



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117466917 A

(43) 申请公布日 2024. 01. 30

(21) 申请号 202210882152.3

(22) 申请日 2022.07.22

(71) 申请人 浙江海正药业股份有限公司

地址 318000 浙江省台州市椒江区外沙路
46号

申请人 上海昂睿医药技术有限公司

(72) 发明人 黄贤贵 晏青燕 叶成 陈磊

(51) Int. Cl.

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

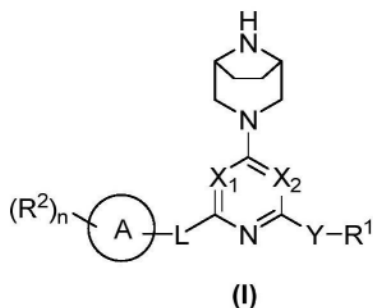
权利要求书6页 说明书38页

(54) 发明名称

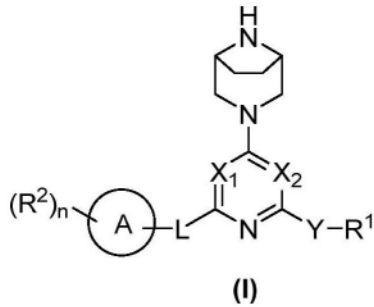
杂环类衍生物、其制备方法及其医药上的用途

(57) 摘要

本发明涉及杂环类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言,本发明涉及一种通式(I)所示的杂环类衍生物、其制备方法及其可药用的盐,以及它们作为治疗剂,特别是作为KRAS G12D抑制剂的用途,其中通式(I)中的各取代基的定义与说明书中的定义相同。



1. 一种通式 (I) 所示的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



其中：

环A选自芳基、杂芳基或稠合环；

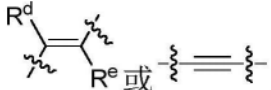
X_1 、 X_2 各自独立地选自N或 CR^a ，且 X_1 、 X_2 至少有一个选自N；

Y选自键、-O-或-NR^b；

R^b选自氢原子或烷基；

R^a各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、氰基、-C(O)R³或-C(O)NR⁴R⁵；其中所述的烷基或烷氧基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、烷基或烷氧基的取代基所取代；

R³、R⁴、R⁵各自独立地选自氢原子或烷基；

L选自键、 C_1 - C_3 亚烷基、其中所述的亚烷基任选进一步被一个或多个

选自卤素、羟基、氰基、氨基、烷基或烷氧基的取代基所取代；且其中所述的亚烷基中的一个或多个亚甲基任选被一个或多个O、C(O)或NR^c所替代；

R^c选自氢原子或烷基；

R^d、R^e各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基或氰基；

R¹选自-L¹-环烷基、-L¹-杂环基、-L¹-芳基、-L¹-杂芳基或-L¹-稠合环；其中所述的环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、卤代烷基、羟烷基、苄基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、-OR⁶、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-NHC(O)R⁶、-NHC(O)OR⁶、-NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷R⁸、-CH₂NHC(O)OR⁶、-CH₂NR⁷R⁸或-S(O)_rR⁶的取代基所取代；

L¹各自独立地选自键或 C_1 - C_6 亚烷基，其中所述的亚烷基任选进一步被一个或多个R^A所取代；

R^A各自独立地选自氢原子、卤素、羟基或羟甲基；

或者，连接于同一碳原子的两个R^A，与所连接的碳原子一起形成一个环烷基；优选为环丙基；

R²相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、卤素、硝基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁶、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-NHC(O)R⁶、-NHC(O)OR⁶、-NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷R⁸、-CH₂NHC(O)OR⁶、-CH₂NR⁷R⁸或-S(O)_rR⁶；其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、-OR⁶、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-NHC(O)R⁶、-NHC(O)OR⁶、-NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷R⁸、-CH₂NHC(O)

OR^6 、 $-CH_2NR^7R^8$ 或 $-S(O)_rR^6$ 的取代基所取代；

或者，两个 R^2 与其所连接的同一个碳原子共同形成一个 $C(=O)$ ；

R^6 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $=O$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 或 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 的取代基所取代；

R^7 和 R^8 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $=O$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 或 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 的取代基所取代；

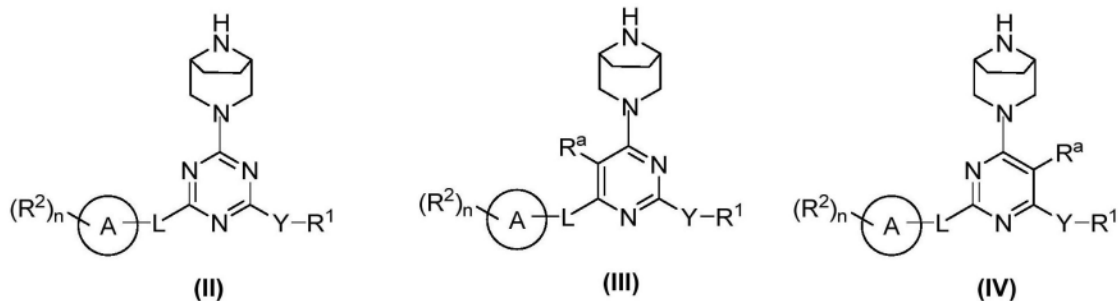
或者， R^7 和 R^8 与它们相连接的原子一起形成一个4~8元杂环基，其中4~8元杂环基内含有一个或多个 N 、 O 或 $S(O)_r$ ，并且所述的4~8元杂环基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $=O$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 或 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 的取代基所取代；

R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自氢原子、烷基、氨基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

n 选自0、1、2、3或4；

r 为0、1或2。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为通式(II)、(III)或(IV)所示的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



其中： R^a 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、 $-C(O)R^3$ 或 $-C(O)NR^4R^5$ ；

R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地选自氢原子或甲基；

环A、Y、L、 R^1 、 R^2 和 n 的定义如权利要求1中所述。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中Y为 $-O-$ 。

4. 根据权利要求1~3任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：

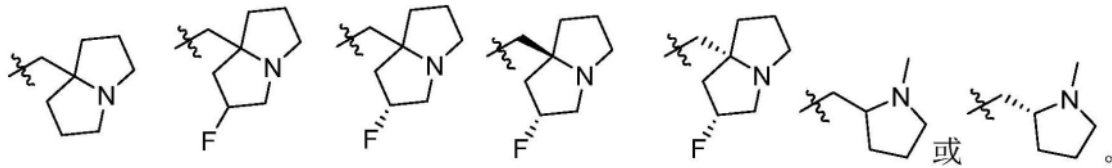
R^1 选自 $-L^1-$ 杂环基；其中所述的杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、烷氧基或 $=O$ 的取代基所取代；其中所述的卤素优选为氟；

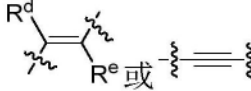
L^1 选自键或 C_1-C_3 亚烷基。

5. 根据权利要求4所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中 L^1

为亚甲基。

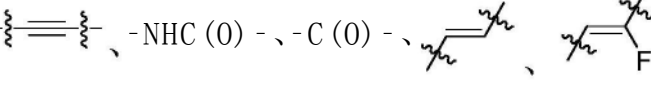
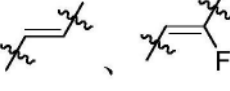
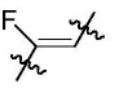
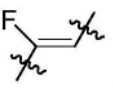
6. 根据权利要求4或5所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,其中R¹选自以下基团:



7. 根据权利要求1或2所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,其中L选自键、C₁-C₃亚烷基、 其中所述的亚烷基中的一个或多个亚甲基任选被一个或多个O、C(O)或NR^c所替代;

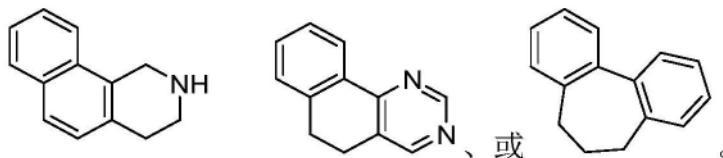
R^c为氢原子;

R^d、R^e各自独立地选自氢原子或卤素。

8. 根据权利要求7所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,其中L选自键、-CH₂O-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂O-、、-NHC(O)-、-C(O)-、、 或 。

9. 根据权利要求1-8任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,其中环A选自:

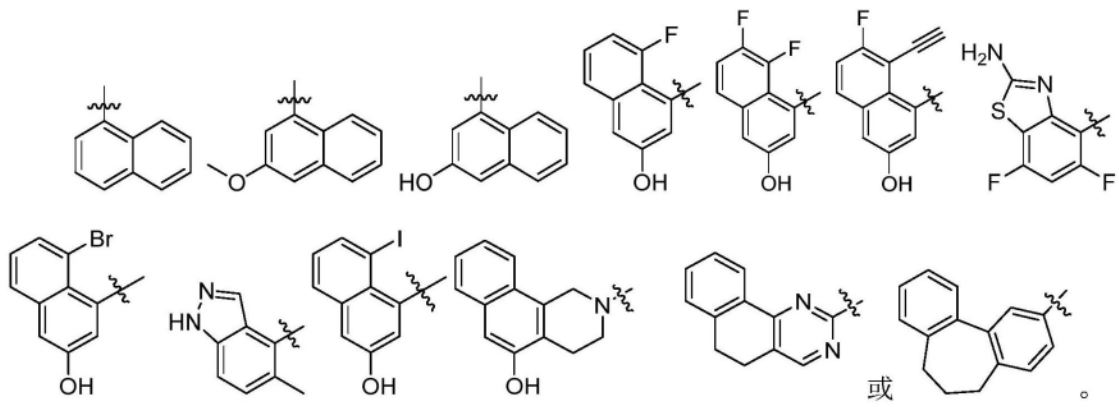
苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、吲唑基、苯并噻唑基、四氢化萘基、



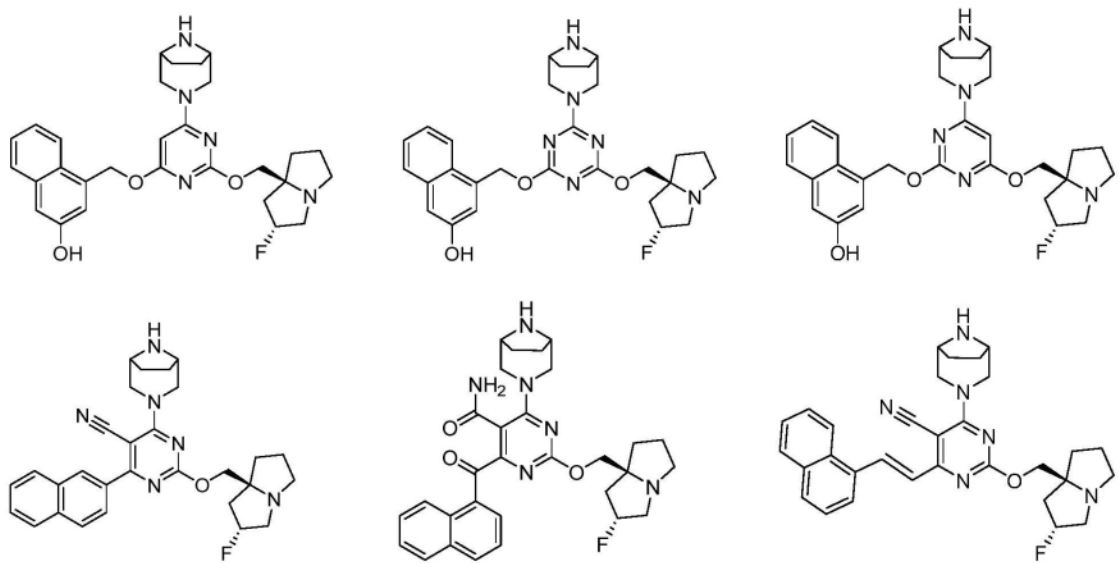
10. 根据权利要求1~9任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,其中:R²相同或不同,各自独立地选自氢原子、烷基、卤素、烷氧基、炔基、羟基、氨基、羟烷基、卤代烷基或卤代烷氧基;R²优选为氢原子、甲基、甲氧基、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、羟甲基或乙炔基。

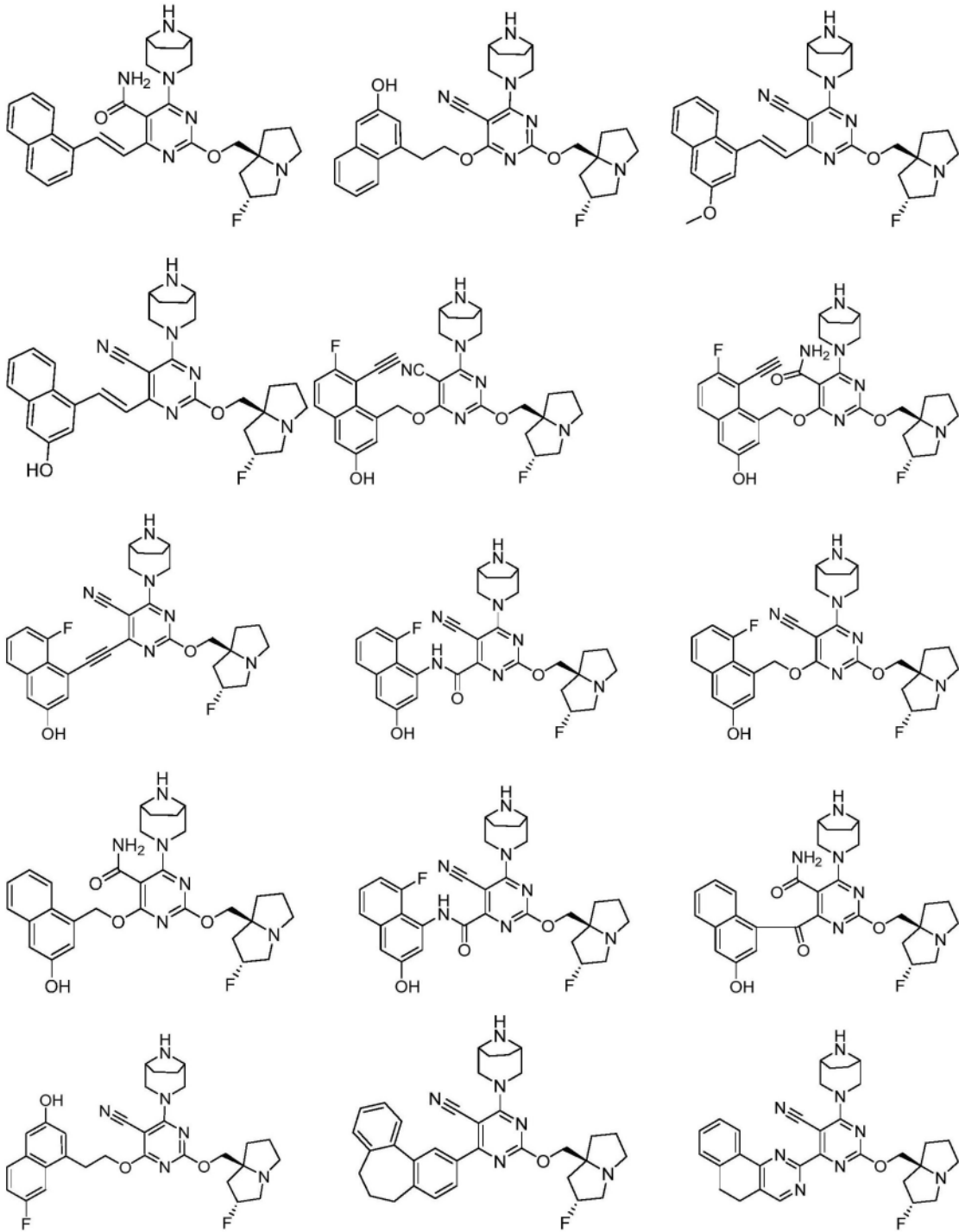
11. 根据权利要求9或10所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,其中:

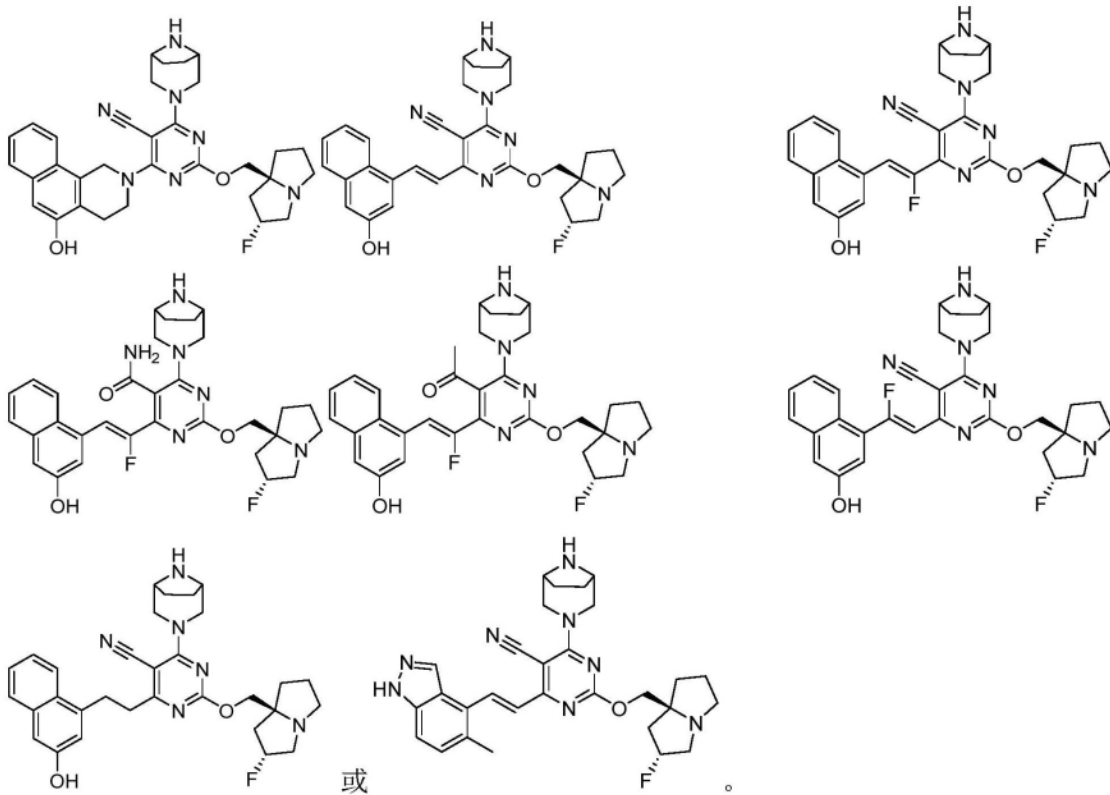




12. 根据权利要求1~11中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,其中所述的化合物为:







13. 一种药物组合物,所述的药物组合物含有有效剂量的根据权利要求1~12中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,及可药用的载体、赋形剂或它们的组合。

14. 根据权利要求1~12中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,或根据权利要求13所述的药物组合物在制备KRAS G12D抑制剂中的用途。

15. 根据权利要求1~12中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,或根据权利要求13所述的药物组合物在制备用于治疗由KRAS G12D突变介导的疾病的药物中的用途,其中所述的由KRAS G12D突变介导的疾病优选自癌症,其中所述的癌症优选自心脏粘液瘤、肺癌、胃癌、大肠肿瘤、直肠癌、胰腺癌、前列腺癌、膀胱癌、肝细胞癌、胆管癌、软骨肉瘤、多发性骨髓瘤、子宫癌、宫颈癌、精原细胞瘤、恶性黑色素瘤、皮肤鳞状细胞癌、肾上腺成神经细胞瘤、骨髓性白血病、急性淋巴细胞白血病或胶质母细胞瘤,更优选为胰腺癌、大肠肿瘤、直肠癌和肺癌。

16. 根据权利要求1~12中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,或根据权利要求13所述的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述的癌症优选自心脏粘液瘤、肺癌、胃癌、大肠肿瘤、直肠癌、胰腺癌、前列腺癌、膀胱癌、肝细胞癌、胆管癌、软骨肉瘤、多发性骨髓瘤、子宫癌、宫颈癌、精原细胞瘤、恶性黑色素瘤、皮肤鳞状细胞癌、肾上腺成神经细胞瘤、骨髓性白血病、急性淋巴细胞白血病或胶质母细胞瘤,更优选为胰腺癌、大肠肿瘤、直肠癌和肺癌。

17. 根据权利要求15或16所述的用途,其中所述的肺癌选自非小细胞肺癌或小细胞肺癌。

杂环类衍生物、其制备方法及其医药上的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一种杂环类衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂特别是作为KRAS GTP酶抑制剂的用途。

背景技术

[0002] RAS代表一组紧密相关的单体球状蛋白质(21kDa分子量),其具有189个氨基酸且与质膜相连并且结合GDP或GTP。在正常发育或生理条件下,RAS接收生长因子和各种其它细胞外信号而被激活,负责调节细胞生长、存活、迁移和分化等功能。RAS起分子开关作用,RAS蛋白的开/关状态通过核苷酸结合确定,活性信号传导构象结合GTP,非活性构象结合GDP。当RAS包含结合的GDP时,其处于休眠或静止或关闭状态,并且是“非活化的”。当细胞暴露于某些生长促进刺激物进行响应时,RAS被诱导将结合的GDP转换为GTP。随着GTP被结合,RAS是“开启的”,并且能够与其它蛋白相互作用且活化其它蛋白(其“下游靶标”)。RAS蛋白本身具有极低的将GTP水解回到GDP并由此将自身变为关闭状态的固有能力和能力。将RAS转换为关闭需要称作GTP酶激活蛋白(GAPs)的外源性蛋白,其与RAS相互作用并且能大大促进GTP向GDP的转化。任何在RAS中的影响其与GAP相互作用或将GTP转化回到GDP的能力的突变,将会导致所述蛋白的延长的活化,并且因此产生到细胞的延长的信号,该信号告知其继续生长和分裂。因此这些信号会使得细胞生长和分裂,过度活化的RAS信号转导可能最终导致癌症。

[0003] 在结构上,RAS蛋白包含负责RAS的酶促活性----鸟嘌呤核苷酸结合和水解(GTP酶反应)的G结构域。其还包括含称为CAAX盒的C端延伸区,其可被转译后修饰并且使该蛋白靶向膜。G结构域在尺寸上大约为21-25kDa并含有磷酸结合环(P-环)。P-环表示蛋白中结合核苷酸的囊袋,并且这是具有保守氨基酸残基的结构域的刚性部分,所述保守氨基酸残基为核苷酸结合和水解所必需的(甘氨酸12、苏氨酸26和赖氨酸16)。G结构域还含有所谓的开关I区(残基30-40)和开关II区(残基60-76),其均为蛋白的动态部分,由于该动态部分在静止和负载状态之间进行转换的能力而常常被表示为“弹簧加载”机制。主要相互作用为由苏氨酸-35和甘氨酸-60与GTP的 γ -磷酸所形成的氢键,其使开关I区和开关II区分别维持它们的活性构象。在水解GTP和释放磷酸盐之后,此两者松弛成无活性的GDP构象。

[0004] 在RAS家族成员中,致癌突变最常见于KRAS(85%),而NRAS(12%)和HRAS(3%)则较为少见。KRAS突变在美国三大致命癌症类型中普遍存在:胰腺癌(95%)、结肠直肠癌(45%)和肺癌(25%),在包括多发性骨髓瘤、子宫癌、胆管癌、胃癌、膀胱癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、横纹肌肉瘤、皮肤鳞状细胞癌、宫颈癌、睾丸生殖细胞癌等在内的其他癌症类型中也发现KRAS突变,而在乳腺癌、卵巢癌和脑癌中很少发现(<2%)。在非小细胞肺癌(NSCLC)中,KRAS G12C是最常见的突变,占有KRAS突变的近一半,其次是G12V和G12D。在非小细胞肺癌中,特定等位基因突变频率的增加多来自经典的由吸烟诱导的典型突变(G:C至T:A置换),从而导致了KRAS G12C(GGT至TGT)和G12V(GGT至GTT)突变。

[0005] 大型基因组研究表明,肺癌KRAS突变,包括G12C,与NSCLC中其它已知的驱动致癌突变相互排斥,包括EGFR、ALK、ROS1、RET和BRAF,表明KRAS突变在肺癌中的独特性。而同

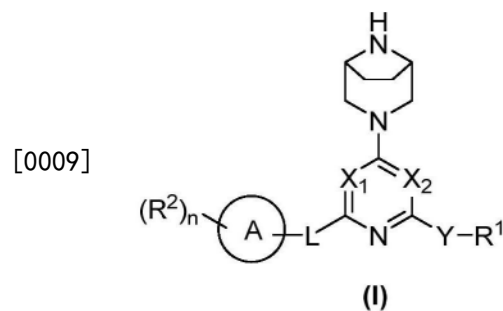
时, KRAS突变经常与某些共突变同时发生, 例如STK11、KEAP1和TP53, 它们与突变的RAS合作将细胞转化为高度恶性和侵袭性的肿瘤细胞。

[0006] 三种RAS癌基因构成了人类癌症中突变最频繁的基因家族。令人失望的是, 尽管经过三十多年的研究努力, 临床上仍然没有有效的抗RAS疗法, 使用小分子靶向该基因是项挑战。因此, 本领域迫切需要用于靶向RAS (例如, KRAS, HRAS和/或NRAS) 的小分子并且利用其治疗多种疾病, 例如癌症。

[0007] 目前, 国内外对于KRAS G12D抑制剂的临床开发竞争激烈, 其中Mirati Therapeutics Inc公司研发的KRAS G12D抑制剂MRTX-1133已经进入临床前阶段, 用于治疗大肠肿瘤、非小细胞肺癌和胰腺癌等疾病。目前公开为数不多的KRAS G12D抑制剂专利申请, 其中包括Mirati Therapeutics Inc公司的W02021041671。虽然KRAS G12D抑制剂的研究和应用已取得一定的进展, 但是提高的空间仍然巨大, 仍有必要继续研究和开发新的KRAS G12D抑制剂。

发明内容

[0008] 本发明提供一种通式 (I) 所示的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐:



[0010] 其中:

[0011] 环A选自芳基、杂芳基或稠合环;

[0012] X_1 、 X_2 各自独立地选自N或 CR^a , 且 X_1 、 X_2 至少有一个选自N;

[0013] Y选自键、-O-或- NR^b ;

[0014] R^b 选自氢原子或烷基;

[0015] R^a 各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、氰基、-C(O) R^3 或-C(O) NR^4R^5 ; 其中所述的烷基或烷氧基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、烷基或烷氧基的取代基所取代;

[0016] R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地选自氢原子或烷基;

[0017] L选自键、 C_1 - C_3 亚烷基、 或 ; 其中所述的亚烷基任选进一步被一个

或多个选自卤素、羟基、氰基、氨基、烷基或烷氧基的取代基所取代; 且其中所述的亚烷基中的一个或多个亚甲基任选被一个或多个O、C(O)或 NR^c 所替代;

[0018] R^c 选自氢原子或烷基;

[0019] R^d 、 R^e 各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基或氰基;

[0020] R^1 选自- L^1 -环烷基、- L^1 -杂环基、- L^1 -芳基、- L^1 -杂芳基或- L^1 -稠合环; 其中所述的

环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环任选进一步被一个或多个选自自烷基、卤素、卤代烷基、羟烷基、苄基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、-OR⁶、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-NHC(O)R⁶、-NHC(O)OR⁶、-NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷R⁸、-CH₂NHC(O)OR⁶、-CH₂NR⁷R⁸或-S(O)_rR⁶的取代基所取代；

[0021] L¹各自独立地选自键或C₁-C₆亚烷基,其中所述的亚烷基任选进一步被一个或多个R^A所取代；

[0022] R^A各自独立地选自氢原子、卤素、羟基或羟甲基；

[0023] 或者,连接于同一碳原子的两个R^A,与所连接的碳原子一起形成一个环烷基;优选为环丙基；

[0024] R²相同或不同,各自独立地选自氢原子、烷基、卤素、硝基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁶、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-NHC(O)R⁶、-NHC(O)OR⁶、-NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷R⁸、-CH₂NHC(O)OR⁶、-CH₂NR⁷R⁸或-S(O)_rR⁶;其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、-OR⁶、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-NHC(O)R⁶、-NHC(O)OR⁶、-NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷R⁸、-CH₂NHC(O)OR⁶、-CH₂NR⁷R⁸或-S(O)_rR⁶的取代基所取代；

[0025] 或者,两个R²与其所连接的同一个碳原子共同形成一个C(=O)；

[0026] R⁶各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-OC(O)R⁹、-NR¹⁰R¹¹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹或-NR¹⁰C(O)R¹¹的取代基所取代；

[0027] R⁷和R⁸各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-OC(O)R⁹、-NR¹⁰R¹¹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹或-NR¹⁰C(O)R¹¹的取代基所取代；

[0028] 或者,R⁷和R⁸与它们相连接的原子一起形成一个4~8元杂环基,其中4~8元杂环基内含有一个或多个N、O或S(O)_r,并且所述的4~8元杂环基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-OC(O)R⁹、-NR¹⁰R¹¹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹或-NR¹⁰C(O)R¹¹的取代基所取代；

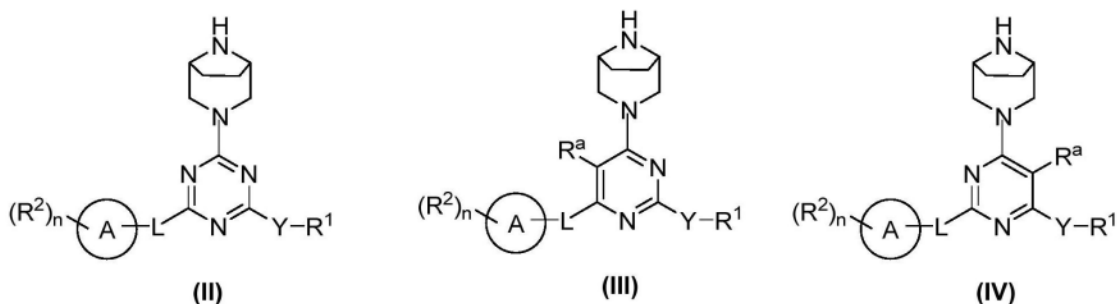
[0029] R⁹、R¹⁰和R¹¹各自独立地选自氢原子、烷基、氨基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

[0030] n选自0、1、2、3或4；

[0031] r为0、1或2。

[0032] 本发明的优选方案,一种通式(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,其为通式(II)、(III)或(IV)所示的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：

[0033]



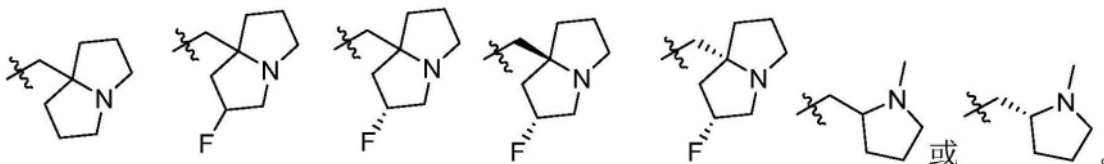
[0034] 其中:

[0035] R^a 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、 $-C(O)R^3$ 或 $-C(O)NR^4R^5$;[0036] R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地选自氢原子或甲基;[0037] 环A、Y、L、 R^1 、 R^2 和n的定义如通式(I)中所述。[0038] 本发明的优选方案,一种通式(I)、(II)、(III)或(IV)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,其中Y为 $-O-$;

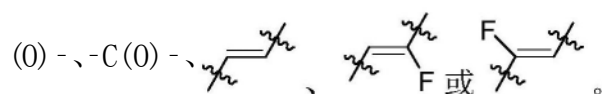
[0039] 本发明的优选方案,一种通式(I)、(II)、(III)或(IV)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,其中:

[0040] R^1 选自 $-L^1-$ 杂环基;其中所述的杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、烷氧基或=O的取代基所取代;其中所述的卤素优选为氟;[0041] L^1 选自键或 C_1-C_3 亚烷基。[0042] 本发明的优选方案,一种通式(I)、(II)、(III)或(IV)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,其中 L^1 为亚甲基。[0043] 本发明的优选方案,一种通式(I)、(II)、(III)或(IV)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,其中 R^1 选自以下基团:

[0044]

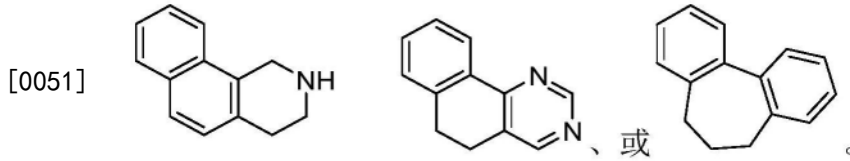


[0045] 本发明的优选方案,一种通式(I)、(II)、(III)或(IV)所述的化合物或其立体异构

体、互变异构体或其可药用的盐,其中L选自键、 C_1-C_3 亚烷基、 $\begin{matrix} R^d \\ | \\ C=C \\ | \\ R^e \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} \diagup \\ \equiv \\ \diagdown \end{matrix}$; 其中所述的亚烷基中的一个或多个亚甲基任选被一个或多个O、C(O)或 NR^c 所替代;[0046] R^c 为氢原子;[0047] R^d 、 R^e 各自独立地选自氢原子或卤素;[0048] 本发明的优选方案,一种通式(I)、(II)、(III)或(IV)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,其中L选自键、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $\begin{matrix} \diagup \\ \equiv \\ \diagdown \end{matrix}$ 、 $-NHC$ 

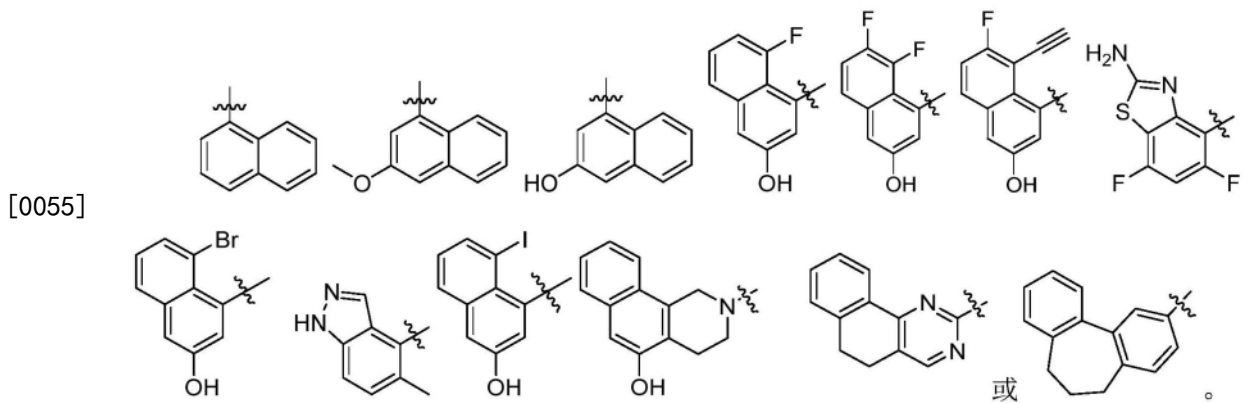
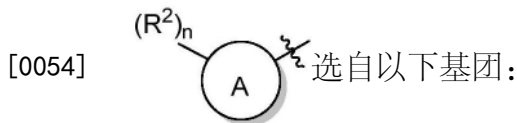
[0049] 本发明的优选方案,一种通式(I)、(II)、(III)或(IV)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,其中环A选自:

[0050] 苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、呋唑基、苯并噻唑基、四氢化萘基、



[0052] 本发明的优选方案,一种通式(I)、(II)、(III)或(IV)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,其中: R^2 相同或不同,各自独立地选自氢原子、烷基、卤素、烷氧基、炔基、羟基、氨基、羟烷基、卤代烷基或卤代烷氧基; R^2 优选为氢原子、甲基、甲氧基、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、羟甲基或乙炔基。

[0053] 本发明的优选方案,一种通式(I)、(II)、(III)或(IV)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐,其中:

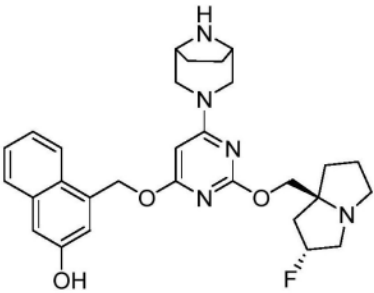
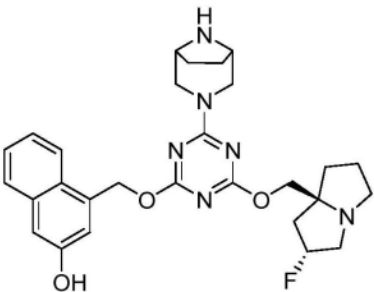
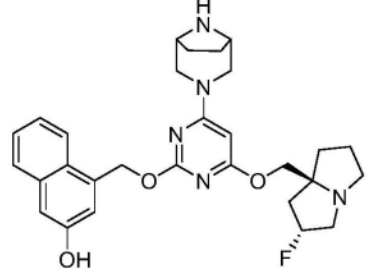
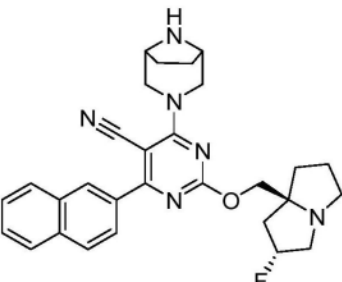


[0056] 本发明的典型化合物包括,但不限于:

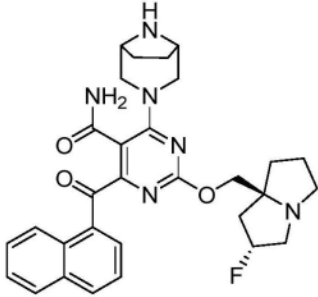
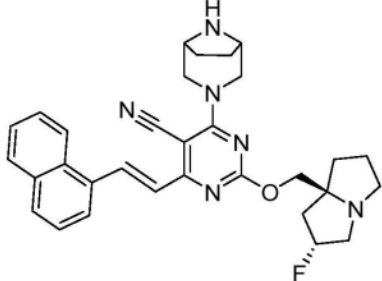
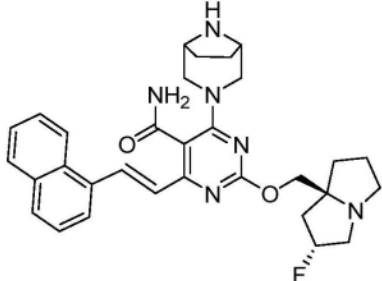
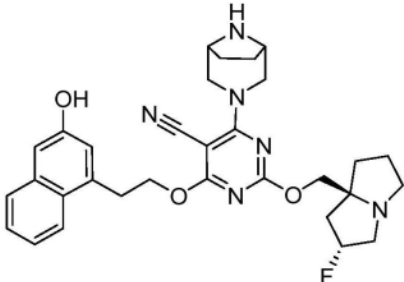
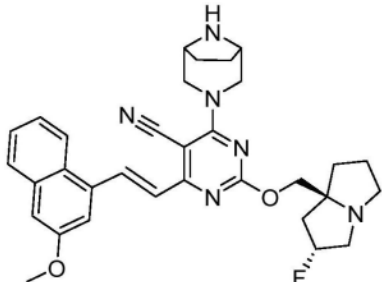
[0057]

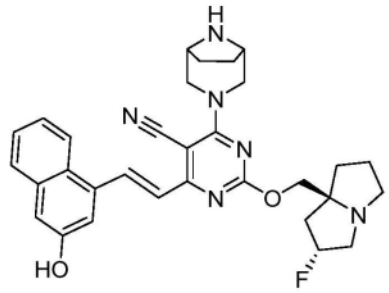
化合物	结构	命名
-----	----	----

[0058]

编号		
1		4-(((6-(((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)萘-2-醇
2		4-(((4-(((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)甲基)萘-2-醇
3		4-(((4-(((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)萘-2-醇
4		4-(((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(萘-2-基)嘧啶-5-甲腈

[0059]

5		4-(1-萘甲酰基)-6-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)嘧啶-5-甲酰胺
6		4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((E)-2-(萘-1-基)乙烯基)嘧啶-5-甲腈
7		4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((E)-2-(萘-1-基)乙烯基)嘧啶-5-甲酰胺
8		4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(2-(3-羟基萘-1-基)乙氧基)嘧啶-5-甲腈
9		4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((E)-2-(3-甲氧基萘-1-基)乙烯基)嘧啶-5-甲腈

[0060] 10		4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((E)-2-(3-羟基苯基)乙烯基)嘧啶-5-甲腈
-----------	---	---

[0061] 或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐。

[0062] 注：如果在画出的结构和给出的该结构的名称之间有差异，则画出的结构将给予更大的权重。

[0063] 在另一方面，本发明提供一种药物组合物，所述的药物组合物含有有效剂量的通式(I)、(II)或(III)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，及可药用的载体、赋形剂或它们的组合。

[0064] 在另一方面，本发明提供一种抑制KRAS G12D酶方法，其中所述的方法包括，给予病人一种药物组合物，所述的药物组合物含有有效剂量的通式(I)、(II)、(III)或(IV)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，及可药用的载体、赋形剂或它们的组合。

[0065] 本发明还提供了一种通式(I)、(II)、(III)或(IV)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，或其药物组合物在制备治疗由KRAS G12D突变介导的疾病的药物中的用途，其中所述的由KRAS G12D突变介导的疾病选自癌症，其中所述的癌症选自心脏粘液瘤、肺癌、胃癌、大肠肿瘤、直肠癌、胰腺癌、前列腺癌、膀胱癌、肝细胞癌、胆管癌、软骨肉瘤、多发性骨髓瘤、子宫癌、宫颈癌、精原细胞瘤、恶性黑色素瘤、皮肤鳞状细胞癌、肾上腺成神经细胞瘤、骨髓性白血病、急性淋巴细胞白血病或胶质母细胞瘤，优选为胰腺癌、大肠肿瘤、直肠癌和肺癌；其中所述的肺癌选自非小细胞肺癌或小细胞肺癌。

[0066] 在另一方面，本发明提供一种通式(I)、(II)、(III)或(IV)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，或其药物组合物在制备KRAS G12D抑制剂中的用途。

[0067] 本发明的另一方面涉及一种预防和/或治疗KRAS G12D突变介导的疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的通式(I)、(II)、(III)或(IV)所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式或其可药用盐或包含其的药物组合物。

[0068] 本发明还提供了一种通式(I)、(II)、(III)或(IV)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，或其药物组合物在制备治疗癌症的药物中的用途，其中所述的癌症选自心脏粘液瘤、肺癌、胃癌、大肠肿瘤、直肠癌、胰腺癌、前列腺癌、膀胱癌、肝细胞癌、胆管癌、软骨肉瘤、多发性骨髓瘤、子宫癌、宫颈癌、精原细胞瘤、恶性黑色素瘤、皮肤鳞状细胞癌、肾上腺成神经细胞瘤、骨髓性白血病、急性淋巴细胞白血病或胶质母细胞瘤，优选为胰腺癌、大肠肿瘤、直肠癌和肺癌；其中所述的肺癌优选为非小细胞肺癌。

[0069] 本发明的药物制剂可以经局部、口服、经皮、经直肠、经阴道、非经肠、鼻内、肺内、眼内、静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、皮内、腹膜内、皮下、角质层下或者通过吸入进行给药。含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油

混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，或糖浆剂或酞剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。

[0070] 本发明的制剂适合以单位计量的形式存在，并且所述制剂可借由在制药技术中所众所周知的任何方法进行制备。能够通过载体物质进行组合，从而产生单一剂型的活性成分的量可以依据所治疗的宿主及特定给药模式而变化。能够通过载体物质进行组合从而产生单一剂型的活性成分的量通常指的是能够产生治疗效果的化合物的量。

[0071] 用于本发明化合物的局部或者透皮给药的剂型可包括粉末、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液、贴片及吸入剂。活性化合物可在无菌条件下与药学上可接受的载剂进行混合，并且其可与可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或者推进剂进行混合。

[0072] 当本发明的化合物以药物的形式对人类及动物进行给药时，所述化合物可进行单独提供或者以药物组合物的形式提供，所述药物组合物含有与药学上可接受的载剂进行组合的活性成分，例如0.1%至99.5%（更优选地，0.5%至90%）的活性成分。

[0073] 药学上可接受的载剂的实例包括但不限于：(1) 糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2) 淀粉，例如玉米淀粉及马铃薯淀粉；(3) 纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素及乙酸纤维素；(4) 粉末状黄蓍胶；(5) 麦芽；(6) 明胶；(7) 滑石；(8) 赋形剂，例如可可脂及栓剂蜡；(9) 油，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油及大豆油；(10) 二醇，例如丙二醇；(11) 多元醇，例如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；(12) 酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13) 琼脂；(14) 缓冲剂，例如氢氧化镁及氢氧化铝；(15) 海藻酸；(16) 无热原水；(17) 等渗盐水；(18) 林格氏溶液 (Ringer's solution)；(19) 乙醇；(20) 磷酸盐缓冲溶液；(21) 环糊精，例如连接于纳米粒子的靶向配体，例如Accurins™；及(22) 用于药物制剂中的其它无毒兼容物质，例如聚合物基组合物。

[0074] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括但不限于：(1) 水溶性抗氧化剂，例如抗坏血酸、半胱胺酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠及其类似物；(2) 油溶性抗氧化剂，例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚 (BHA)、丁基化羟基甲苯 (BHT)、卵磷脂、五倍子酸丙酯、 α -生育酚及其类似物；及(3) 金属螯合剂，例如柠檬酸、乙二胺四乙酸 (EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其类似物。固体剂型（例如胶囊、锭剂丸剂、糖衣锭、粉末、颗粒剂及其类似物）可包括一种或者多种药学上可接受的载剂，例如柠檬酸钠或者磷酸二钙，和/或以下任意其中之一：(1) 填充剂或增量剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或者硅酸；(2) 黏合剂，例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖和/或阿拉伯胶；(3) 保湿剂，例如甘油；(4) 崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐及碳酸钠；(5) 溶解阻滞剂，例如石蜡；(6) 吸收加速剂，例如四级铵化合物；(7) 湿润剂，例如十六醇及甘油单硬脂酸酯；(8) 吸收剂，例如高岭土及膨润土；(9) 润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物；和(10) 着色剂。液体剂型可包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆及酞剂。除活性成分之外，液体剂型可含有通常用于本技术领域中的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂；增溶剂及乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油（特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油、及芝麻油）、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇以及脱水山梨醇的脂肪酸酯、及其混合物。

[0075] 除活性化合物之外，悬浮液也可含有悬浮剂，例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧化乙烯

山梨糖醇及脱水山梨醇酯、微晶纤维素、氢氧化铝氧化物、膨润土、琼脂及黄蓍胶及其混合物。

[0076] 除活性化合物之外,软膏剂、糊剂、乳膏剂以及凝胶剂也可含有赋形剂,例如动物脂肪及植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、聚硅氧、膨润土、硅酸、滑石及氧化锌或者其混合物。

[0077] 除活性化合物之外,粉末及喷雾剂也可以含有赋形剂,例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙及聚酰胺粉末或者上述这些物质的混合物。所述喷雾剂可以含有其它的常用推进剂,例如氯氟烃、以及挥发性的未被取代的烃,例如丁烷及丙烷。

[0078] 发明的详细说明

[0079] 除非有相反陈述,否则本发明在说明书和权利要求书中所使用的部分术语定义如下:

[0080] “键”是指标示的取代基不存在,该取代基的两端部分直接连接成键。

[0081] “烷基”当作一基团或一基团的一部分时是指包括 C_1-C_{20} 直链或者带有支链的脂肪烃基团。优选为 C_1-C_{10} 烷基,更优选为 C_1-C_6 烷基。烷基基团的实施例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代或未取代的。

[0082] “亚烷基”指饱和 C_1-C_{20} 直链或者带有支链的脂肪烃基团,其具有2个从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基,优选为 C_1-C_{10} 亚烷基,更优选为 C_1-C_6 亚烷基。亚烷基基团的实施例包括但不限于亚甲基、1,1-亚乙基、1,2-亚乙基、1,1-亚丙基、1,2-亚丙基、1,3-亚丙基、1,4-亚丁基等。亚烷基可以是取代或未取代的。

[0083] “烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基,代表性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-,2-或3-丁烯基等。烯基可以是任选取代的或未取代的。

[0084] “炔基”是指含有一个碳碳三键的脂肪烃基团,可为直链也可以带有支链。优选选择的是 C_2-C_{10} 的炔基,更优选 C_2-C_6 炔基,最优选 C_2-C_4 炔基。炔基基团的实施例包括,但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-,2-或3-丁炔基等。炔基可以是取代或未取代的。

[0085] “环烷基”是指饱和或部分饱和的单环、稠环、桥环和螺环的碳环。优选为 C_3-C_{12} 环烷基,更优选为 C_3-C_8 环烷基,最优选为 C_3-C_6 环烷基。单环环烷基的实施例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等,优选环丙基、环己烯基。环烷基可以是任选取代的或未取代的。

[0086] “螺环烷基”指5至18元,两个或两个以上环状结构,且单环之间彼此共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,环内含有1个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺、双螺或多螺环烷基,优选为单螺和双螺环烷基,优选为4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元。“螺环烷基”的非限制性实施例包括但不限于:螺[4.5]癸基、螺[4.4]壬基、螺[3.5]壬基、螺[2.4]庚基。

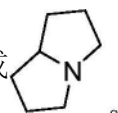
[0087] “稠环烷基”指5至18元,含有两个或两个以上环状结构彼此共用一对碳原子的全碳多环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统,优选为6至12元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基,优选为双环或三环,更优选为5元/5元或5元/6元双环烷基。“稠环烷基”的非限制性实施例包括但不限于:二环[3.1.0]己基、二环[3.2.0]庚-1-烯基、二环[3.2.0]庚基、十氢化萘基或十四氢菲基。

[0088] “桥环烷基”指5至18元,含有两个或两个以上环状结构,彼此共用两个不直接相连接碳原子的全碳多环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统,优选为6至12元,更优选为7至10元。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基,优选为双环、三环或四环,更有选为双环或三环。“桥环烷基”的非限制性实施例包括但不限于:(1s,4s)-二环[2.2.1]庚基、二环[3.2.1]辛基、(1s,5s)-二环[3.3.1]壬基、二环[2.2.2]辛基、(1r,5r)-二环[3.3.2]癸基。

[0089] “杂环基”、“杂环”或“杂环的”在本申请中可交换使用,都是指非芳香性杂环基,其中一个或多个环原子选自氮、氧或S(O)_r(其中r选自0、1或2)的杂原子,包括单环、稠环、桥环和螺环。优选具有5至7元单环或7至10元双或三环,其可以包含1,2或3个选自氮、氧和/或硫中的原子。“杂环基”的实例包括但不限于吗啉基,氧杂环丁烷基,硫代吗啉基,四氢吡喃基,1,1-二氧代硫代吗啉基,哌啶基,2-氧代哌啶基,吡咯烷基,2-氧代吡咯烷基,哌嗪-2-酮,8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛基和哌嗪基。杂环基可以是取代或未取代的。

[0090] “螺杂环基”指5至18元,两个或两个以上环状结构,且单环之间彼此共用一个原子的多环基团,环内含有1个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统,其中一个或多个环原子选自氮、氧或S(O)_r(其中r选自0、1或2)的杂原子,其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基,优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。“螺杂环基”的非限制性实施例包括但不限于:1,7-二氧杂螺[4.5]癸基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、7-氧杂螺[3.5]壬基和5-氧杂螺[2.4]庚基。

[0091] “稠杂环基”指含有两个或两个以上环状结构彼此共用一对原子的多环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统,其中一个或多个环原子选自氮、氧或S(O)_r(其中r选自0、1或2)的杂原子,其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基,优选为双环或三环,更优选为5元/5元或5元/6元双环稠杂环基。“稠杂环基”的非限制性实施例包括但不限于:八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、八氢-1H-异吲哚基,3-氮杂二环[3.1.0]己基,八氢苯并[b][1,4]二噁英(dioxine)或

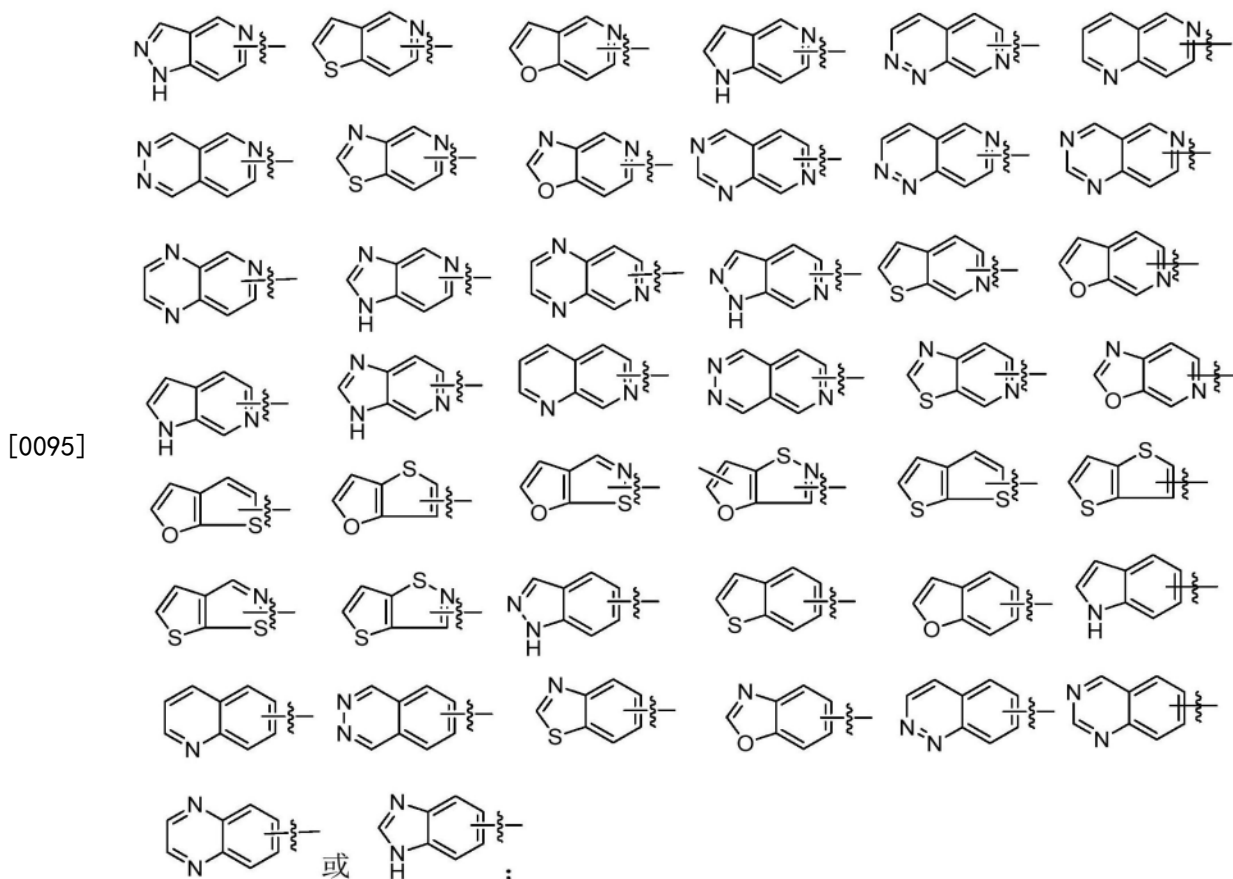


[0092] “桥杂环基”指5至14元,5至18元,含有两个或两个以上环状结构,彼此共用两个不直接相连接的原子的多环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统,其中一个或多个环原子选自氮、氧或S(O)_r(其中r选自0、1

或2)的杂原子,其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基,优选为双环、三环或四环,更有选为双环或三环。“桥杂环基”的非限制性实施例包括但不限于:2-氮杂二环[2.2.1]庚基,2-氮杂二环[2.2.2]辛基和2-氮杂二环[3.3.2]癸基。

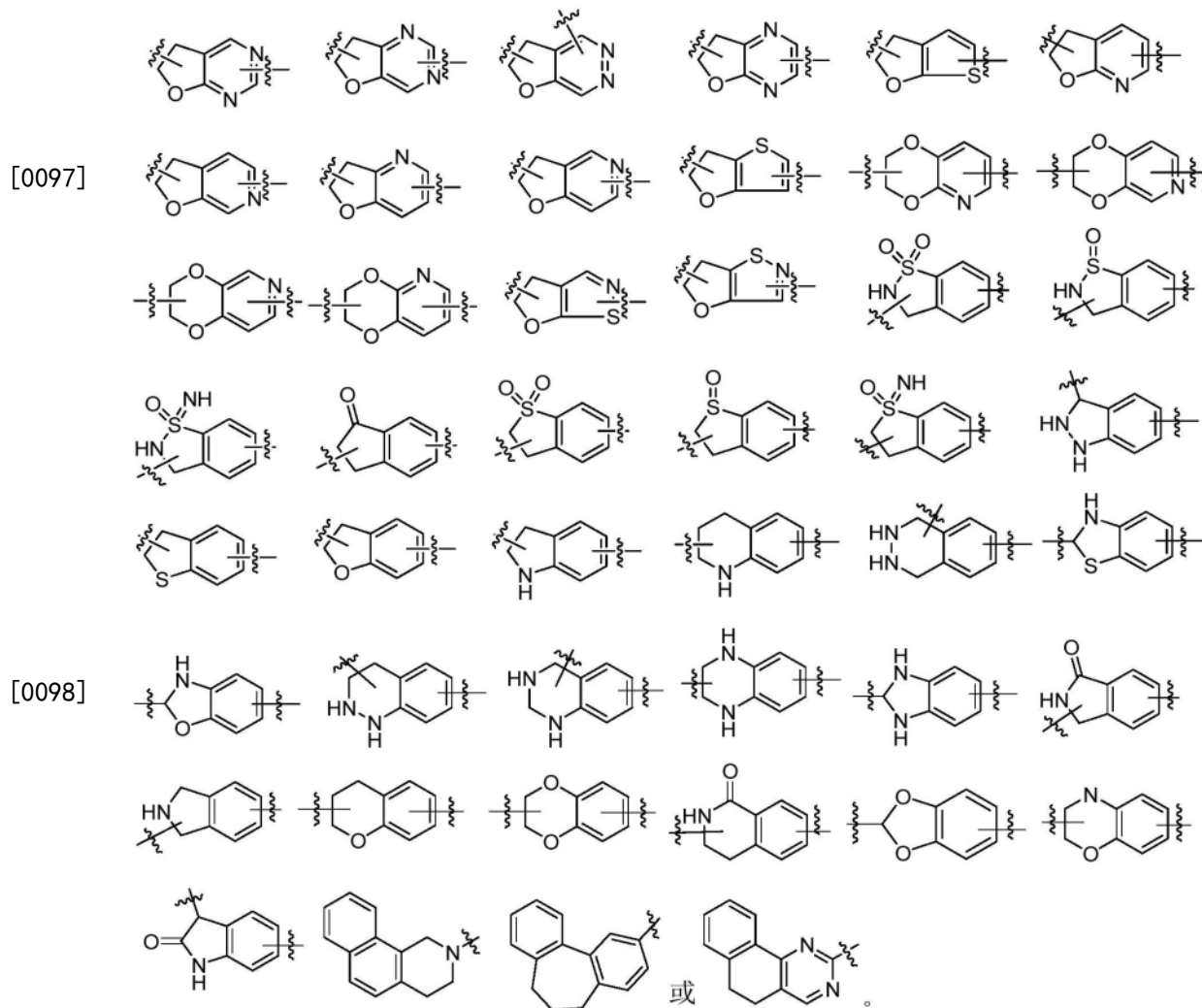
[0093] “芳基”是指含有一个或者两个环的碳环芳香系统,其中所述环可以以稠合的方式连接在一起。术语“芳基”包括单环或双环的芳基,比如苯基、萘基、四氢萘基的芳香基团。优选芳基为 C_6 - C_{10} 芳基,更优选芳基为苯基和萘基,最优选为萘基。芳基可以是取代或未取代的。

[0094] “杂芳基”是指芳香族5至6元单环或8至10元双环,其可以包含1至4个选自氮、氧和/或硫中的原子。优选为双环杂芳基,“杂芳基”的实施例包括但不限于呋喃基,吡啶基,2-氧代-1,2-二氢吡啶基,哒嗪基,嘧啶基,吡嗪基,噻吩基,异噻唑基,噻唑基,噻二唑基,咪唑基,吡咯基,吡唑基,三唑基,四氮唑基,噻唑基,异噻唑基,1,2,3-噻二唑基,苯并间二氧杂环戊烯基,苯并噻吩基、苯并咪唑基,吡啶基,异吡啶基,1,3-二氧代-异吡啶基,喹啉基,吡唑基,苯并异噻唑基,苯并噻唑基、苯并异噻唑基、



[0096] 杂芳基可以是取代或未取代的。“稠合环”是指两个或两个以上环状结构彼此共用一对原子的多环基团,其中至少一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统,同时,一个或多个环可以含有一个或多个双键,但至少一个环不具有完全共轭的 π 电子的芳香系统,其中环原子选自0个、一个或多个选自氮、氧或 $S(O)_r$ (其中 r 选自0、1或2)的杂原子,其余环原子为碳。稠合环优选包括双环或三环的稠合环,其中双环稠合环优选为芳基或杂芳基与单环杂环基或单环环烷基的稠合环。优选为7至14元,更优选为8至10元。“稠合环”的实施例包括但

不限于:



[0099] “烷氧基”是指(烷基-O-)的基团。其中,烷基见本文有关定义。 C_1 - C_6 的烷氧基为优选选择。其实例包括,但不限于:甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等。

[0100] “卤代烷基”是指烷基任选进一步被一个或多个卤素所取代的基团,其中烷基见本文有关定义。

[0101] “羟烷基”是指烷基任选进一步被一个或多个羟基所取代的基团,其中烷基见本文有关定义。

[0102] “氨基烷基”是指烷基任选进一步被一个或多个氨基所取代的基团,其中烷基见本文有关定义。

[0103] “羟甲基”指甲基任选进一步被一个或多个羟基所取代的基团。

[0104] “卤代烷氧基”是指(烷基-O-)的烷基任选进一步被一个或多个卤素所取代的基团,其中烷氧基见本文有关定义。

[0105] “羟基”指-OH基团。

[0106] “卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0107] “氨基”指-NH₂。

[0108] “氰基”指-CN。

- [0109] “硝基”指-NO₂。
- [0110] “苄基”指-CH₂-苯基。
- [0111] “羧基”指-C(O)OH。
- [0112] “羧酸酯基”指-C(O)O-烷基或-C(O)O-环烷基,其中烷基、环烷基的定义如上所述。
- [0113] “DMSO”指二甲基亚砷。
- [0114] “BOC”指叔丁氧基羰基。
- [0115] “Ts”指对甲苯磺酰基。
- [0116] “T3P”指丙基磷酸酐。
- [0117] “DPPA”指叠氮磷酸二苯酯。
- [0118] “DEA”指二乙胺。
- [0119] “X-PHOS Pd G2”氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)。
- [0120] “MOM”指甲氧基甲基。
- [0121] “TBS”指叔丁基二甲基甲硅烷基。
- [0122] “取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多5个,更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。
- [0123] 本说明书所述的“取代”或“取代的”,如无特别指出,均是指基团可被一个或多个选自以下的基团取代:烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基、羧酸酯基、=O、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-NHC(O)R⁶、-NHC(O)OR⁶、-NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷R⁸、-CH₂NHC(O)OR⁶、-CH₂NR⁷R⁸或-S(O)_rR⁶的取代基所取代;
- [0124] R⁶各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-OC(O)R⁹、-NR¹⁰R¹¹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹或-NR¹⁰C(O)R¹¹的取代基所取代;
- [0125] R⁷和R⁸各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-OC(O)R⁹、-NR¹⁰R¹¹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹或-NR¹⁰C(O)R¹¹的取代基所取代;
- [0126] 或者,R⁷和R⁸与它们相连接的原子一起形成一个4~8元杂环基,其中4~8元杂环基内含有一个或多个N、O或S(O)_r,并且所述的4~8元杂环基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-OC(O)R⁹、-NR¹⁰R¹¹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹或-NR¹⁰C(O)R¹¹的取代基所取代;
- [0127] R⁹、R¹⁰和R¹¹各自独立地选自氢原子、烷基、氨基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取

代;

[0128] r为0、1或2。

[0129] 本发明化合物可以含有不对称中心或手性中心,因此以不同的立体异构体形式存在。所预期的是,本发明化合物的所有立体异构体形式,包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体(atropisomer)和几何(构象)异构体及它们的混合物,如外消旋体混合物,均在本发明的范围内。

[0130] 除非另外指出,本发明描述的结构还包括此结构的所有异构体(如,非对映异构体、对映异构体和阻转异构体和几何(构象)异构体形式;例如,各不对称中心的R和S构型,(Z)和(E)双键异构体,以及(Z)和(E)构象异构体。因此本发明化合物的单个立体异构体以及对映体混合物、非对映异构体混合物和几何(构象)异构体混合物均在本发明范围内。

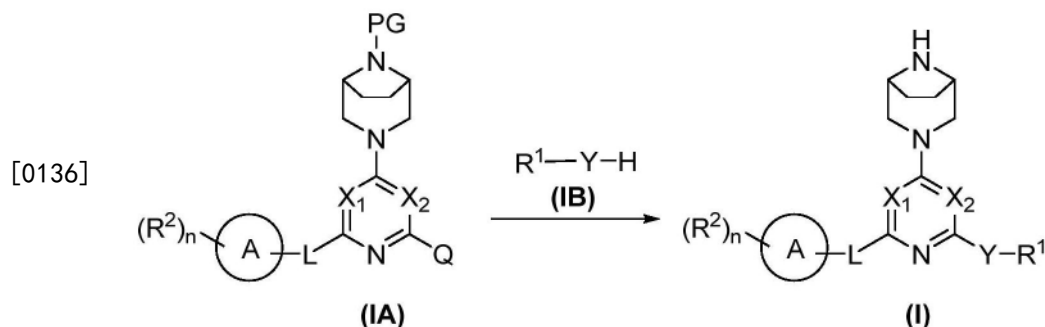
[0131] “可药用的盐”是指上述化合物能保持原有生物活性并且适合于医药用途的某些盐类。式(I)或(II)所表示的化合物的可药用的盐可以为金属盐、与合适的酸形成的胺盐。

[0132] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

[0133] 本发明化合物的合成方法

[0134] 为了完成本发明的目的,本发明采用如下技术方案:

[0135] 本发明通式(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:



[0137] 通式(IA)化合物和通式(IB)化合物在碱性条件下进行取代反应,进一步脱去保护基,得到通式(I)化合物;

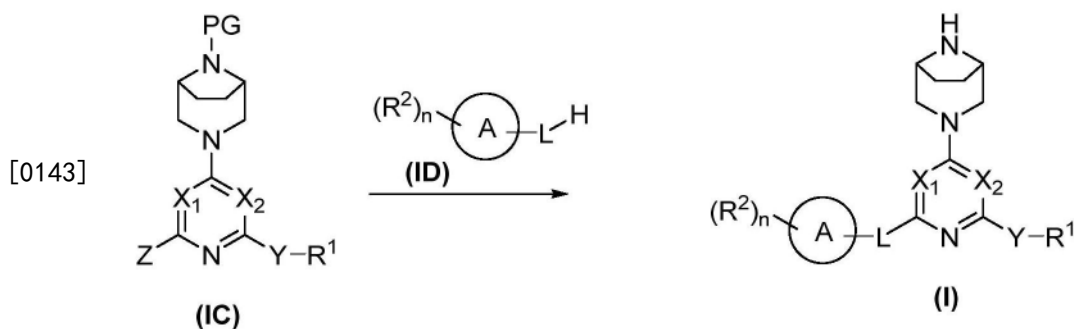
[0138] 其中:

[0139] Q为卤素或甲磺酰基,所述卤素优选为氯;

[0140] PG为保护基,优选为叔丁氧基羰基;

[0141] 环A、R¹、R²、L、X₁、X₂、Y和n的定义如通式(I)中所述。

[0142] 进一步,本发明通式(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:



[0144] 通式 (IC) 化合物和通式 (ID) 化合物在碱性条件下进行取代反应,进一步脱去保护基,得到通式 (I) 化合物;

[0145] 其中:

[0146] Z为卤素,优选为氯;

[0147] PG为保护基,优选为叔丁氧基羰基;

[0148] 环A、 R^1 、 R^2 、L、 X_1 、 X_2 、Y和n的定义如通式 (I) 中所述。

具体实施方式

[0149] 以下结合实施例用于进一步描述本发明,但这些实施例并非限制着本发明的范围。

[0150] 实施例

[0151] 实施例给出了式 (I) 所表示的代表性化合物的制备及相关结构鉴定数据。必须说明,下述实施例是用于说明本发明而不是对本发明的限制。 ^1H NMR图谱是用Bruker仪器(400MHz)测定而得,化学位移用ppm表示。使用四甲基硅烷内标(0.00ppm)。 ^1H NMR的表示方法:s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,m=多重峰,br=变宽的,dd=双重峰的双重峰,dt=三重峰的双重峰。若提供偶合常数时,其单位为Hz。

[0152] 质谱是用LC/MS仪测定得到,离子化方式可为ESI或APCI。

[0153] 薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板,薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是0.15mm~0.2mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm~0.5mm。

[0154] 柱层析一般使用烟台黄海硅胶200~300目硅胶为载体。

[0155] 在下列实例中,除非另有指明,所有温度为摄氏温度,除非另有指明,各种起始原料和试剂来自市售或者是根据已知的方法合成,市售原料和试剂均不经进一步纯化直接使用,除非另有指明,市售厂家包括但不限于上海皓鸿生物医药科技有限公司,上海韶远试剂有限公司,上海毕得医药科技有限公司,萨恩化学技术(上海)有限公司和上海凌凯医药科技有限公司等。

[0156] CD_3OD : 氘代甲醇。

[0157] CDCl_3 : 氘代氯仿。

[0158] $\text{DMSO}-d_6$: 氘代二甲基亚砜。

[0159] 实施例中无特殊说明,反应中的溶液是指水溶液。

[0160] 对化合物进行纯化,采用柱层析和薄层色谱法的洗脱剂体系,其中该体系选自:A:石油醚和乙酸乙酯体系;B:二氯甲烷和甲醇体系;C:二氯甲烷和乙酸乙酯体系,D:二氯甲烷

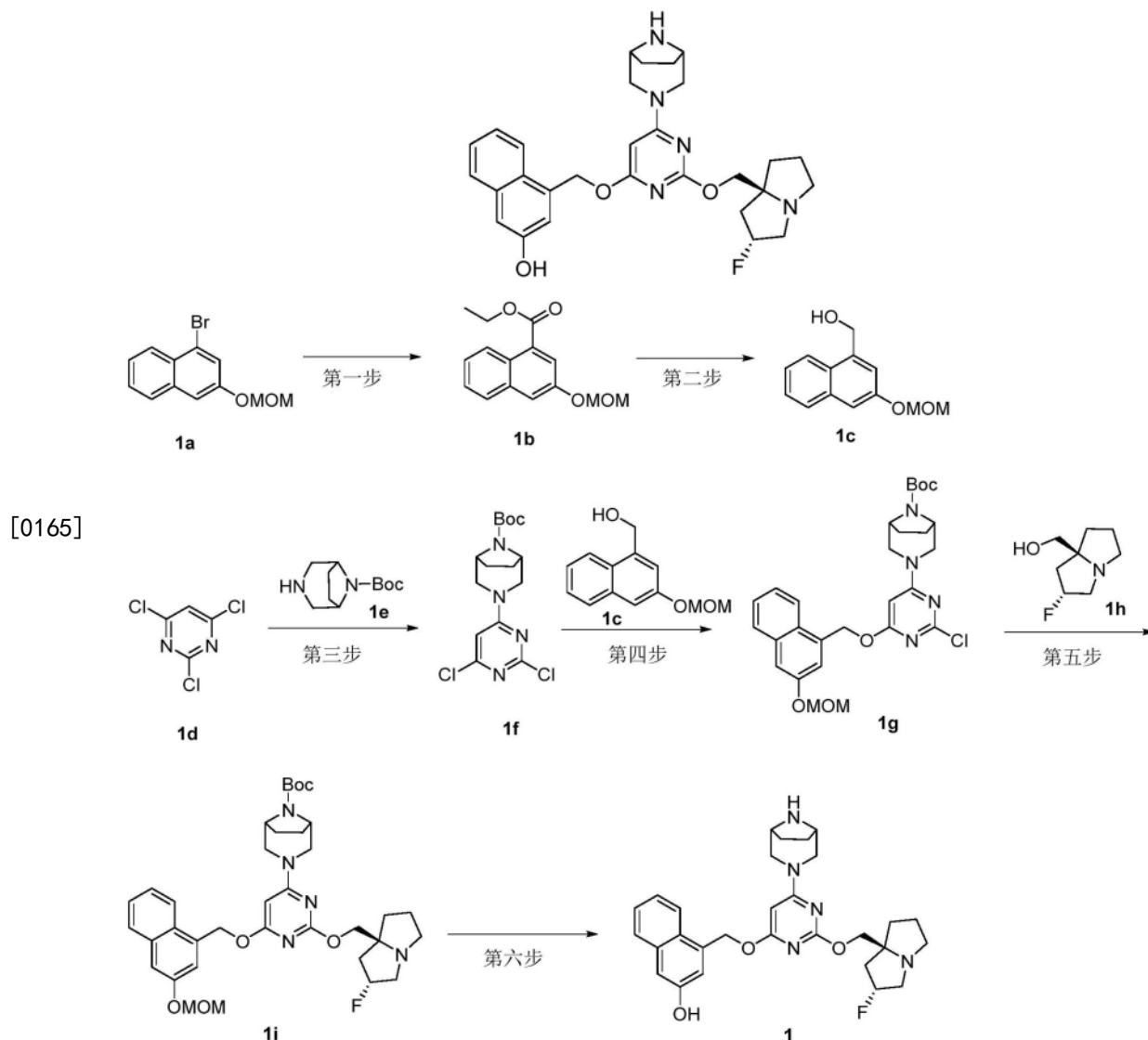
和乙醇体系,其中溶剂的体积比根据化合物的极性不同而不同,也可以加入少量的酸性或碱性试剂进行条件,如醋酸或三乙胺等。

[0161] 室温:20°C ~ 30°C。

[0162] 实施例1

[0163] 4-(((6-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)pyrimidin-4-yl)oxy)methyl)naphthalen-2-ol

[0164] 4-(((6-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)萘-2-醇



[0166] 第一步

[0167] ethyl 3-(methoxymethoxy)-1-naphthoate

[0168] 3-(甲氧基甲氧基)-1-萘甲酸乙酯

[0169] 将1-溴-3-(甲氧基甲氧基)萘1a(1g,3.74mmol,根据公开专利WO 2021106231自制)、三乙胺(1.14g,11.23mmol,1.58mL)和双三苯基磷二氯化钯(582.51mg,748.73 μ mol)依次加入乙醇(50mL)中,一氧化碳气体置换三次,一氧化碳气氛下加热到85°C,搅拌18小时。

反应液减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化,得到3-(甲氧基甲氧基)-1-萘甲酸乙酯1b(650mg),产率:66.71%。

[0170] MS m/z (ESI): 261.0 [M+H]⁺

[0171] 第二步

[0172] (3-(methoxymethoxy)naphthalen-1-yl)methanol

[0173] (3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)甲醇

[0174] 将3-(甲氧基甲氧基)-1-萘甲酸乙酯1b(650mg, 2.50mmol)溶在四氢呋喃(10mL)中,冰浴下分批加入氢化铝锂(169.41mg, 4.99mmol),搅拌2小时。依次加入水(0.17mL)和氢氧化钠水溶液(0.17mL, 15%)淬灭反应,过滤除去固体,滤液用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化,得到(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)甲醇1c(520mg),产率:95.41%。

[0175] MS m/z (ESI): 219.0 [M+H]⁺

[0176] 第三步

[0177] tert-butyl (1R,5S)-3-(2,6-dichloropyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0178] (1R,5S)-3-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0179] 将2,4,6-三氯嘧啶1d(750mg, 4.09mmol, 市售)和3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯1e(824.62mg, 3.88mmol, 市售)溶于二氯甲烷(7.80mL)中,冰水浴下加入N,N-二异丙基乙胺(1.59g, 12.27mmol, 2.20mL),室温搅拌2小时。加水(10mL)淬灭,以二氯甲烷萃取(15mL×3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化,得到(1R,5S)-3-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯1f(1.15g),产率:78.29%。

[0180] MS m/z (ESI): 359.2 [M+H]⁺

[0181] 第四步

[0182] tert-butyl (1R,5S)-3-(2-chloro-6-((3-(methoxymethoxy)naphthalen-1-yl)methoxy)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0183] (1R,5S)-3-(2-氯-6-((3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0184] 将(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)甲醇1c(108.44mg, 496.87μmol)溶在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中,冰水浴下加入氢氧化钠(25.85mg, 993.74μmol),搅拌0.5小时,加入(1R,5S)-3-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯1f(170mg, 473.21μmol),继续室温搅拌2小时。加水(10mL)淬灭,以乙酸乙酯萃取(15mL×3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化,得到(1R,5S)-3-(2-氯-6-((3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯1g(220mg),产率:85.93%。

[0185] MS m/z (ESI): 541.0 [M+H]⁺

[0186] 第五步

[0187] tert-butyl (1R,5S)-3-(2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-6-((3-(methoxymethoxy)naphthalen-1-yl)methoxy)pyrimidin-4-

yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0188] (1R,5S)-3-(2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0189] 将((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇1h(134.25mg,843.27 μ mol,根据公开专利W02020146613自制)(161.84mg,1.02mmol)溶在N,N-二异丙基乙胺(5mL)中,冰水浴下加入氢化钠(88.14mg,2.03mmol,60%油分散),搅拌0.5小时,加入(1R,5S)-3-(2-氯-6-((3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯1g(220mg,406.63 μ mol),升温至50 $^{\circ}$ C搅拌5小时。加水(10mL)淬灭,以乙酸乙酯萃取(15mL \times 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化,得到(1R,5S)-3-(2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯1i(150mg),产率:55.57%。

[0190] MS m/z(ESI):664.0[M+H]⁺

[0191] 第六步

[0192] 4-(((6-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)pyrimidin-4-yl)oxy)methyl)naphthalen-2-ol

[0193] 4-(((6-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)萘-2-醇

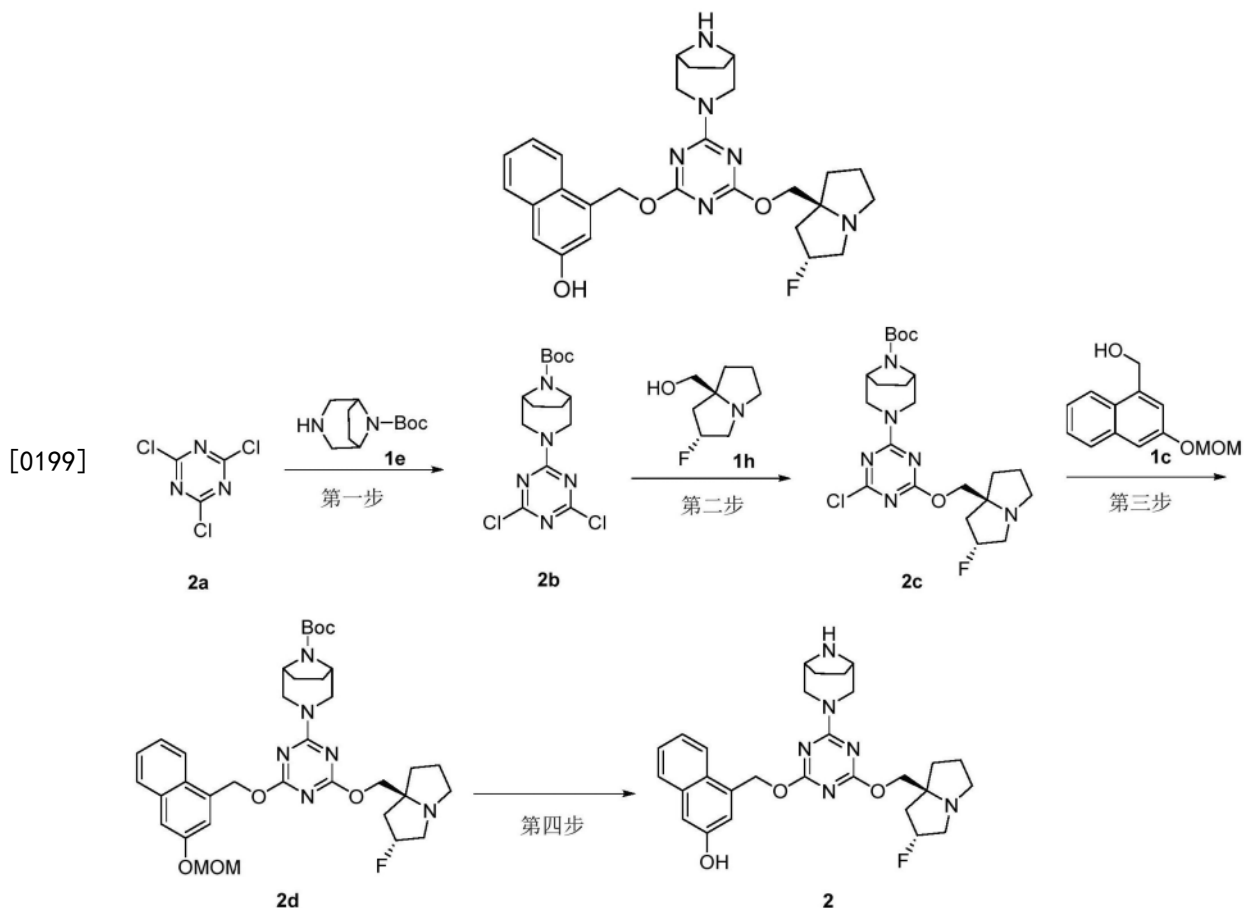
[0194] 将(1R,5S)-3-(2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯1i(150mg,225.98 μ mol)溶在氯化氢的1,4-二氧六环(4M,2mL)和乙腈(2mL)的混合溶剂中,室温搅拌1小时。反应液减压浓缩,所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱AKZONOBEL Kromasil;250 \times 21.2mm I.D.;5 μ m,20mL/min;流动相A:0.05%TFA+H₂O,流动相B:CH₃CN),得到4-(((6-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)萘-2-醇1(48mg),产率:29.83%。

[0195] MS m/z(ESI):634.0[M+H]⁺

[0196] 实施例2

[0197] 4-(((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)methyl)naphthalen-2-ol

[0198] 4-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)甲基)萘-2-醇



[0200] 第一步

[0201] *tert*-butyl (1R,5S)-3-(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0202] (1R,5S)-3-(4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0203] 将3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯1e (661.92mg, 3.12mmol) 加入四氢呋喃(10mL)中,加入碳酸钾(749.47mg, 5.42mmol),冰水浴下加入2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪2a (500mg, 2.71mmol),室温搅拌18小时。反应液减压浓缩,加入二氯甲烷(20mL)溶解,水洗(20mL),收集有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到(1R,5S)-3-(4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯2b (900mg),产率:92.14%,直接投入下一步反应。MS m/z (ESI): 360.0[M+H]⁺

[0204] 第二步

[0205] *tert*-butyl (1R,5S)-3-(4-chloro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1,3,5-triazin-2-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0206] (1R,5S)-3-(4-氯-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0207] 将((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇1h (80mg, 502.51 μ mol)溶于四氢呋喃(3mL)中,加入氢化钠(43.57mg, 1.01mmol, 60%油分散),搅拌0.5小时,加入(1R,5S)-3-(4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯2b

(199.13mg, 552.76 μ mol), 室温搅拌1小时。加水(10mL)淬灭,以乙酸乙酯萃取(15mL \times 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化,得到(1R,5S)-3-(4-氯-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯2c(120mg),产率:49.44%。

[0208] MS m/z (ESI): 483.3 [M+H]⁺

[0209] 第三步

[0210] tert-butyl(1R,5S)-3-(4-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-6-((3-(methoxymethoxy)naphthalen-1-yl)methoxy)-1,3,5-triazin-2-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0211] (1R,5S)-3-(4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)甲氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0212] 将(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)甲醇1c(59.65mg, 273.30 μ mol)溶在四氢呋喃(2mL)中,冰水浴下加入氢化钠(26.93mg, 621.15 μ mol, 60%油分散),搅拌0.5小时,加入(1R,5S)-3-(4-氯-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯2c(120mg, 248.46 μ mol),升到室温搅拌1小时。加水(10mL)淬灭,以乙酸乙酯萃取(15mL \times 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化,得到(1R,5S)-3-(4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)甲氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯2d(40mg),产率:24.22%。

[0213] MS m/z (ESI): 665.3 [M+H]⁺

[0214] 第四步

[0215] 4-(((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)methyl)naphthalen-2-ol

[0216] 4-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)甲基)萘-2-醇

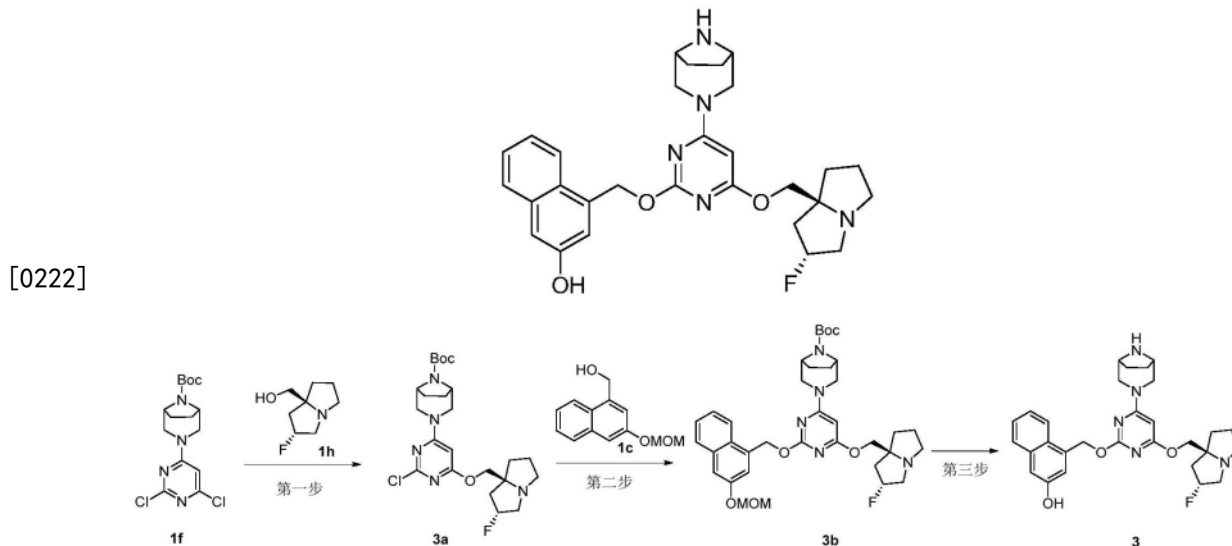
[0217] 将(1R,5S)-3-(4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)甲氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯2d(40mg, 60.17 μ mol)溶在氯化氢的1,4-二氧六环(4M, 1.5mL)和乙腈(1.5mL)的混合溶剂中,室温搅拌1小时。反应液减压浓缩,所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2mm I.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相B: CH₃CN),得到4-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)氧基)甲基)萘-2-醇2(5mg),产率:10.72%。

[0218] MS m/z (ESI): 521.3 [M+H]⁺

[0219] 实施例3

[0220] 4-(((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)naphthalen-2-ol

[0221] 4-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)萘-2-醇



[0223] 第一步

[0224] tert-butyl (1R,5S)-3-(2-chloro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0225] (1R,5S)-3-(2-氯-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0226] 将((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇1h(252.59mg,1.59mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中,冰水浴下加入氢氧化钠(146.97mg,3.67mmol,60%油分散),搅拌0.5小时,加入(1R,5S)-3-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯1f(600mg,1.67mmol),室温搅拌1小时。加水(10mL)淬灭,以乙酸乙酯萃取(15mL×3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到的残留物通过制备液相分离纯化(分离柱AKZONOBEL Kromasil;250×21.2mm I.D.;5μm,20mL/min;流动相A:0.05%TFA+H₂O,流动相B:CH₃CN),得到(1R,5S)-3-(2-氯-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯3a(500mg),产率:62.11%。

[0227] MS m/z(ESI):482.3[M+H]⁺

[0228] 第二步

[0229] tert-butyl (1R,5S)-3-(6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-2-((3-

[0230] (methoxymethoxy)naphthalen-1-yl)methoxy)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0231] (1R,5S)-3-(6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-((3-

(甲氧基甲氧基)萘-1-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0232] 将(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)甲醇1c(88.30mg,404.57 μ mol)溶在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中,加入氢化钠(32.37mg,809.15 μ mol,60%油分散),室温搅拌0.5小时,加入(1R,5S)-3-(2-氯-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯3a(150mg,311.21 μ mol),升温至55 $^{\circ}$ C,搅拌3小时。反应液降至室温,加水(10mL)淬灭,以乙酸乙酯萃取(15mL \times 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到(1R,5S)-3-(6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-((3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯3b(150mg),产率:72.61%,直接投入下一步反应。

[0233] MS m/z(ESI):664.4[M+H]⁺

[0234] 第三步

[0235] 4-(((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)naphthalen-2-ol

[0236] 4-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)萘-2-醇

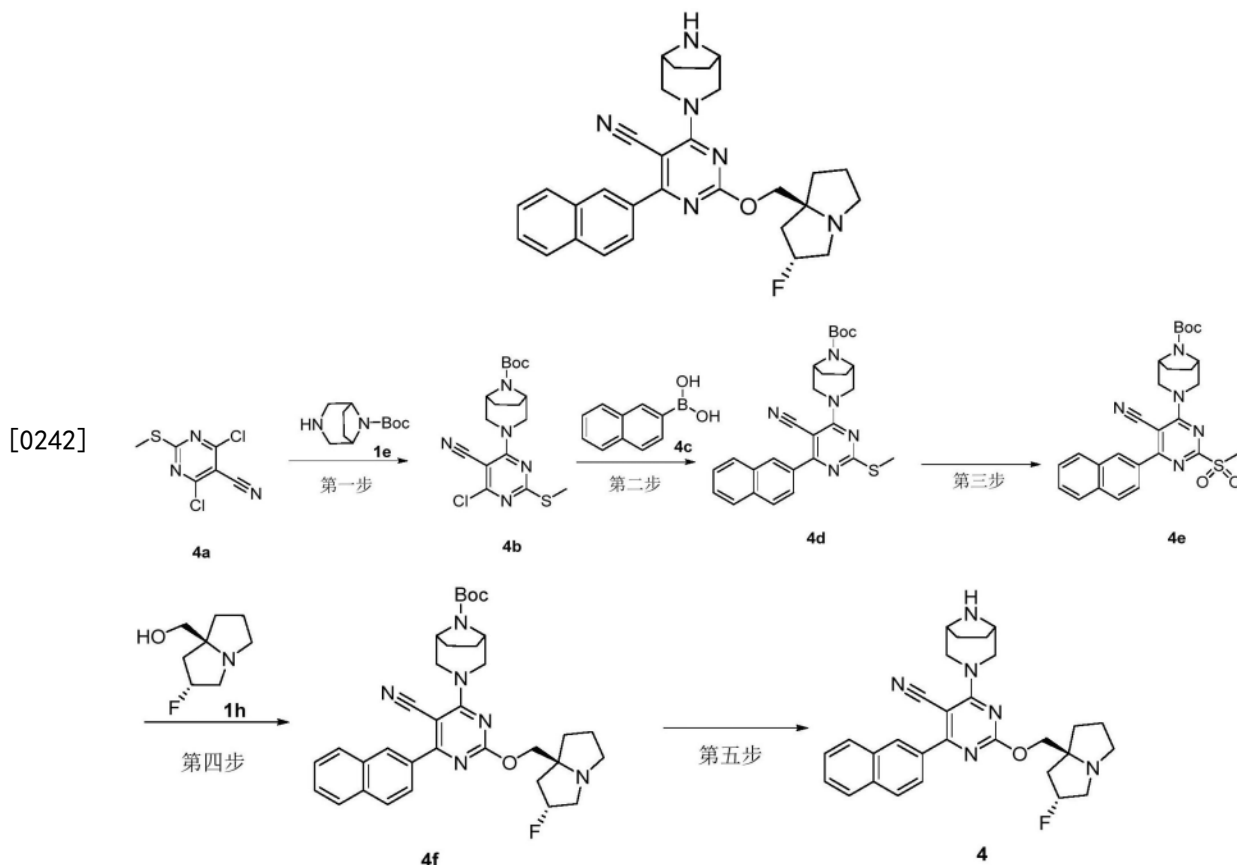
[0237] 将(1R,5S)-3-(6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-((3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯3b(150mg,225.98 μ mol)溶在氯化氢的1,4-二氧六环(4M,1.5mL)和乙腈(1.5mL)的混合溶剂中,室温搅拌1小时。反应液减压浓缩,所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱AKZONOBEL Kromasil;250 \times 21.2mm I.D.;5 μ m,20mL/min;流动相A:0.05%TFA+H₂O,流动相B:CH₃CN),得到4-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)萘-2-醇3(30mg),产率:17.18%。

[0238] MS m/z(ESI):520.1[M+H]⁺

[0239] 实施例4

[0240] 4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-6-(naphthalen-2-yl)pyrimidine-5-carbonitrile

[0241] 4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(萘-2-基)嘧啶-5-甲腈



[0243] 第一步

[0244] tert-butyl (1R,5S)-3-(6-chloro-5-cyano-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0245] (1R,5S)-3-(6-氯-5-氰基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0246] 将3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯1e (203.70mg, 959.54 μ mol) 溶于四氢呋喃 (5mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (372.03mg, 2.88mmol, 516.71 μ L), 冰水浴下加入4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈4a (211.18mg, 959.54 μ mol, 市售), 搅拌1小时。反应液减压浓缩, 加入二氯甲烷 (25mL), 水洗 (15mL \times 2), 以无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到 (1R,5S)-3-(6-氯-5-氰基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯4b (300mg), 产率: 78.97%, 直接投入下一步反应。

[0247] MS m/z (ESI): 396.0 [M+H]⁺

[0248] 第二步

[0249] tert-butyl (1R,5S)-3-(5-cyano-2-(methylthio)-6-(naphthalen-2-yl)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0250] (1R,5S)-3-(5-氰基-2-(甲硫基)-6-(萘-2-基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0251] 将 (1R,5S)-3-(6-氯-5-氰基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯4b (250mg, 631.46 μ mol)、萘-2-基硼酸4c (434.42mg, 2.53mmol, 市售)、碳酸钠 (267.72mg, 2.53mmol) 和四(三苯基膦)钯 (72.97mg, 63.15 μ mol) 依次加入到1,4-二氧

六环(4mL)和水(1mL)的混合溶剂中,氩气置换三次,升温到100℃搅拌4小时。反应液减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化,得到(1R,5S)-3-(5-氰基-2-(甲硫基)-6-(萘-2-基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯4d(220mg),产率:71.45%。

[0252] MS m/z (ESI): 488.3 [M+H]⁺

[0253] 第三步

[0254] tert-butyl (1R,5S)-3-(5-cyano-2-(methylsulfonyl)-6-(naphthalen-2-yl)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0255] (1R,5S)-3-(5-氰基-2-(甲基磺酰基)-6-(萘-2-基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0256] 将(1R,5S)-3-(5-氰基-2-(甲硫基)-6-(萘-2-基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯4d(80mg,164.06 μ mol)加入二氯甲烷(3mL)中,加入间氯过氧苯甲酸(84.94mg,492.19 μ mol),室温搅拌过夜。反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL),二氯甲烷萃取(10mL \times 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到(1R,5S)-3-(5-氰基-2-(甲基磺酰基)-6-(萘-2-基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯4e(80mg),产率:93.84%,直接投入下一步。

[0257] MS m/z (ESI): 520.0 [M+H]⁺

[0258] 第四步

[0259] tert-butyl (1R,5S)-3-(5-cyano-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-6-(naphthalen-2-yl)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0260] (1R,5S)-3-(5-氰基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(萘-2-基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0261] 将((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇1h(31.86mg,200.15 μ mol)溶于四氢呋喃(3mL)中,冰水浴下加入氢化钠(17.35mg,400.30 μ mol,60%油分散),搅拌0.5小时,加入(1R,5S)-3-(5-氰基-2-(甲基磺酰基)-6-(萘-2-基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯4e(80mg,153.96 μ mol),室温搅拌过夜。加水(10mL)淬灭,以乙酸乙酯萃取(15mL \times 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到(1R,5S)-3-(5-氰基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(萘-2-基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯4f(60mg),直接投入下一步。

[0262] 第五步

[0263] 4-(((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-6-(naphthalen-2-yl)pyrimidine-5-carbonitrile

[0264] 4-(((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(萘-2-基)嘧啶-5-甲腈

[0265] 将(1R,5S)-3-(5-氰基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(萘-2-基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯4f(60mg,100.22 μ mol)溶于氯化氢的1,4-二氧六环(4mL,1mL)和乙腈(1mL)的混合溶剂中,室温搅拌1

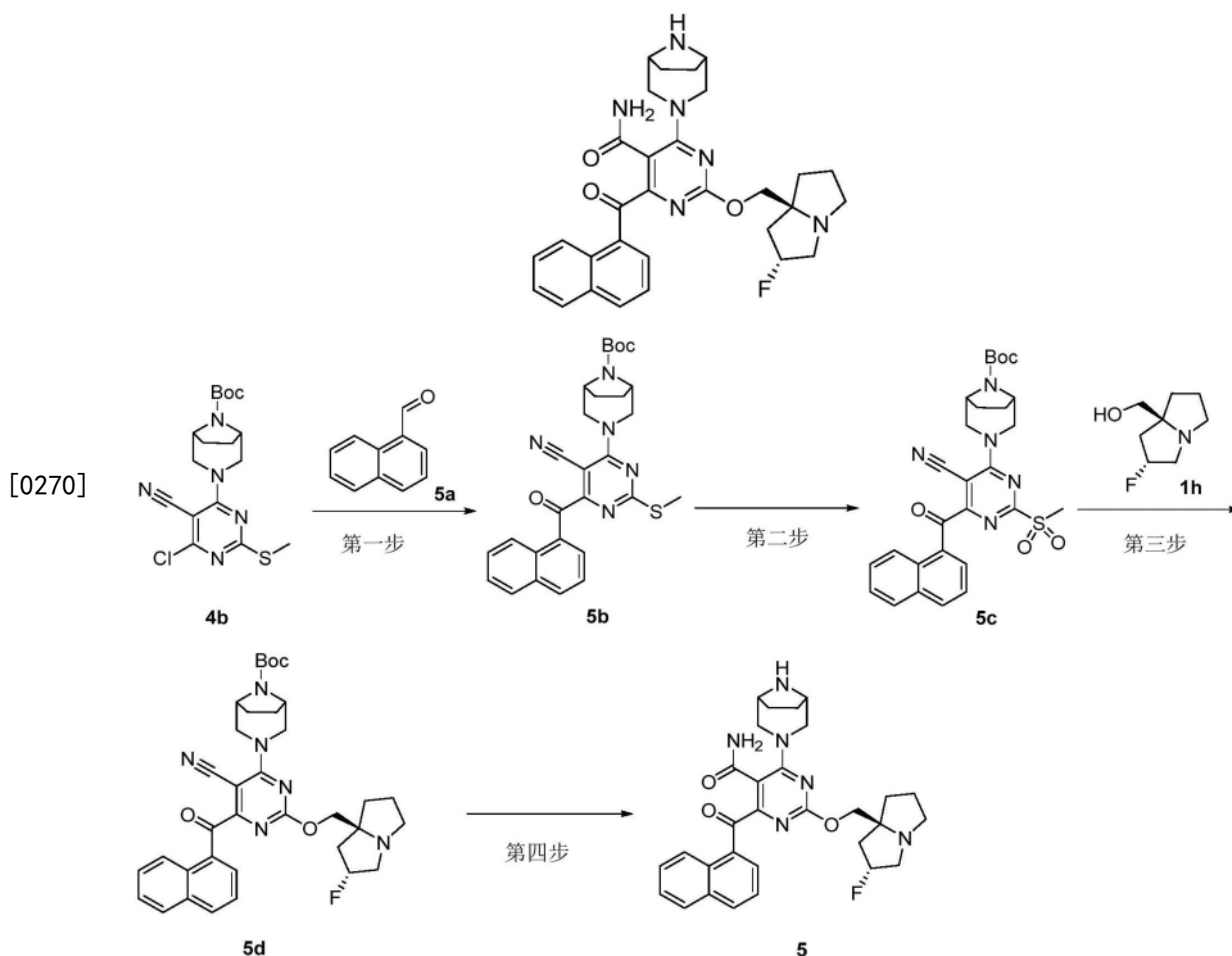
小时。反应液减压浓缩,所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱AKZONOBEL Kromasil;250×21.2mm I.D.;5 μ m,20mL/min;流动相A:0.05%TFA+H₂O,流动相B:CH₃CN),得到4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(萘-2-基)嘧啶-5-甲腈(10mg),产率:15.93%。

[0266] MS m/z (ESI): 499.0 [M+H]⁺

[0267] 实施例5

[0268] 4-(1-naphthoyl)-6-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)pyrimidine-5-carboxamide

[0269] 4-(1-萘甲酰基)-6-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)嘧啶-5-甲酰胺



[0271] 第一步

[0272] tert-butyl (1R,5S)-3-(6-(1-naphthoyl)-5-cyano-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0273] (1R,5S)-3-(6-(1-萘甲酰基)-5-氰基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0274] 将(1R,5S)-3-(6-氯-5-氰基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯4b(236.69mg,1.52mmol)、1-萘甲醛5a(284.87mg,1.82mmol)、1,3-二甲基咪唑-1-碘(339.54mg,1.52mmol)、氢化钠(75.78mg,1.89mmol,60%油分散)依次加入四氢

呋喃(10mL)中,升温至70°C下搅拌18小时。反应液降至室温,减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化,得到(1R,5S)-3-(6-(1-萘甲酰基)-5-氰基-2-(甲磺基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯5b(200mg),产率:30.71%。

[0275] MS m/z(ESI):516.3[M+H]⁺

[0276] 第二步

[0277] tert-butyl (1R,5S)-3-(6-(1-naphthoyl)-5-cyano-2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0278] (1R,5S)-3-(6-(1-萘甲酰基)-5-氰基-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0279] 将(1R,5S)-3-(6-(1-萘甲酰基)-5-氰基-2-(甲磺基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯5b(100mg,193.94 μ mol)和间氯过氧苯甲酸(100.40mg,581.82 μ mol)依次加入二氯甲烷(3mL)中,室温搅拌2小时。反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL),二氯甲烷萃取(10mL \times 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到(1R,5S)-3-(6-(1-萘甲酰基)-5-氰基-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯5c(106.50mg),直接投入下一步反应。

[0280] MS m/z(ESI):492.0[M-56+H]⁺

[0281] 第三步

[0282] tert-butyl (1R,5S)-3-(6-(1-naphthoyl)-5-cyano-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0283] (1R,5S)-3-(6-(1-萘甲酰基)-5-氰基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0284] 将((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇1h(40.25mg,252.81 μ mol)溶于四氢呋喃(3mL)中,冰水浴下加入氢化钠(21.92mg,505.62 μ mol,60%油分散),搅拌0.5小时,加入(1R,5S)-3-(6-(1-萘甲酰基)-5-氰基-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯5c(106.50mg,194.47 μ mol),室温搅拌过夜。加水(10mL)淬灭,以乙酸乙酯萃取(15mL \times 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到(1R,5S)-3-(6-(1-萘甲酰基)-5-氰基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯5d(50mg),直接投入下一步。

[0285] 第四步

[0286] 4-(1-naphthoyl)-6-(((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)pyrimidine-5-carboxamide

[0287] 4-(1-萘甲酰基)-6-(((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)嘧啶-5-甲酰胺

[0288] 将(1R,5S)-3-(6-(1-萘甲酰基)-5-氰基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯5d(50mg,79.78 μ mol)溶在氯化氢的1,4-二氧六环(4M,1mL)和乙腈(1mL)的混合溶剂中,室温搅拌1小时。反应液减压浓缩,所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱AKZONOBEL Kromasil;250 \times

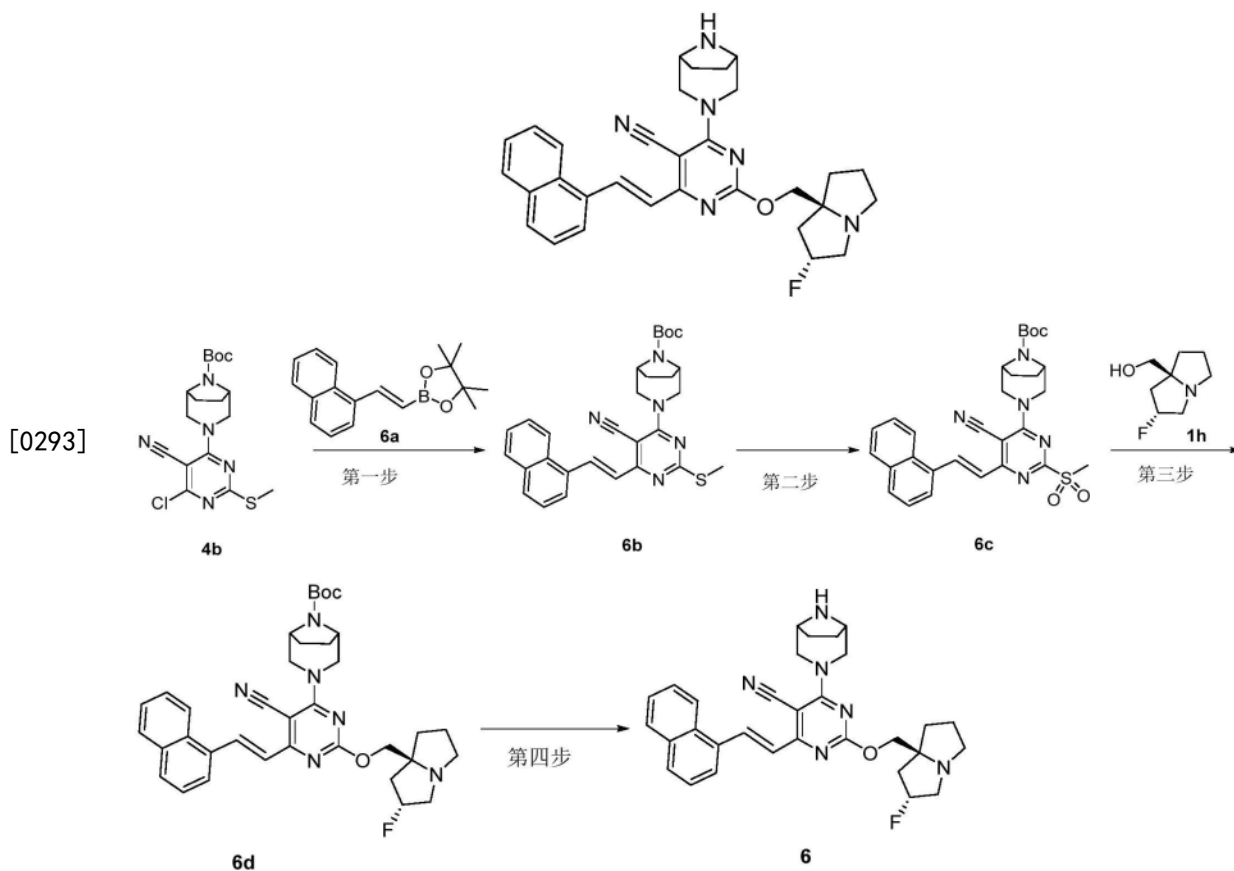
21.2mm I.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相B: CH₃CN), 得到4-(1-萘甲基)-6-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)嘧啶-5-甲酰胺(28mg), 产率42%。

[0289] MS m/z (ESI): 545.26 [M+H]⁺

[0290] 实施例6

[0291] 4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-6-((E)-2-(naphthalen-1-yl)vinyl)pyrimidine-5-carbonitrile

[0292] 4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((E)-2-(萘-1-基)乙烯基)嘧啶-5-甲腈



[0294] 第一步

[0295] tert-butyl (1R,5S)-3-(5-cyano-2-(methylthio)-6-((E)-2-(naphthalen-1-yl)vinyl)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0296] (1R,5S)-3-(5-氰基-2-(甲硫基)-6-((E)-2-(萘-1-基)乙烯基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0297] 将(1R,5S)-3-(6-氯-5-氰基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯4b(200mg, 505.17 μ mol)、(E)-4,4,5,5-四甲基-2-(2-(萘-1-基)乙烯基)-1,3,2-二氧硼烷6a(169.84mg, 606.20 μ mol, 根据公开专利WO 2022052886的方法自制)、碳酸钠(214.17mg, 2.02mmol)和四(三苯基膦)钯(58.38mg, 50.52 μ mol)依次加入1,4-二氧六环(5mL)和水(0.2mL)的混合溶剂中, 氩气置换三次, 升温至100 $^{\circ}$ C搅拌12小时。反应液降至

室温,减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化,得到(1R,5S)-3-(5-氰基-2-(甲硫基)-6-((E)-2-(萘-1-基)乙烯基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯6b(240mg),产率:64.74%。

[0298] 第二步

[0299] tert-butyl(1R,5S)-3-(5-cyano-2-(methylsulfonyl)-6-((E)-2-(naphthalen-1-yl)vinyl)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0300] (1R,5S)-3-(5-氰基-2-(甲基磺酰基)-6-((E)-2-(萘-1-基)乙烯基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0301] 将(1R,5S)-3-(5-氰基-2-(甲硫基)-6-((E)-2-(萘-1-基)乙烯基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯6b(240mg,467.24 μ mol)和间氯过氧苯甲酸(161.26mg,934.48 μ mol)依次加入二氯甲烷(10mL)中,室温搅拌2小时。反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL),二氯甲烷萃取(10mL \times 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化,得到(1R,5S)-3-(5-氰基-2-(甲基磺酰基)-6-((E)-2-(萘-1-基)乙烯基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯6c(200mg),产率:78.45%。MS m/z (ESI):546.3[M-56+H]⁺

[0302] 第三步

[0303] tert-butyl(1R,5S)-3-(5-cyano-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-6-((E)-2-(naphthalen-1-yl)vinyl)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0304] (1R,5S)-3-(5-氰基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((E)-2-(萘-1-基)乙烯基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0305] 将((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇1h(96.28mg,604.78 μ mol)溶于四氢呋喃(3mL)中,冰水浴下加入氢化钠(52.43mg,1.21mmol,60%油分散),搅拌0.5小时,加入(1R,5S)-3-(5-氰基-2-(甲基磺酰基)-6-((E)-2-(萘-1-基)乙烯基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯6c(220mg,403.19 μ mol),室温搅拌过夜。加水(10mL)淬灭,以乙酸乙酯萃取(15mL \times 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到(1R,5S)-3-(5-氰基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((E)-2-(萘-1-基)乙烯基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯6d(150mg),直接投入下一步。

[0306] 第四步

[0307] 4-(((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-6-((E)-2-(naphthalen-1-yl)vinyl)pyrimidine-5-carbonitrile

[0308] 4-(((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((E)-2-(萘-1-基)乙烯基)嘧啶-5-甲腈

[0309] 将(1R,5S)-3-(5-氰基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((E)-2-(萘-1-基)乙烯基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯6d(150mg,240.10 μ mol)溶在氯化氢的1,4-二氧六环(2mL)和乙腈(2mL)的混合溶剂中,室温搅拌1小时。反应液减压浓缩,所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱AKZONOBEL

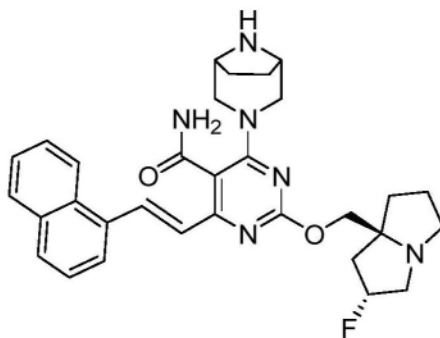
Kromasil; 250×21.2mm I.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相B: CH₃CN, 得到4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((E)-2-(萘-1-基)乙烯基)嘧啶-5-甲腈6(40mg), 产率: 23.19%。

[0310] MS m/z (ESI): 525.3 [M+H]⁺

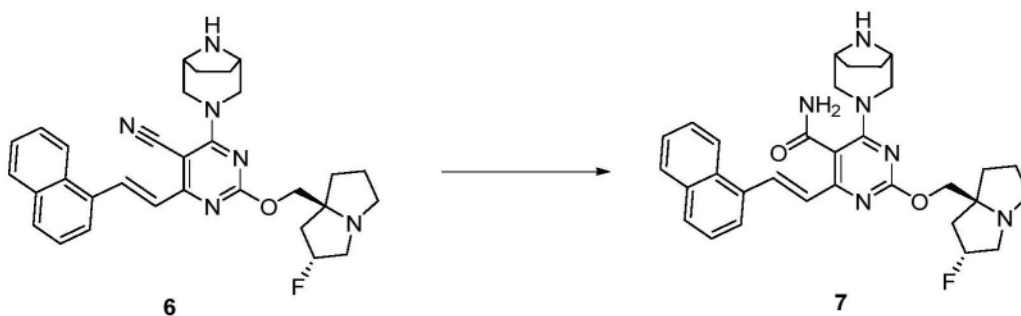
[0311] 实施例7

[0312] 4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-6-((E)-2-(naphthalen-1-yl)vinyl)pyrimidine-5-carboxamide

[0313] 4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((E)-2-(萘-1-基)乙烯基)嘧啶-5-甲酰胺



[0314]



[0315] 将4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((E)-2-(萘-1-基)乙烯基)嘧啶-5-甲腈6(27mg, 51.46 μ mol)、碳酸钾(28.45mg, 205.86 μ mol)和双氧水(0.1mL)依次加入二甲基亚砜(1mL)中, 加热到40 $^{\circ}$ C反应3小时。反应液过滤除去固体, 滤液减压浓缩, 所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2mm I.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相B: CH₃CN), 得到4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((E)-2-(萘-1-基)乙烯基)嘧啶-5-甲酰胺7(6mg), 产率: 14.38%。

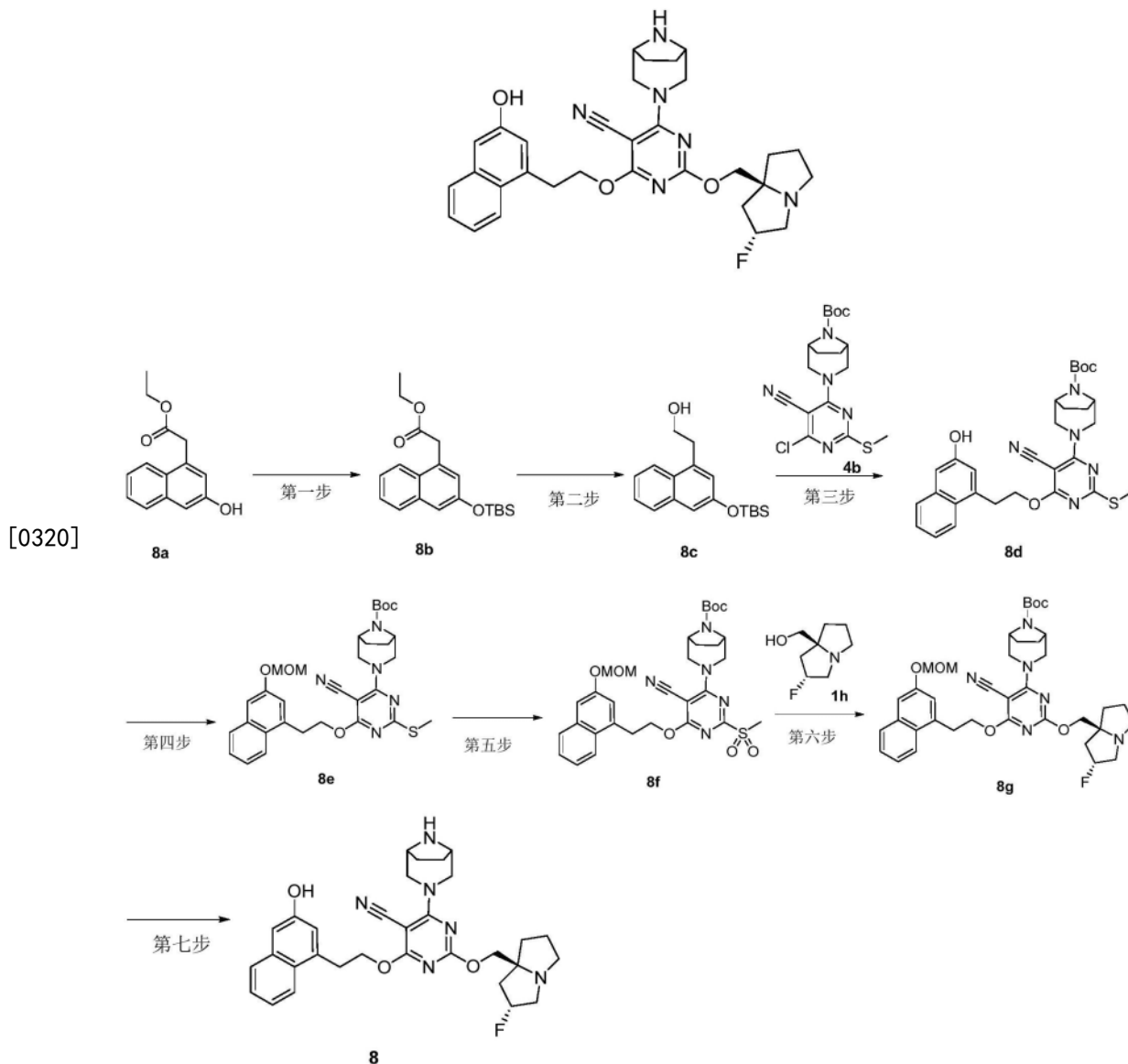
[0316] MS m/z (ESI): 543.3 [M+H]⁺

[0317] 实施例8

[0318] 4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-6-(2-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)ethoxy)pyrimidine-5-carbonitrile

[0319] 4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-

吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(2-(3-羟基萘-1-基)乙氧基)嘧啶-5-甲腈



[0321] 第一步

[0322] ethyl 2-(3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)naphthalen-1-yl)acetate

[0323] 2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)乙酸乙酯

[0324] 将2-(3-羟基萘-1-基)乙酸乙酯8a(480mg, 2.08mmol, 根据公开专利W0 2003082859的方法自制)、4-二甲氨基吡啶(50.94mg, 416.92 μ mol), 叔丁基二甲基氯硅烷(1.25g, 8.34mmol)和咪唑(567.68mg, 8.34mmol)溶解于二氯甲烷(5mL)中, 室温搅拌2小时。反应液中加入水(10mL)淬灭, 二氯甲烷萃取(10mL \times 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化, 得到2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)乙酸乙酯8b(500mg), 产率:69.62%。

[0325] MS m/z(ESI):345.3[M+H]⁺

[0326] 第二步

[0327] 2-(3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)naphthalen-1-yl)ethan-1-ol

[0328] 2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)乙-1-醇

[0329] 将2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)乙酸乙酯8b(500mg, 1.45mmol)加入四氢呋喃(5mL)中,冰浴下加入氢化铝锂(59.07mg, 1.74mmol),搅拌1小时。反应液中依次加入水(0.06mL)和15%的氢氧化钠水溶液(0.06mL),搅拌15分钟,过滤除去不溶固体,滤液以无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,残余物用乙酸乙酯(20mL)溶解,依次用1N的稀盐酸(10mL)、饱和碳酸氢钠溶液(10mL)和饱和氯化钠溶液(10mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化,得到2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)乙-1-醇8c(380mg),产率:86.56%。

[0330] MS m/z (ESI): 303.2[M+H]⁺

[0331] 第三步

[0332] tert-butyl(1R,5S)-3-(5-cyano-6-(2-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)ethoxy)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0333] (1R,5S)-3-(5-氰基-6-(2-(3-羟基萘-1-基)乙氧基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0334] 将2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)乙-1-醇8c(92mg, 304.15 μ mol)溶在四氢呋喃(2mL)中,冰水浴下加入氢化钠(26.37mg, 608.30 μ mol, 60%油分散),搅拌0.5小时,加入(1R,5S)-3-(6-氯-5-氰基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯4b(132.46mg, 334.57 μ mol),升温至70 $^{\circ}$ C,反应2小时。反应液降至室温,加水(10mL)淬灭,以乙酸乙酯萃取(15mL \times 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化,得到(1R,5S)-3-(5-氰基-6-(2-(3-羟基萘-1-基)乙氧基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯8d(110mg),产率:66.04%。MS m/z (ESI): 548.3[M+H]⁺

[0335] 第四步

[0336] tert-butyl(1R,5S)-3-(5-cyano-6-(2-(3-(methoxymethoxy)naphthalen-1-yl)ethoxy)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0337] (1R,5S)-3-(5-氰基-6-(2-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙氧基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0338] 将(1R,5S)-3-(5-氰基-6-(2-(3-羟基萘-1-基)乙氧基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯8d(180mg, 328.67 μ mol)溶在二氯甲烷(3mL)中,依次加入N,N-二异丙基乙胺(127.43mg, 986.00 μ mol, 176.99 μ L)和氯甲基甲醚(52.92mg, 657.33 μ mol, 49.93 μ L),室温搅拌过夜。加水(10mL)淬灭,以二氯甲烷萃取(15mL \times 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化,得到(1R,5S)-3-(5-氰基-6-(2-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙氧基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯8e(110mg),产率:56.56%。

[0339] 第五步

[0340] tert-butyl(1R,5S)-3-(5-cyano-6-(2-(3-(methoxymethoxy)naphthalen-1-yl)ethoxy)-2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0341] (1R,5S)-3-(5-氰基-6-(2-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙氧基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0342] 将(1R,5S)-3-(5-氰基-6-(2-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙氧基)-2-(甲磺基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯8e(110mg, 185.90 μ mol)和间氯过氧苯甲酸(64.16mg, 371.80 μ mol)加入二氯甲烷(2mL)中,室温搅拌2小时。反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL),二氯甲烷萃取(10mL \times 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化,得到(1R,5S)-3-(5-氰基-6-(2-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙氧基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯8f(90mg),产率:77.62%。

[0343] MS m/z (ESI): 646.3[M+23]⁺

[0344] 第六步

[0345] tert-butyl (1R,5S)-3-(5-cyano-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-6-(2-(3-(methoxymethoxy)naphthalen-1-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0346] (1R,5S)-3-(5-氰基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(2-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙氧基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0347] 将((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇1h(34.46mg, 216.44 μ mol)加入四氢呋喃(3mL)中,冰水浴下加入氢化钠(18.77mg, 432.89 μ mol, 60%油分散),搅拌0.5小时,加入(1R,5S)-3-(5-氰基-6-(2-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙氧基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯8f(90mg, 144.30 μ mol),室温搅拌过夜。加水(10mL)淬灭,以乙酸乙酯萃取(15mL \times 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到(1R,5S)-3-(5-氰基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(2-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙氧基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯8g(50mg),直接投入下一步。MS m/z (ESI): 703.2[M+H]⁺

[0348] 第七步

[0349] 4-(((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-6-(2-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)ethoxy)pyrimidine-5-carbonitrile

[0350] 4-(((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(2-(3-羟基萘-1-基)乙氧基)嘧啶-5-甲腈

[0351] 将(1R,5S)-3-(5-氰基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(2-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙氧基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯8g(50mg, 71.14 μ mol)溶在氯化氢的1,4-二氧六环(2mL)和乙腈(2mL)的混合溶剂中,室温搅拌0.5小时,反应液减压浓缩,所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱AKZONOBEL Kromasil; 250 \times 21.2mm I.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相B: CH₃CN),得到4-(((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(2-(3-羟基萘-1-基)乙氧基)嘧啶-5-甲腈8(5mg),产率:6.58%。

[0352] MS m/z (ESI) : 559.3 [M+H]⁺

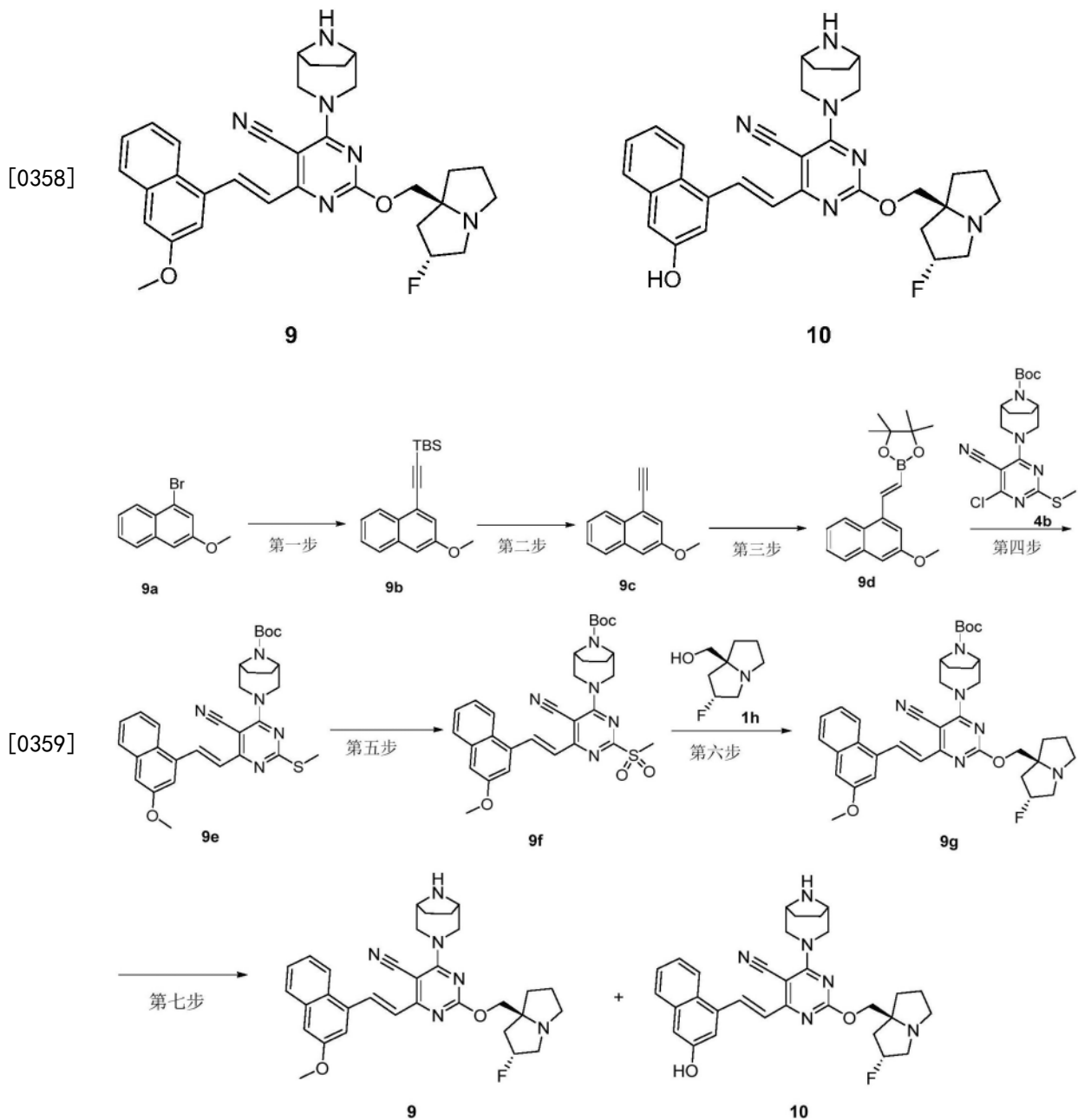
[0353] 实施例9和实施例10

[0354] 4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-6-((E)-2-(3-methoxynaphthalen-1-yl)vinyl)pyrimidine-5-carbonitrile

[0355] 4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((E)-2-(3-甲氧基萘-1-基)乙烯基)嘧啶-5-甲腈9

[0356] 4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-6-((E)-2-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)vinyl)pyrimidine-5-carbonitrile

[0357] 4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((E)-2-(3-羟基萘-1-基)乙烯基)嘧啶-5-甲腈10



[0360] 第一步

[0361] *tert*-butyl((3-methoxynaphthalen-1-yl)ethynyl)dimethylsilane

[0362] 叔丁基((3-甲氧基萘-1-基)乙炔基)二甲基硅烷

[0363] 50mL的三口瓶中,依次加入1-溴-3-甲氧基萘9a(1.2g,5.06mmol,市售)、碘化亚铜(192.16mg,1.01mmol)、三苯基膦(266.23mg,1.01mmol)、四(三苯基膦)钯(584.87mg,506.13 μ mol)和三乙胺(4.10mL)依次加入到四氢呋喃(4.10mL)中,氩气置换三次,升温至90 $^{\circ}$ C搅拌18小时。反应液降至室温,减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化,得到叔丁基((3-甲氧基萘-1-基)乙炔基)二甲基硅烷9b(1.29g),产率:100.00%。

[0364] 第二步

[0365] 1-ethynyl-3-methoxynaphthalene

[0366] 1-乙炔基-3-甲氧基萘

[0367] 将叔丁基((3-甲氧基萘-1-基)乙炔基)二甲基硅烷9b(1.29g,5.07mmol)和氟化铯(1.54g,10.14mmol)加入N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中,室温搅拌2小时。反应液中加入水(10mL)淬灭,二氯甲烷萃取(10mL \times 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化,得到1-乙炔基-3-甲氧基萘9c(900mg),产率:97.40%。

[0368] 第三步

[0369] (E)-2-(2-(3-methoxynaphthalen-1-yl)vinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

[0370] (E)-2-(2-(3-甲氧基萘-1-基)乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷

[0371] 将1-乙炔基-3-甲氧基萘9c(200mg,1.10mmol)、频那醇硼烷(210.70mg,1.65mmol)和四氟硼酸卓(9.76mg,54.88 μ mol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中,升温至80 $^{\circ}$ C搅拌18小时。反应液降至室温,减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化,得到(E)-2-(2-(3-甲氧基萘-1-基)乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷9d(330mg),产率:96.93%。MS *m/z* (ESI):311.0[M+H]⁺

[0372] 第四步

[0373] *tert*-butyl(1*R*,5*S*)-3-(5-cyano-6-((E)-2-(3-methoxynaphthalen-1-yl)vinyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0374] (1*R*,5*S*)-3-(5-氰基-6-((E)-2-(3-甲氧基萘-1-基)乙烯基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0375] 将(1*R*,5*S*)-3-(6-氯-5-氰基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯4b(200mg,505.17 μ mol)、(E)-2-(2-(3-甲氧基萘-1-基)乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷9d(282.06mg,909.31 μ mol)、碳酸钠(214.17mg,2.02mmol)和四(三苯基膦)钯(58.38mg,50.52 μ mol)依次加入1,4-二氧六环(5mL)和水(0.2mL)的混合溶剂中,氩气置换三次,升温至100 $^{\circ}$ C反应12小时。反应液降至室温,减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系)分离纯化,得到(1*R*,5*S*)-3-(5-氰基-6-((E)-2-(3-甲氧基萘-1-基)乙烯基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯9e

(230mg), 产率:50.25%。

[0376] 第五步

[0377] tert-butyl (1R,5S) -3-(5-cyano-6-((E)-2-(3-methoxynaphthalen-1-yl)vinyl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0378] (1R,5S) -3-(5-氰基-6-((E)-2-(3-甲氧基萘-1-基)乙烯基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0379] 将(1R,5S) -3-(5-氰基-6-((E)-2-(3-甲氧基萘-1-基)乙烯基)-2-(甲磺基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯9e (230mg, 423.04 μ mol) 和间氯过氧苯甲酸(146.01mg, 846.09 μ mol) 加入二氯甲烷(2mL) 中, 室温搅拌2小时。反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL), 二氯甲烷萃取(10mL \times 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系) 分离纯化, 得到(1R,5S) -3-(5-氰基-6-((E)-2-(3-甲氧基萘-1-基)乙烯基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯9f (160mg), 产率:65.70%。

[0380] MS m/z (ESI) :576.3[M+H-56]⁺

[0381] 第六步

[0382] tert-butyl (1R,5S) -3-(5-cyano-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-6-((E)-2-(3-methoxynaphthalen-1-yl)vinyl)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0383] (1R,5S) -3-(5-氰基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((E)-2-(3-甲氧基萘-1-基)乙烯基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

[0384] 将((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基) 甲醇1h(66.37mg, 416.90 μ mol) 加入四氢呋喃(3mL) 中, 冰水浴下加入氢化钠(36.15mg, 833.80 μ mol, 60%油分散), 搅拌0.5小时, 加入(1R,5S) -3-(5-氰基-6-((E)-2-(3-甲氧基萘-1-基)乙烯基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯9f (160mg, 277.93 μ mol), 室温搅拌过夜。加水(10mL) 淬灭, 以乙酸乙酯萃取(15mL \times 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂:B体系) 分离纯化, 得到(1R,5S) -3-(5-氰基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((E)-2-(3-甲氧基萘-1-基)乙烯基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯9g (90mg), 产率:49.46%。

[0385] 第七步

[0386] 4-(((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-6-((E)-2-(3-methoxynaphthalen-1-yl)vinyl)pyrimidine-5-carbonitrile

[0387] 4-(((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-((E)-2-(3-甲氧基萘-1-基)乙烯基)嘧啶-5-甲腈9

[0388] 4-(((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-6-((E)-2-(3-

hydroxynaphthalen-1-yl)vinyl)pyrimidine-5-carbonitrile

[0389] 4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(E)-2-(3-羟基萘-1-基)乙烯基)嘧啶-5-甲腈10

[0390] 将(1R,5S)-3-(5-氰基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(E)-2-(3-甲氧基萘-1-基)乙烯基)嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯9g(90mg,137.45 μ mol)溶于二氯甲烷(1.89mL)中,冰水浴下加入三溴化硼(344.35mg,1.37mmol,102.79 μ L),室温搅拌过夜。加入甲醇(1mL)淬灭,有机相减压浓缩,所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱AKZONOBEL Kromasil;250 \times 21.2mm I.D.;5 μ m,20mL/min;流动相A:0.05%TFA+H₂O,流动相B:CH₃CN),得到4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(E)-2-(3-甲氧基萘-1-基)乙烯基)嘧啶-5-甲腈9(1.97mg)和4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(E)-2-(3-羟基萘-1-基)乙烯基)嘧啶-5-甲腈10(6mg)。

[0391] 9:MS m/z(ESI):541.1[M+H]⁺

[0392] 10:MS m/z(ESI):555.2[M+H]⁺

[0393] 生物学评价

[0394] 测试例1、本发明化合物对KRAS G12D:RAF1蛋白相互作用的抑制能力测定

[0395] 以下方法用于测定本发明化合物在体外条件下阻断KRAS G12D:RAF1蛋白相互作用的能力。本方法使用Cisbio公司的KRAS-G12C/SOS1 BINDING ASSAY KITS试剂盒(63ADK000CB21PEG),详细实验操作可参考试剂盒说明书。

[0396] 将实验流程简述如下:使用diluent buffer(货号62DLBDDF)配置Tag1-RAF1和Tag2-KRAS-G12D蛋白为5X的工作液浓度备用。受试化合物溶解于DMSO中制备为10mM贮存液,随后使用diluent buffer进行稀释备用。首先向孔中加入2 μ L受试化合物(反应体系终浓度为10000nM-0.1nM),随后加入4 μ L Tag1-RAF1 5X的工作液和4 μ L Tag2-KRAS-G12D 5X的工作液,离心并混匀,静置15分钟;随后加入10 μ L预混匀的anti-Tag1-Eu³⁺和anti-Tag2-XL665,室温下孵育4小时;最后使用酶标仪以TF-FRET模式上测定在304nm的激发波长下,各孔发射波长为620nm和665nm的荧光强度,并计算各孔665/620的荧光强度比值。通过与对照组(0.1%DMSO)的荧光强度比值进行比较,计算受试化合物在各浓度下的百分比抑制率,并通过GraphPad Prism 5软件以受试化合物浓度对数值-抑制率进行非线性回归分析,获得化合物的IC₅₀值,结果见表1。

[0397] 本发明化合物的IC₅₀值结果以A、B、C表示,分别为:

[0398] “A”表示IC₅₀≤1 μ M;“B”表示1 μ M<IC₅₀≤10 μ M;“C”表示IC₅₀>10 μ M。

[0399] 表1本发明化合物对KRAS G12D:RAF1蛋白相互作用的抑制活性表

[0400]

实施例编号	IC ₅₀ (μ M)
1	C
2	C
3	C
4	C
5	C

6	C
8	C
9	C
10	C

[0401] 结论:本发明化合物对KRAS G12D:RAF1蛋白相互作用的有较好地抑制作用。

[0402] 测试例2、本发明化合物对AGS细胞增殖抑制测定

[0403] 以下方法用于测定本发明化合物对AGS细胞增殖的影响。AGS细胞(含有KRAS G12D突变)购于中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心,培养于含10%胎牛血清、100U青霉素和100 μ g/mL链霉素的F-12K培养基中。细胞活力通过CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay试剂盒(Promega,货号G7573)进行测定。

[0404] 实验方法按照试剂盒说明书的步骤操作,简述如下:受试化合物首先溶解于DMSO中制备为10mM贮存液,随后以培养基进行稀释,配制成测试样品,化合物的终浓度范围在1000nM-0.015nM。将处于对数生长期的细胞以500个细胞每孔的密度接种至96孔细胞培养板中,在37 $^{\circ}$ C,5%CO₂培养箱中培养过夜,随后加入受试化合物后继续培养72小时。培养结束后,向每孔加入50 μ L体积的CellTiter-Glo检测液,震荡5分钟后静置10分钟,随后在酶标仪上使用Luminescence模式读取样品各孔发光值。通过与对照组(0.3%DMSO)的数值进行比较计算化合物在各浓度点的百分比抑制率,之后在GraphPad Prism 5软件中以化合物浓度对数-抑制率进行非线性回归分析,获得化合物抑制细胞增殖的IC₅₀值,结果见表2。

[0405] 本发明化合物的IC₅₀值结果以A、B、C表示,分别为:

[0406] “A”表示IC₅₀ \leq 1 μ M; “B”表示1 μ M < IC₅₀ \leq 10 μ M; “C”表示IC₅₀ > 10 μ M;

[0407] 表2本发明化合物对AGS细胞增殖抑制活性表

实施例编号	IC ₅₀ (μ M)
5	C
6	A
8	B
10	B

[0409] 结论:本发明化合物对和AGS细胞增殖具有明显的抑制作用。