的实施例24至31根据通用方法D/实施例23和本领域技术人员将了解的非关键性修改来制备。

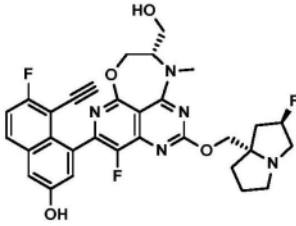
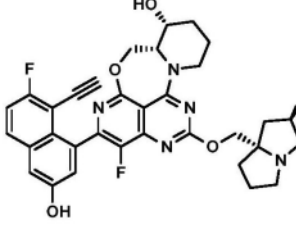
[0552] 表1A:实施例24至31



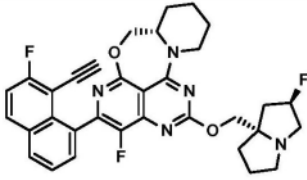
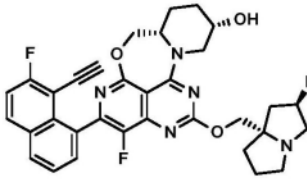
[0554]

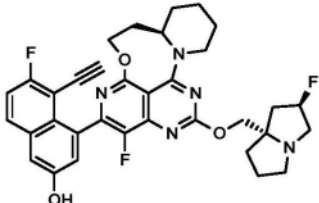
	(8a <i>S</i> ,11 <i>S</i> )-5-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萆-1-基)-4-氟-2-[(2 <i>R</i> ,7a <i>S</i> )-2-氟四氢-1 <i>H</i> -吡咯里嗪-7a(5 <i>H</i> )-基]甲氧基}-8,8a,9,10,11,12-六氢-7-氧杂-1,3,6,12a-四氮杂苯并[4,5]环庚三烯并[1,2,3- <i>de</i> ]萆-11-酚		7.07 (m, 1H), 5.29 (d, $J = 54.5$ Hz, 1H), 5.22 - 5.04 (m, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 1H), 4.56 - 4.46 (m, 2H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 4.10 (br s, 0.5H, 炔烃 CH), 3.80 - 4.00 (m, 3H), 3.65 (s, 0.5H, 炔烃 CH), 3.22 (br dd, $J = 13.4, 18.9$ Hz, 1H), 3.00 - 3.10 (m, 3H), 2.84 (br s, 1H), 2.22 - 2.00 (m, 4H), 1.89 - 1.74 (m, 5H), 1.64 (br s, 1H); $^{19}\text{F}$ NMR (565 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ -109.95 - -110.97 (m, 1F), -145.30 - -146.99 (m, 1F), -172.16 (br d, $J = 56.2$ Hz, 1F).
26 (D)	 <p>5-乙炔基-6-氟-4-[4-氟-2-[(2<i>R</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯里嗪-7a(5<i>H</i>)-基]甲氧基]-10-(2-羟乙基)-9,10-二氢-8<i>H</i>-7-氧杂-1,3,6,10-四氮杂环庚三烯并[1,2,3-<i>de</i>]萆-5-基]萆-2-酚</p>	592.2	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 7.85 (dd, $J = 5.8, 9.1$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 5.50 (d, $J = 52.1$ Hz, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 4.65 - 4.61 (m, 1H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 2H), 4.19 - 4.07 (m, 2H), 3.95 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.91 - 3.77 (m, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 2.65 - 2.47 (m, 2H), 2.39 - 2.23 (m, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 1H); $^{19}\text{F}$ NMR (565 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ -111.62 - -111.77 (m, 1F), -147.51 (br d, $J = 24.1$ Hz, 1F), -173.83 - -174.37 (m,

[0555]

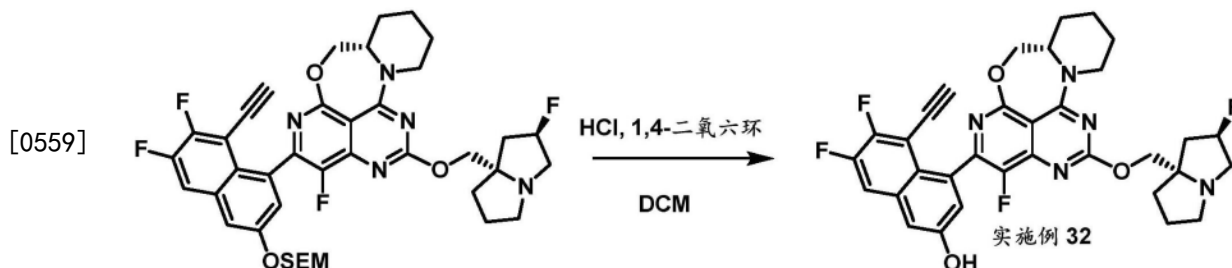
<p>27 (D)</p>	 <p>5-乙炔基-6-氟-4-[4-氟-2-[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基]甲氧基]-10-(2-羟乙基)-9,10-二氢-8H-7-氧杂-1,3,6,10-四氮杂环庚三烯并[1,2,3-de]萘-5-基]萘-2-酚</p>	<p>592.2</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 1H), 5.34 (br d, <i>J</i> = 53.8 Hz, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 4.30 (q, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 3.93 (dt, <i>J</i> = 7.0, 11.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.54 (br s, 3H), 3.50 - 3.24 (m, 4H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.41 - 2.23 (m, 2H), 2.18 - 2.13 (m, 1H), 2.06 - 2.01 (m, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), <sup>19</sup>F NMR (565 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ -111.61 - -111.94 (m, 1F), -145.94 - -147.13 (m, 1F), -173.63 - -173.82 (m, 1F).</p>
<p>28 (D)</p>	 <p>(8aR,9R)-5-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-4-氟-2-[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基]甲氧基]-8,8a,9,10,11,12-六氢-7-氧杂-1,3,6,12a-四氮杂苯并[4,5]环庚三烯并</p>	<p>618.3</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.83 (dd, <i>J</i> = 6.0, 8.9 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 2.7, 9.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 2.5, 18.5 Hz, 1H), 5.31 (d, <i>J</i> = 50.7 Hz, 1H), 5.31 - 5.19 (m, 1H), 4.66 - 4.62 (m, 2H), 4.33 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 6.7, 10.4 Hz, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 3.51 - 3.35 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 3H), 3.03 - 2.98 (m, 1H), 2.37 - 2.11 (m, 4H), 2.02 - 1.91 (m,</p>

[0556]

	[1,2,3- <i>de</i> ]萘-9-酚		4H), 1.87 (br s, 1H), 1.67 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H); $^{19}\text{F}$ NMR (565 MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ ) $\delta$ -111.71 - -112.02 (m, 1F), -145.24 - -145.90 (m, 1F), -172.99 - -174.03 (m, 1F)
29 (D)	 <p>(8a<i>S</i>)-5-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-4-氟-2-[(2<i>R</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯里嗪-7a(5<i>H</i>)-基]甲氧基-8,8a,9,10,11,12-六氟-7-氧杂-1,3,6,12a-四氮杂苯并[4,5]环庚三烯并[1,2,3-<i>de</i>]萘</p>	586.3	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ ) $\delta$ 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.42 (td, $J = 9.0, 1.3$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J = 33.3$ Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 2H), 4.24 (ddd, $J = 33.1, 10.5, 6.5$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 3.01 (dd, $J = 15.1, 9.5$ Hz, 1H), 2.38 - 2.18 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.00 (dd, $J = 11.2, 5.0$ Hz, 3H), 1.95 - 1.73 (m, 5H), 1.66 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H).
30 (D)	 <p>(8a<i>S</i>,11<i>S</i>)-5-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-4-氟-2-[(2<i>R</i>,7a<i>S</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯里嗪-7a(5<i>H</i>)-基]甲氧基-8,8a,9,10,11,12-六氟-7-氧杂-1,3,6,12a-四氮杂苯并[4,5]环庚三烯并[1,2,3-<i>de</i>]萘</p>	602.3	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 8.26 - 8.13 (m, 2H), 7.76 - 7.54 (m, 3H), 5.37 - 5.18 (m, 1H), 5.18 - 5.05 (m, 1H), 4.70 (dd, $J = 29.1, 3.6$ Hz, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.18 (s, 0.5H), 4.11 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 10.3, 3.7$ Hz, 2H), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.72 (s, 0.5H), 3.22 - 3.17 (m, 1H), 3.05 - 3.15 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.83 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.21 - 1.93 (m, 4H), 1.71 - 1.83 (m, 4H), 1.65 (d, $J = 13.0$

	[1,2,3- <i>de</i> ]萘-11-酚		Hz, 1H), $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, DMSO) $\delta$ -105.26, -105.75, -145.39, -146.50, -172.10, -172.20.
31 (D)	 <p>5-乙炔基-6-氟-4-[(6<i>aR</i>)-1-氟-12-[(2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-氟四氢-1<i>H</i>-吡咯里嗪-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-基]甲氧基]-6,6<i>a</i>,7,8,9,10-六氢-5<i>H</i>-4-氧杂-3,10<i>a</i>,11,13-四氮杂苯并[4,5]环辛四烯并[1,2,3-<i>de</i>]萘-2-基]萘-2-酚</p>	616.2	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ ) $\delta$ 7.83 (dd, $J = 9.2, 5.7$ Hz, 1H), 7.40 – 7.03 (m, 3H), 5.51 – 5.12 (m, 2H), 4.60 – 4.37 (m, 2H), 4.35 – 4.07 (m, 3H), 3.52 – 3.37 (m, 4H), 3.23 – 3.07 (m, 2H), 2.56 – 2.40 (m, 2H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 3H), 2.00 – 1.86 (m, 3H), 1.86 – 1.69 (m, 3H), 1.68 – 1.54 (m, 1H); $^{19}\text{F}$ NMR (376 MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ ) $\delta$ -111.66, -149.81, -173.82.

[0558] 实施例32: 5-乙炔基-6,7-二氟-4-[(8*aS*)-4-氟-2-[(2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基]甲氧基]-8,8*a*,9,10,11,12-六氢-7-氧杂-1,3,6,12*a*-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-*de*]萘-5-基]萘-2-酚

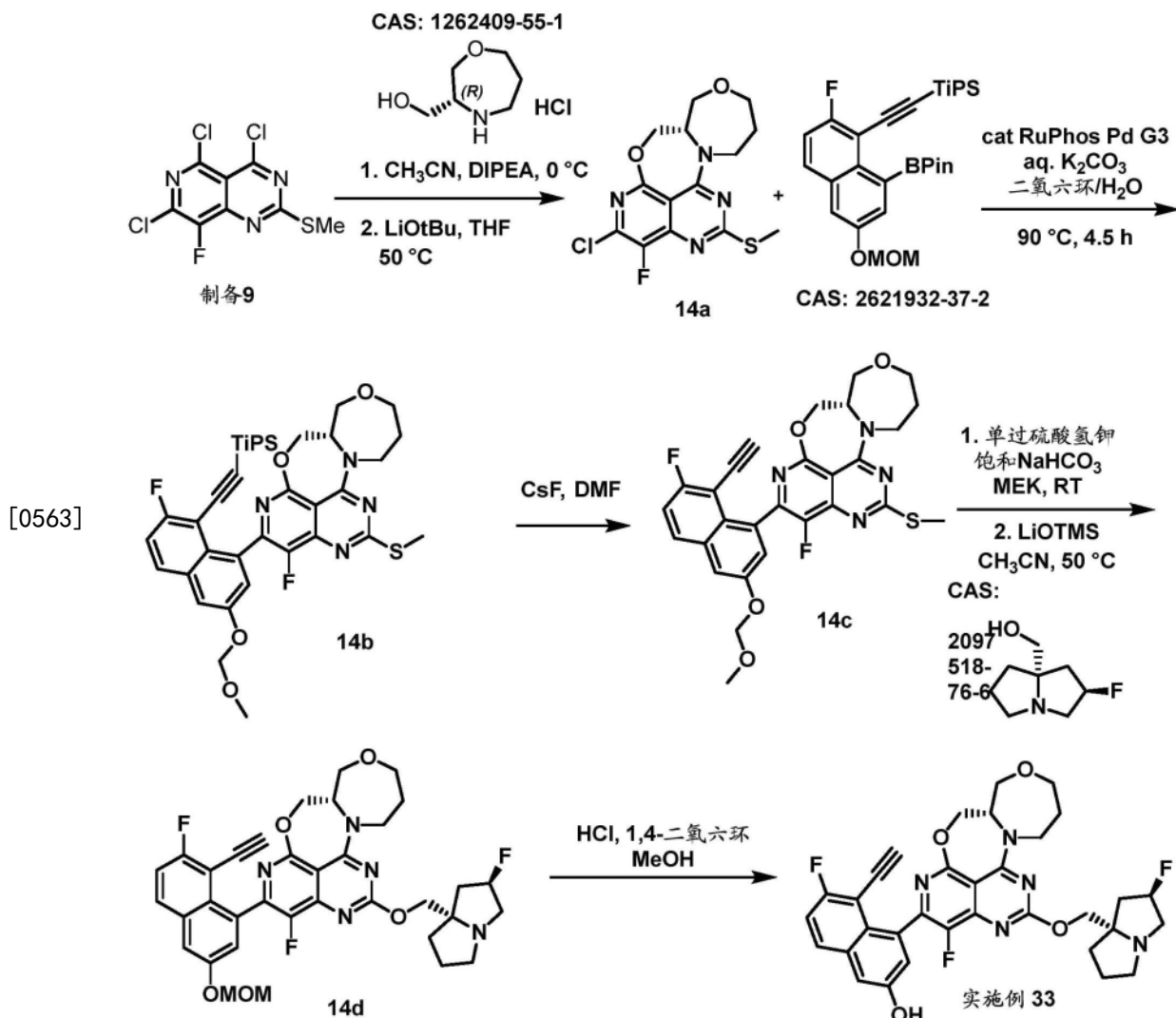


[0560] 使用通用方法D/实施例23和本领域技术人员将了解的非关键性修改,将硼酸酯制备13与制备10偶联,在5个步骤中得到实施例32,其最终SEM脱保护步骤提供于下文中。

[0561] 将导致实施例32的经SEM保护的中间体 (90mg, 0.12mmol) 溶于DCM (5mL) 中。在15°C下,向DCM溶液中添加在二氧六环中的HCl (0.45mL的4M, 1.8mmol)。在15°C下在 $\text{N}_2$ 下搅拌反应混合物30min。LCMS分析显示起始物质几乎消耗。在真空下浓缩混合物,得到粗产物,该粗产物使用制备型HPLC (Waters MS触发的制备型LC和SQD2检测器;柱:Welch 10m C18 250×21.2mm;流动速率:25mL/min;波长:214nm;50%至70% ACN于 $\text{H}_2\text{O}$  (0.1%  $\text{NH}_3$ ) 中) 纯化,得到呈黄色固体的实施例32 (24mg, 30%)。  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ , 400MHz)  $\delta$  7.6–7.7 (m, 1H), 7.25 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz), 7.15 (dd, 1H,  $J = 2.5, 16.7$  Hz), 5.2–5.4 (m, 2H), 4.4–4.6 (m, 2H), 4.2–4.4 (m, 1H), 4.1–4.2 (m, 1H), 3.9–4.0 (m, 1H), 3.68 (d, 1H,  $J = 9.8$  Hz), 3.1–3.3 (m, 3H), 3.0–3.2 (m, 1H), 3.0–3.0 (m, 1H), 2.3–2.4 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 2.1–2.2 (m, 1H), 1.7–2.1 (m, 8H),  $^{19}\text{F}$

NMR (甲醇- $d_4$ , 376MHz)  $\delta$  135.94-136.00 (m, 1F), 139.86-139.91 (m, 1F), 145.47-145.64 (m, 1F), 173.61-173.67 (m, 1F), MS: 620 [M+H]<sup>+</sup>.

[0562] 实施例33: 5-乙炔基-6,7-二氟-4-[(8aS)-4-氟-2-[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基]甲氧基]-8,8a,9,10,11,12-六氢-7-氧杂-1,3,6,12a-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-5-基]萘-2-酚

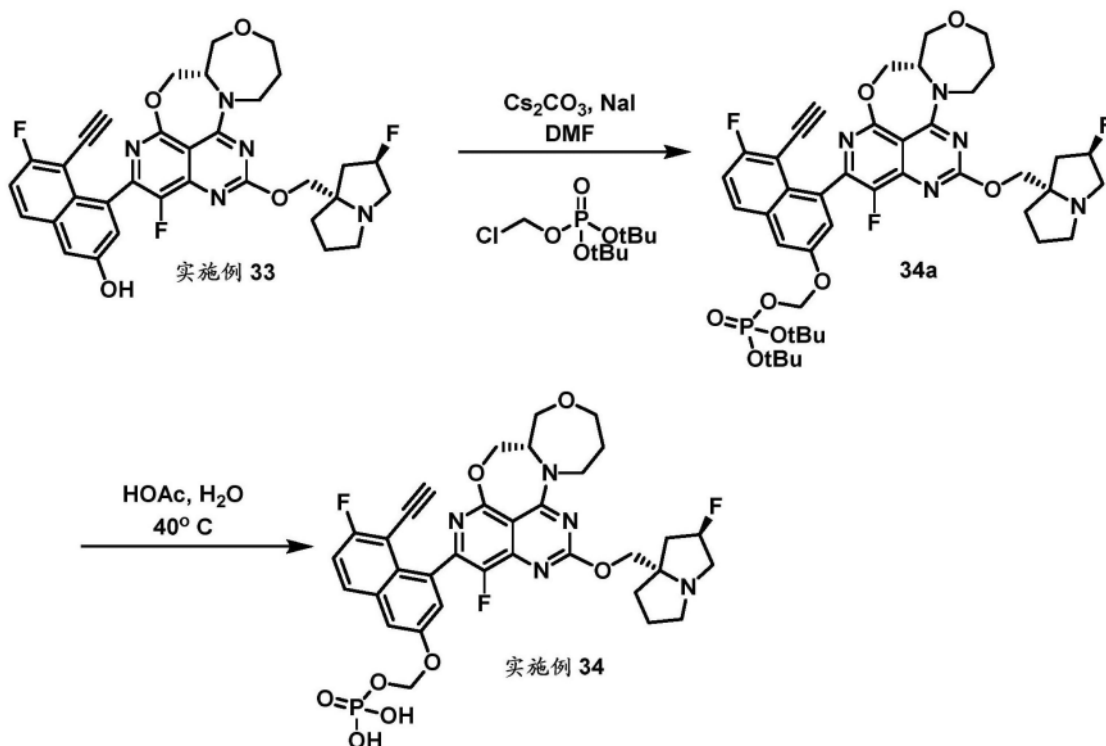


[0564] 将制备9 (450mg, 1.51mmol) 悬浮于CH<sub>3</sub>CN (10mL) 中。添加DIPEA (276μL, 1.59mmol) 并在N<sub>2</sub>下将悬浮液冷却至0℃。在单独的小瓶中, 将CAS1262409-55-1-HCl盐 (232mg, 1.39mmol) 悬浮于DCM (1mL) 中, 和添加DIPEA (276μL, 1.59mmol) 以溶解胺-HCl盐。将THF (6mL) 添加至所得溶液中, 得到乳白色混合物。将此溶液添加至含有制备9的冷溶液的烧瓶中。在0℃约45min之后, LCMS分析显示初始反应完成。滴加LiOtBu (4.5mL的1M于THF中, 4.5mmol) 并去除冰浴。用油浴替换冰浴并在50℃下加热反应物30min。LCMS分析显示环化步骤完成。将溶液冷却至rt并蒸发。添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (10mL) 并用DCM (3×30mL) 萃取混合物。合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且蒸发。以相同规模第二次重复上文所描述的过程, 得到相同观察值和结果。将来自两个反应的粗物质合并, 并使用快速色谱用0至100% EtOAc/庚烷的梯度洗脱纯化, 和使用DCM将粗物质负载于二氧化硅筒上。合并含有所需产物的级分并浓缩, 得到483mg呈棕褐色固体状的14a (70%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  = 5.22

(ddd,  $J=2.9, 6.8, 13.8\text{Hz}$ , 1H), 4.65 (dd,  $J=4.6, 13.4\text{Hz}$ , 1H), 4.42 (d,  $J=13.4\text{Hz}$ , 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 4.09-3.98 (m, 2H), 3.72 (dd,  $J=9.8, 12.6\text{Hz}$ , 1H), 3.43-3.24 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.26-2.12 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, 氯仿-d)  $\delta=-140.51$  (s, 1F)。通过手性SFC对此物质进行的分析指示光学纯度为50% ee, 表明起始氨基醇 (CAS1262409-55-1-HCl盐) 在光学上并非纯的。在随后次序中, 使用制备型手性SFC (见下文) 去除次要对映异构体。向具有搅拌棒的小瓶中添加14a (400mg, 1.12mmol)、CAS 2621932-37-2 (689mg, 1.35mmol)、1,4-二氧六环 (5.6mL) 和 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (465mg, 3.4mmol) (以水溶液 (0.6mL) 形式添加)。用 $\text{N}_2$ 吹扫混合物3min并添加RuPhos Pd G3 (94mg, 0.11mmol)。将小瓶加盖并在90℃下加热4.5小时。LCMS显示起始物质已消耗并添加水 (5mL)。用EtOAc (3×30mL) 萃取深色混合物。合并的有机萃取物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 蒸发且提供其以用于手性SFC纯化, 从而去除次要对映异构体。在手性SFC之后, 获得480mg (62%) 具有90% ee的14b。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta=7.95$  (dd,  $J=5.8, 9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (t,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (dd,  $J=2.3, 19.4\text{Hz}$ , 1H), 5.39-5.30 (m, 2H), 5.26-5.14 (m, 1H), 4.71 (ddd,  $J=4.7, 13.6, 18.6\text{Hz}$ , 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 4.31 (tt,  $J=4.9, 9.4\text{Hz}$ , 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 4.06-3.79 (m, 2H), 3.71-3.52 (m, 2H), 3.51-3.48 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.28-2.12 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 1H), 0.98-0.90 (m, 18H), 0.77-0.61 (m, 3H),  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta=-108.33$  (d,  $J=69.4\text{Hz}$ , 1F), -141.66--144.80 (m, 1F), MS: 707 [M+H]<sup>+</sup>。将14b (402mg, 0.57mmol) 溶于DMF (9.5mL) 中。添加无水CsF (518mg, 3.42mmol) 并将反应物加热至35℃持续45min。在真空 (5mm Hg, 30℃) 中去除大部分DMF并将水 (5mL) 添加至所得残余物中。沉淀出固体, 将其萃取至DCM (3×20mL) 中。合并的有机萃取物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤且蒸发, 得到粗物质, 对该粗物质进行手性SFC以进一步富集所需对映异构体。在手性SFC之后, 获得257mg呈棕褐色固体状的14c (82%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta=7.87-7.74$  (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.46-7.35 (m, 1H), 5.37-5.16 (m, 3H), 4.71-4.59 (m, 1H), 4.54-4.41 (m, 1H), 4.21 (dt,  $J=3.8, 12.2\text{Hz}$ , 1H), 4.14-3.97 (m, 2H), 3.83 (td,  $J=9.1, 12.6\text{Hz}$ , 1H), 3.52 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 3H), 3.47-3.23 (m, 2H), 2.92 (d,  $J=19.6\text{Hz}$ , 1H), 2.64 (s, 3H), 2.36-2.17 (m, 1H), 2.13-1.93 (m, 1H), 1.50 (s, 1H),  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, 氯仿-d)  $\delta=-106.89-109.75$  (m, 1F), -143.05 (d,  $J=363.4\text{Hz}$ , 1F)。向含14c (252mg, 0.46mmol) 的MEK (7mL) 的混合物中添加固体过硫酸氢钾 (646mg, 1.03mmol) 和饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液 (7mL)。在rt下以1500rpm搅拌混合物20min。用EtOAc (20mL) 稀释反应物且再用EtOAc (2×20mL) 萃取水层两次。用10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤合并的有机萃取物。在经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥之后, 过滤且蒸发混合物, 得到301mg呈淡黄色胶状的砒。MS: 583 [M+H]<sup>+</sup>。此物质无需进一步纯化即用于下一步骤。将砒 (267mg, 0.458mmol) 和CAS2097518-76-6 (100mg, 0.64mmol) 溶于 $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.9mL) 中。添加三甲基硅醇锂 (130mg, 1.4mmol) 并将小瓶加盖, 搅拌且加热至50℃维持30min, 得到14d, 其在相同罐中进行MOM脱保护基步骤。在冷却至rt之后, 将MeOH (2mL) 添加至14d溶液中, 随后添加HCl (3.5mL的4M于1,4-二氧六环中, 14mmol) 并在rt下搅拌反应物30min。在真空下去除溶剂并添加饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液 (10mL) 和水 (10mL)。自此混合物沉淀出固体, 其不可溶于EtOAc但可溶于DCM。用DCM 1×150mL萃取混合物水溶液且随后用2×50mL萃取。合并的有机萃取物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 蒸发且提供其以用于纯化。在5.0min、120巴、100mL/min下, 用 $\text{CO}_2/\text{MeOH}$  10%至50%洗脱, 使用具有Princeton HA-吗啉5 $\mu\text{m}$  21.2×150mm柱的SFC实现纯

化,得到193mg (68%) 呈白色固体状的实施例33。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ =7.83 (dd, J=5.7, 9.1Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 5.41-5.17 (m, 2H), 4.72 (td, J=4.6, 13.5Hz, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.41-4.22 (m, 3H), 4.22-4.11 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.82 (ddd, J=5.3, 9.8, 12.3Hz, 1H), 3.71-3.51 (m, 1H), 3.50和3.36 (炔炔H具有2个化学位移, 两个二重峰, 其中J=0.8Hz, 1H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.28-2.95 (m, 4H), 2.42-2.09 (m, 4H), 2.06-1.81 (m, 4H); <sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ =-111.68 (qd, J=4.6, 61.0Hz, 1F), -143.97-147.51 (m, 1F), -173.14-174.37 (m, 1F), MS: 618 [M+H]<sup>+</sup>。

[0565] 实施例34磷酸二氢({5-乙炔基-6-氟-4-[(8aS)-4-氟-2-[(2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯里嗪-7a(5H)-基]甲氧基]-8a,9,12,13-四氢-8H,11H-7,10-二氧杂-1,3,6,13a-四氮杂萘并[1,8-ab]庚烯-5-基]萘-2-基}氧基)甲酯。



[0567] 将实施例33 (850mg, 1.3mmol) 溶于DMF (12.6mL) 中。添加碳酸铯 (1.24g, 3.79mmol) 和NaI (569mg, 3.79mmol), 随后添加二叔丁基氯甲基磷酸酯 (360mg, 1.39mmol)。在 $20^\circ\text{C}$ 下搅拌混合物22小时。LCMS分析显示90%转化为34a并添加另一部分二叔丁基氯甲基磷酸酯 (72mg, 0.14mmol)。在 $20^\circ\text{C}$ 下再搅拌混合物5小时。添加水 (44mL) 并在 $20^\circ\text{C}$ 下搅拌混合物40min。使用多个搅拌棒以调节至较小粒径。将固体滤出, 收集且置放于高真空中过夜, 得到34a (936mg, 88%), MS: 840.3 [M+H]<sup>+</sup>。将34a (936mg, 1.11mmol) 溶于乙酸 (9.0mL) 与去离子水 (4.5mL) 的混合物中。在 $40^\circ\text{C}$ 下搅拌混合物16小时, 此时LCMS分析显示叔丁基水解。将混合物蒸发且再溶于50/50CH<sub>3</sub>CN/水 (6mL) 中且通过HPLC纯化。收集所需级分, 得到实施例34 (560mg, 69%)。将固体置放于真空下3天以去除乙酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 8.03 (ddd, J=8.6, 5.9, 2.4Hz, 1H), 7.75 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.51 (t, J=9.0Hz, 1H), 7.37 (dd, J=41.4, 2.6Hz, 1H), 5.60 (d, J=10.5Hz, 2H), 5.40 (d, J=53.5Hz, 1H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.66 (dt, J=13.4, 4.9Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.34 (p, J=10.8, 10.3Hz, 3H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.72-3.51 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 4H), 3.03 (s, 1H), 2.41-2.26 (m, 2H),

2.21-1.82(m, 6H), MS: 728.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0568] 将实施例34开发为实施例33的前药以改善实施例33在血浆中的未结合暴露。

[0569] 将实施例33的溶液制备为2.5% (w/v) Pluronic F-68 (泊洛沙姆188) 的水溶液。使用0.5% (w/v) 甲基纤维素/水制备实施例33和实施例34的无定形悬浮液制剂。

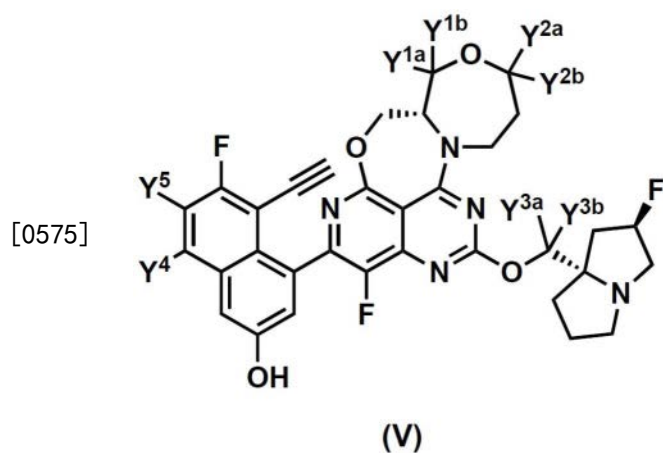
[0570] 如图1和表1-A中所证实, 在雌性NSG小鼠中经口施用100mg (活性物质) /kg的单次剂量后, 相对于施用实施例33 (游离碱) 的口服悬浮液剂量, 在施用实施例34后实施例33的平均全身性暴露 (如通过AUC和/或Cav所评定) 高大约10至17倍。

[0571] 表1-A

形式/制剂	C <sub>max,u</sub> (nM)	C <sub>av,ss,u</sub> (nM)	C <sub>max</sub> 增加倍数	C <sub>av</sub> 增加倍数
实施例 33 – 溶液	0.60	0.30	-	-
实施例 33 – 悬浮液	0.48	0.37	1	1
实施例 34 - 悬浮液	8.12	3.84	16.9	10.4

[0573] 实施例33的预示性氘代类似物 (PDA)

[0574] 表2中提供的化合物为实施例33的预示性氘代类似物 (PDA)。式 (V) 为氘代实施例33的通式, 其中Y<sup>1a</sup>、Y<sup>1b</sup>、Y<sup>2a</sup>、Y<sup>2b</sup>、Y<sup>3a</sup>、Y<sup>3b</sup>、Y<sup>4</sup>和Y<sup>5</sup>各自独立地为H或D。表2中的实施例33的氘代类似物基于实施例33的代谢特性用MetaSite ([mol.discovery.com/software/metasite/](http://mol.discovery.com/software/metasite/)) 进行预测。基于MetaSite预测, Y<sup>1a</sup>、Y<sup>1b</sup>、Y<sup>2a</sup>、Y<sup>2b</sup>、Y<sup>3a</sup>、Y<sup>3b</sup>、Y<sup>4</sup>和Y<sup>5</sup>最有可能为被代谢的位置。



[0576] 表2

[0577]

PDA 编号	Y <sup>1a</sup>	Y <sup>1b</sup>	Y <sup>2a</sup>	Y <sup>2b</sup>	Y <sup>3a</sup>	Y <sup>3b</sup>	Y <sup>4</sup>	Y <sup>5</sup>
V-1	D	H	H	H	H	H	H	H
V-2	H	D	H	H	H	H	H	H
V-3	D	D	H	H	H	H	H	H
V-4	H	H	D	H	H	H	H	H
V-5	H	H	H	D	H	H	H	H
V-6	H	H	D	D	H	H	H	H
V-7	H	H	H	H	D	H	H	H
V-8	H	H	H	H	H	D	H	H
V-9	H	H	H	H	D	D	H	H
V-10	H	H	H	H	H	H	D	H
V-11	H	H	H	H	H	H	H	D
V-12	D	D	D	D	H	H	H	H
V-13	D	D	H	H	D	D	H	H

[0578]

V-14	H	H	D	D	D	D	H	H
V-15	D	D	H	H	H	H	H	D
V-16	H	H	D	D	H	H	H	D
V-17	H	H	H	H	D	D	H	D
V-18	H	H	H	H	H	H	D	D

[0579] 获得代谢物特性和鉴别化合物代谢物的通用方法/综述描述于: Dalvie等人, “Assessment of Three Human in Vitro Systems in the Generation of Major Human Excretory and Circulating Metabolites”, Chemical Research in Toxicology, 2009, 22, 2, 357-368, [tx8004357 \(acs.org\)](https://doi.org/10.1021/9781119851042.ch3); King, R., “Biotransformations in Drug Metabolism”, 第3章, Drug Metabolism Handbook Introduction, <https://doi.org/10.1002/9781119851042.ch3>; Wu, Y.等人, “Metabolite Identification in the Preclinical and Clinical Phase of Drug Development”, Current Drug Metabolism, 2021, 22, 11, 838-857, [10.2174/1389200222666211006104502](https://doi.org/10.2174/1389200222666211006104502); Godzien, J.等人, “Chapter Fifteen-Metabolite Annotation and Identification”。

[0580] 许多公众可得和商业上可得的软件工具可以用于帮助预测代谢路径和化合物代谢物。这样的工具的实例包括: BioTransformer 3.0 ([biotransformer.ca/new](https://biotransformer.ca/new)), 其使用已知代谢反应的数据库来预测小分子的代谢生物转化; MetaSite ([mol.discovery.com/](https://mol.discovery.com/))

[software/metasite/](#)),其预测I期代谢中与细胞色素P450和含有黄素的单加氧酶介导的反应相关的代谢转化;和Lhasa Meteor Nexus ([lhasalimited.org/products/meteor-nexus.htm](#)),其使用一系列机器学习模型提供对代谢路径和代谢物结构的预测,该预测覆盖小分子的I期和II期生物转化。

[0581] 表2中实施例33的经预测氘代类似物V-1至V-18可以提供由更大代谢稳定性产生的某些治疗有利之处,例如体内半衰期增加、剂量需求降低、CYP450抑制(竞争性或时间依赖性)降低,或治疗指数或耐受性改善。

[0582] 本领域普通技术人员可以制备具有Y<sup>1a</sup>、Y<sup>1b</sup>、Y<sup>2a</sup>、Y<sup>2b</sup>、Y<sup>3a</sup>、Y<sup>3b</sup>、Y<sup>4</sup>和Y<sup>5</sup>的不同组合的实施例33的其他氘代类似物。这样的其他氘代类似物可以提供类似的治疗有利之处,其可以通过表2中实施例33的氘代类似物V-1至V-18实现。

[0583] KRAS表面等离子体共振 (SPR) 结合测定

[0584] SPR测定用于测量本发明实施例的动力学结合常数 (K<sub>p</sub>)。

[0585] 通过表面等离子体共振 (SPR),使用Biacore 8K或8K+ (Cytiva,Marlborough,MA) 仪器来测量本发明实施例的结合亲和力和动力学。在该实验中使用C末端位点特异性生物素化的重组野生型 (WT) KRAS (aa1-185)、G12D KRAS (aa1-185)、G12C KRAS (aa2-184)、G12V KRAS (aa2-184)、WT HRAS (aa2-184) 和WT NRAS (aa2-185) 蛋白质,该蛋白质在1μM GDP存在下纯化。对WT/G12D/G12C/G12V KRAS或WT K/H/N RAS蛋白组平行地进行结合测量。

[0586] 将Biacore仪器脱除并与S系列传感器芯片SA对接。将蛋白质用测定缓冲液 (50mM HEPES、150mM NaCl、10μM GDP、5mM MgCl<sub>2</sub>、0.5mM TCEP、5% 甘油、0.02% Tween-20、2% DMSO, pH 7.2) 稀释至50μg/mL,和在10℃以3μL/min的流动速率固定,其中接触时间为15min,以在表面上捕获约3000至4000RU的蛋白质。功能化表面随后用分析缓冲液平衡大约1h。未固定有蛋白质的未功能化的SA表面用作结合动力学分析的参比。以多循环或单循环动力学形式测量化合物结合动力学。

[0587] 多循环动力学分析 (MCK)

[0588] 在96孔微孔板 (Greiner; 目录号650101) 中配制测试化合物的2倍、10点连续稀释液,其中最高浓度为10μM或100μM。在10℃通过以100μL/min的流动速率和90秒的缔合时间将化合物的连续稀释液注射于参比通道和RAS固定通道上来测量结合动力学。在各循环期间监测化合物解离至少400秒。未使用另外的再生。在化合物分析之前和之后,通过注射含0至4% DMSO的测定缓冲液来获得DMSO校准曲线。亲和力和动力学已知的合适的化合物在每个实验中测试一次作为阳性对照,以评估表面上捕获的蛋白质的活性。

[0589] 单循环动力学分析 (SCK)

[0590] 在深96孔微孔板 (Greiner Bio; 目录号780201) 中配制化合物的3倍、6点连续稀释液,其中最高浓度为1μM (浓度范围:0.004至1μM)。在10℃通过以100μL/min的流动速率和120秒的缔合时间将化合物的连续稀释液以升序注射于参比通道以及RAS固定通道上来测量结合动力学。监测化合物解离至少3600秒。在化合物作用之前,还以单循环动力学形式运行两种空白缓冲液作为双重参考。未使用另外的再生。在化合物分析之前和之后,通过注射含0至4% DMSO的分析缓冲液来获得DMSO校准曲线。亲和力和动力学已知的适合化合物在每个实验中测试一次作为阳性对照,以评估表面上捕获的蛋白质的活性。

[0591] 使用Biacore Insight评估软件 (Cytiva,Marlborough,MA) 处理和分析MCK与SCK

数据。将双重参考和溶剂校正数据与1:1Langmuir模型拟合,以测量动力学结合常数( $K_D$ )、缔合速率( $k_{on}$ )和解离速率( $k_{off}$ )。使用标准方程式( $t_{1/2}=0.693/k_{off}$ )从测量的 $k_{off}$ 计算解离半衰期( $t_{1/2}$ )。拟合的充分性根据 $c^2$ 值和残留分布的随机性来确定。

[0592] 实施例1至31的SPR结合测定结果提供于表3中。当超过一次测试实施例时,提供结合常数 $K_D$ 的几何平均值( $n$ 为测试重复次数)。表3中的空白单元格指示该特定分析中未获得该实施例的数据。

[0593] 结合常数 $K_D$ 展示,示例性化合物对所有KRAS G12C、KRAS G12D和KRAS G12V受体具有有效结合能力,并且可以具有对HRAS和NRAS受体的选择性。

[0594] 表3:SPR结合测定结果

[0595]

实施例 编号	KRas SPR		KRas G12D SPR		KRas G12C SPR		KRas G12V SPR		HRas SPR		NRas SPR	
	$K_D$ (nM)	$n$	$K_D$ (nM)	$n$	$K_D$ (nM)	$n$	$K_D$ (nM)	$n$	$K_D$ (nM)	$n$	$K_D$ (nM)	$n$
1	0.273	1	0.268	1	1.23	1	0.454	1				
2	0.422	1	1.89	1	1.64	1	0.515	1				
3	4.79	7	12.3	7	11.0	7	10.8	7	>10000	1	>10000	1
4	0.308	1	14.1	1	1.94	1	3.69	1				
5	2.89	1	10.5	1	11.4	1	22.1	1				
6	1.89	1	2.43	1	2.67	1	1.35	1				
7	2.55	1	11.4	1	8.33	1	6.71	1				
8	0.398	1	1.69	1	1.54	1	11.5	1				
9	0.019	1	0.099	1	0.447	1	0.308	1				
10	0.030	2	0.297	2	0.681	2	4.86	2	71.5	1	346	1
11	19.7	1	23.6	1	38.9	1	98.7	1				
12	0.022	3	0.045	3	1.13	3	0.117	3	606	1	1000	1
13	1.25	2	59.8	1	7.56	1	10.4	1	8920	1	>10000	1
14	0.006	2	0.092	2	0.263	2	0.461	2	198	1	656	1
15	0.118	2	0.128	2	0.749	2	0.274	2				
16	5.82	2	23.8	1	8.57	1	5.73	1	>10000	1	>10000	1
17	0.362	2	0.553	2	0.963	2	0.269	2				
18	0.092	1	0.214	1	0.759	1	0.13	1				
19	27.9	1	78.3	1	84.7	1	91.7	1				
20	0.075	3	0.138	3	0.629	3	0.098	3	725	1	1000	1
21	1.76	1	1.01	1	1.90	1	1.46	1				
22	11.9	1	36.9	1	42.4	1	46.7	1				
23	0.009	3	0.039	3	0.019	3	0.046	3	473	2	>1000	2

[0596]

24	0.145	2	0.081	2	0.079	2	0.052	2				
25	0.001	1	0.042	1	0.008	1	0.149	1				
26	0.014	2	0.046	2	0.031	2	0.117	2				
27	0.067	1	0.045	1	0.020	1	0.030	1				
28	0.061	1	0.030	1	0.064	1	0.028	1				
29	5.75	2	1.55	2	3.65	2	1.48	2				
30	2.58	1	0.250	1	1.10	1	0.240	1				
31	0.194	1	0.093	1	0.146	1	0.183	1				
32	0.009	1	0.004	1	0.004	1	0.004	1				
33	0.023	1	0.019	1	0.019	1	0.096	1				

[0597] KRAS Cell Titer Glo(CTG)分析

[0598] **CellTiter-Glo®** (CTG) 发光细胞存活率测定是一种基于所存在的ATP(代谢活性细胞的指标)的定量来测定培养物中活细胞的数目的均质方法。CTG经设计以与多孔形式一起使用,从而使其适用于自动高通量筛选(HTS)、细胞增殖和细胞毒性分析。均质分析程序涉及将单一试剂(**CellTiter-Glo®**试剂)直接添加至在补充有血清的培养基中培养的细胞中。不需要细胞洗涤、培养基去除和多个吸液步骤。在添加试剂并混合后的10min内,系统在384孔形式中检测到每孔仅15个细胞。

[0599] 使用下文所概述的培养条件,细胞在37℃下在潮湿的5% CO<sub>2</sub>孵育箱中生长。所有细胞培养基试剂均购自Gibco。细胞系购自ATCC:H358(非小细胞肺癌细胞系)、SW620(结直肠癌细胞系)、PANC08.13(RPMI1640+10%FBS+10个单位/毫升胰岛素,胰腺癌细胞系)。在细胞接种之前,使用回声声学分配器(Echo Acoustic Dispenser),根据所需最终浓度将测试和对照化合物在0.1% DMSO中以纳升液滴形式分配于384分析盘(Corning,目录号3764)上。细胞按如下细胞密度(细胞/孔)以40μL体积/孔进行接种:H358(300)、SW620(750)、PANC08.13(600)。细胞在化合物存在下孵育7天。在第7天,使用**CellTiter-Glo®** (CTG) 发光细胞存活率分析(Promega)测定存活率。添加CTG直至每孔20μL的最终体积并在室温下孵育15min,随后使用EnVision读取器和LUM384 US方案捕获发光。使用Activity Base分析数据以测定化合物反应,和以如下所述的效应百分比(PCTEFF)或对照百分比(PCTOCTL)表示:零效应对照百分比(ZPE)(阴性对照)-100% DMSO。百分百效应(HPE)(阳性对照)-1μM曲美替尼(Trametinib)(GSK1120212,MEK抑制剂)(每孔4nL的10mM和36nL的DMSO)。使用以下方程式/命名法((效应%;PCTEFF)和(对照%;PCTOCTL)):PCTEFF:100\*(原始\_数据\_值-HPE/ZPE-HPE),PCTOCTL:100\*(原始\_数据\_值/用户\_定义\_阵列),其中用户\_定义\_阵列为概述的HPE或ZPE。

[0600] 一些示例性实例的CTG测定结果提供于表4中。当多于一次测试实施例时,提供IC<sub>50</sub>(nM)的几何平均值(n为测试重复次数)。

[0601] CTG测定显示,本发明的选择性示例性化合物已被证实对胰腺癌、非小细胞肺癌和结直肠癌具有抗癌活性。

[0602] 表4:CTG测定结果

实施例编号	Panc08.13 (7 天 CTG)		H358 (7 天 CTG)		SW620 (7 天 CTG)	
	IC <sub>50</sub> (nM)	<i>n</i>	IC <sub>50</sub> (nM)	<i>n</i>	IC <sub>50</sub> (nM)	<i>n</i>
9	12.3	1	112	1	166	1
10	8.15	2	26.9	2	35.7	2
12	19.8	2	115	2	136	2
14	10.8	2	41.6	2	35.3	2
15	121	1	493	1	871	1
20	45.2	2	142	2	164	2
23	1.2	1	74	2	46	1
32	2.1	4	48	4	45	4
33	1.1	2	3.9	2	6.6	2

[0604] 对于本领域技术人员将显而易见的是,在不背离本发明的精神或范围的情况下,可以在本发明中做出各种修改和变化。考虑本文中所公开的本发明的说明书和实践,本发明的其他实施方案对于本领域技术人员而言将显而易见。旨在本说明书和实施例仅视为示例性的,其中本发明的真正范围和精神由以下权利要求书指示。

[0605] 本文中所引用的所有参考文献(包括专利、专利申请、论文、教科书和类似文献),以及其中所引用的参考文献(就其尚未引用的程度而言)在此以全文引用的方式并入本文中。在所并入的文献和类似材料中的一种或多种(包括,但不限于,定义的术语、术语用法、所描述的技术或其类似物)与本申请不同或矛盾的情况下,以本申请为准。

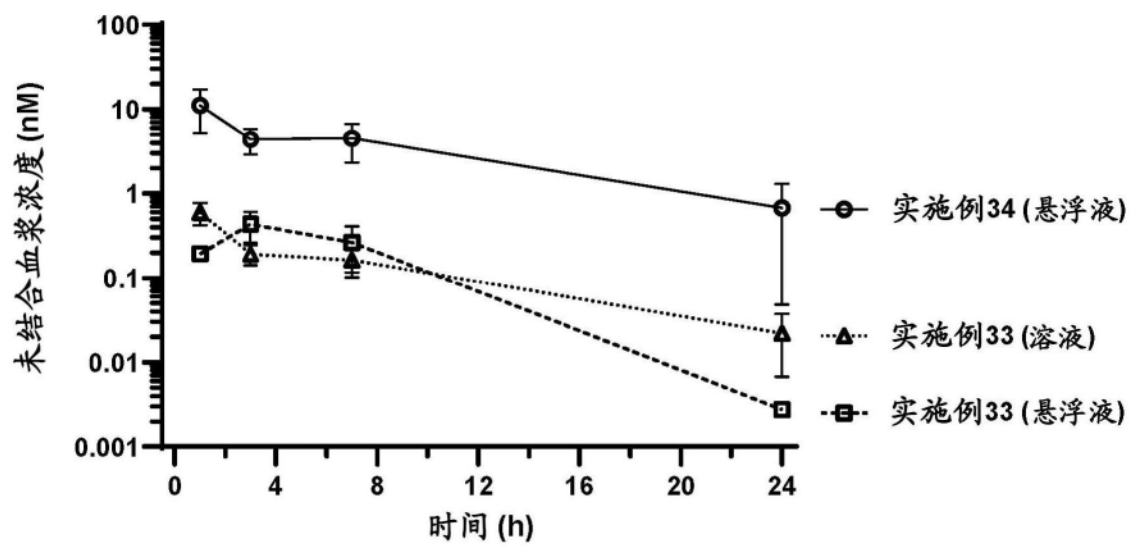


图1