

具有抗 KRAS 突变肿瘤活性的化合物

交叉引用

本申请要求 2022 年 9 月 30 日递交的中国专利申请 202211208795.6、2022 年 12 月 9 日
5 递交的中国专利申请 202211583282.3、2023 年 1 月 17 日递交的中国专利申请 2023100802872、
2023 年 3 月 16 日递交的中国专利申请 2023102587885、2023 年 6 月 16 日递交的中国专利申请
2023107213489 和 2023 年 9 月 26 日递交的中国专利申请 2023112477769 的优先权。

技术领域

本发明涉及药物化学领域。更具体地，本发明涉及一类可用作 KRAS 抑制剂的具有新结
10 构的化合物、包含这类化合物的药物组合物、制备这类化合物的方法以及这些化合物在治疗
癌症或肿瘤中的用途。

背景技术

Ras，即大鼠肉瘤致癌基因同系物，代表一组密切相关的单体球形蛋白，属于 GTP 酶蛋
白家族。具体而言，在正常生理条件下，Ras 接受生长因子和各种其他细胞外信号而被激活，
15 负责调节细胞生长、存活、迁移和分化等功能。Ras 的这些调节功能是通过 GDP 结合状态和
GTP 结合状态之间的转换即“分子开关”来进行(Alamgeer 等人，Current Opin Pharmacol. 2013,
13:394-401)。与 GDP 结合的 Ras 是非活性形式，处于休眠或关闭状态，此时信号系统关闭，
当其暴露于一些促生刺激时会被活化，例如其可以被鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)诱导而释放
GDP 并与 GTP 结合，结果是 Ras 被由此“开启”，从而转化为 Ras 活性形式，其募集并活化
20 各类下游效应子，进行信号传递，能够将细胞表面的信号传送至细胞质中，从而控制众多关
键的细胞过程如分化、存活和增殖(Zhi Tan 等人，Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2016,
16, 345-357)。

Ras 具有 GTP 酶活性，其可以裂解 GTP 的末端磷酸而将其转化为 GDP，即将其自身转
化为非活性状态。但是 Ras 的内源性 GTP 酶活性非常低，将 GTP-Ras 转化为 GDP-Ras 需要
25 外源性蛋白 GAP(GTP 酶激活蛋白)。GAP 与 Ras 相互作用并促进 GTP 向 GDP 的转化。因此，
任何影响 Ras 与 GAP 相互作用或者影响 GTP 向 GDP 转化的 Ras 基因突变，都会导致 Ras 长
时间处于活化状态，由此向细胞持续传达生长和分裂的信号，刺激细胞不断增殖，最终导致
肿瘤形成和发展。

在人类肿瘤相关的基因中，存在三种遍在表达的 Ras 基因 H-RAS、K-RAS 和 N-RAS，
30 其分别编码高度同源的、约 21KDa 的 HRas、NRas、KRas 蛋白。1982 年，研究人员首次发现
Ras 在癌细胞系中突变活化(Chang, E.H.等人，Proceedings of the National Academy of Sciences
of the United States of America, 1982, 79(16), 4848-4852)。随后在不同癌症类型中进行的大型基
因组测序研究揭示，Ras 蛋白在超过 30%的癌症类型中发生突变，尤其在胰腺癌(>90%)、结

肠癌(45%)和肺癌(35%)中的突变率最高。转基因和基因工程小鼠模型也已经揭示,突变的 Ras 蛋白足以驱动并引发多种类型的癌症,且 Ras 致癌基因对于多种癌症类型的肿瘤的维持和进展也是至关重要的,例如在 Ras 突变癌症细胞系和癌症动物模型中,已经显示 RNA 干预能够减缓肿瘤的生长。这些研究使得 Ras 肿瘤蛋白成为药学领域中广为接受的非常有吸引力的抗癌药物靶点。

研究表明, Ras 突变最常见于 KRas, 约 85%的 Ras 突变驱动癌症中可以观察到 KRas 突变;绝大部分 Ras 突变发生在密码子 G12、G13 和 Q61 上,其中约 80%的 KRas 突变又发生于密码子 12 的甘氨酸处,例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变、G13D 突变等。KRas 突变常见于胰腺癌、肺腺癌、结直肠癌、胆囊癌、甲状腺癌和胆管癌,也可见于 25%的非小细胞肺癌患者中(McCormick, F.等人, Clinical Cancer Research 21(8), 1797-1801, 2015)。因此, KRas 突变蛋白已经成为 Ras 药物靶点研究中最重要

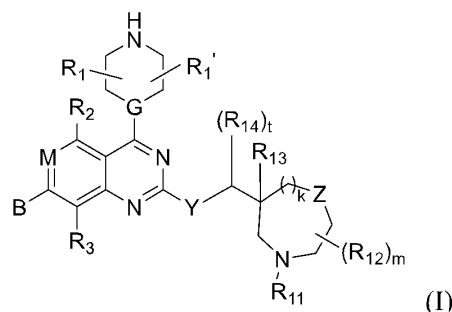
的分支,对于其抑制剂的开发也被视为抗癌/肿瘤药物开发中非常具有前景的研发方向。

但是,过去几十年针对 Ras 的药物研发显示,由于 Ras 蛋白表面光滑,缺少明显的用于结合小分子抑制剂的沟状或口袋装结构,而且其对鸟嘌呤底物的亲和力非常高(皮摩尔级),使得其小分子抑制剂的开发陷入了难以解决的困境,由此 Ras 在业内长久以来被认为是“不可成药的”靶点。同时,目前仍然非常需要作为 KRas 抑制剂的更多结构类型或模式的化合物,提供更多的治疗选择,或者提供相对于现有 KRas 抑制剂而言进一步改进的抑制活性,从而为临床提供更强效的治疗药物。

本发明解决了这些和其他需求。本发明提供了具有 KRas 突变蛋白抑制活性的新结构抑制剂化合物。这些本发明化合物因具有改进的结构模式,相比现有技术已有的 KRas 突变蛋白抑制剂,具有增强的抑制 KRas 突变蛋白的活性以及对相关肿瘤抑制活性,具有良好的药代动力学性质,从而具有良好的成药性,比如能够以方便的方式给药后更容易在体内吸收,且毒副作用减少,具有改善的耐药性和安全性,以及降低的药物相互作用风险。

发明简述

本发明提供了本文如下所定义的具有结构式(I)的化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物:



其中各个基团的定义如发明详述部分所定义。

本发明还提供了包含本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物以及任选的药学可接受的赋形剂或载体的药物组合物。

本发明还提供了用作药物的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物。

5 本发明还提供了本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物,用作 Ras 突变蛋白、尤其是 KRas 突变蛋白(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变蛋白)、优选 KRas G12D 的抑制剂。

10 本发明还提供了用于治疗 and/or 预防由 Ras 突变蛋白、尤其是 KRas 突变蛋白(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变蛋白)、优选 KRas G12D 突变蛋白介导的疾病的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物,或包含其的药物组合物。

15 本发明还提供了本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物、或包含其的药物组合物用于治疗 and/or 预防由 Ras 突变蛋白、尤其是 KRas 突变蛋白(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变蛋白)、优选 KRas G12D 突变蛋白介导的疾病的用途。

20 本发明还提供了本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物、或包含其的药物组合物在制备用于治疗 and/or 预防由 Ras 突变蛋白、尤其是 KRas 突变蛋白(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变蛋白)、优选 KRas G12D 突变蛋白介导的疾病的药物中的用途。

25 本发明还提供了治疗 and/or 预防由 Ras 突变蛋白、尤其是 KRas 突变蛋白(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变蛋白)、优选 KRas G12D 突变蛋白介导的疾病的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物、或包含其的药物组合物。

本发明还提供了一种治疗肿瘤或癌症的方法,其包括向有需要的患者施用本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物、或包含其的药物组合物。

30 本发明还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在研究中作为 KRas 抑制剂、特别是作为抑制 KRas G12D 的研究工具化合物的用途。

本发明还提供了药物组合,其包含本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物和一种或多种其他药物活性剂。

本发明还提供了用于制备本发明化合物的方法。

发明详述

定义

除非另外指出，说明书和权利要求书中使用的各个术语具有以下所示含义。在特定的术语或短语没有特别定义的情况下，应该按照本领域的普通含义理解。在冲突的情况下，以本说明书(包括定义)为准。

在本文所公开的化合物的化学结构和名称发生冲突的情况下，以化学结构为准。

本文所用的术语“Ras 突变”或“Ras 突变蛋白”是指其中一个或多个密码子发生突变的 Ras 基因所编码和表达的蛋白，典型地包括但不限于 Ras 的密码子 12 位的甘氨酸、密码子 13 位的甘氨酸或密码子 61 位的谷氨酰胺发生突变的 Ras 蛋白，例如突变的 HRas、NRas 或 KRas。这些残基位于 Ras 的活性位点，其突变可损害 Ras 的固有的或 GAP-催化的 GTP 酶活性，导致与 GTP 结合的 Ras 持续存在。

对本发明的目的而言，“Ras 突变”或“Ras 突变蛋白”以及描述抑制活性时所针对的“Ras”可互换使用，且一般地是指突变的 HRas、NRas 或 KRas，例如但不限于 KRas-G12C(密码子 G12 处甘氨酸向半胱氨酸的突变)、KRas-G12D(密码子 G12 处甘氨酸向天冬氨酸的突变)、HRas-G12D、NRas-G12D、KRas-G12V(密码子 G12 处甘氨酸向缬氨酸的突变)、KRas-G13D(密码子 G13 处甘氨酸向天冬氨酸的突变)；特别地是指 KRas 突变蛋白，更特别地是指 KRas-G12C 突变蛋白、KRas-G12D 突变蛋白、KRas-G12V 突变蛋白、G12A 突变蛋白、G12R 突变蛋白、G12S 突变蛋白、KRas-G13D 突变蛋白，最特别地是指 KRas-G12D 突变蛋白。

本文所用的术语“治疗”是指给患有所述疾病、或者具有所述疾病的症状的受试者、例如哺乳动物、例如人施用一种或多种本文所述的本发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物，用以治愈、缓解、减轻或影响所述疾病或所述疾病的症状。优选地，治疗是治愈性或改善性的。

本文所用的术语“预防”在本领域中是众所周知的，是给怀疑患上或易感于如本文所定义的 Ras 突变介导的疾病、尤其是癌症或肿瘤的受试者、例如哺乳动物、例如人施用一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物，使得罹患所定义疾病的风险降低，或预防疾病的发作。术语“预防”包含在诊断或确定任何临床和/或病理症状以前使用本发明的化合物。

本文所用的术语“抑制”和“降低”或这些术语的任何变体，是指生物活性剂的能力，其通过直接或间接与靶点相互作用，降低目标靶点的信号传导活性，且是指目标靶点活性的任何可以测量的减少或完全抑制。例如，与正常情况相比，可以是活性(例如 KRas 活性)降低量约、至多约或至少约 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多、或其中可衍生的任何范围。

本文所用的术语“选择性抑制”是指生物活性剂的能力，其通过直接或间接与靶点相互

作用，相比脱靶的信号活性，优先降低目标靶点的信号传导活性。就本发明化合物而言，相对于 Ras 蛋白的一个或多个密码子发生的各类突变，其具有选择性抑制 KRas、HRas 或 NRas 蛋白的 G12 或 G13 突变的能力，例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变，优选选择性抑制 KRas 蛋白的 G12D 突变的能力。例如，与对另一种特定 Ras 突变相比，本发明对特定 Ras 突变具有至少 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多、或其中可衍生的任何范围的更好活性的抑制，或与对另一种特定 Ras 突变的活性相比，对特定 Ras 突变(例如 KRas-G12D)具有至少 1-、2-、3-、4-、5-、10-、25-、50-、100-、250-或 500-倍的更好活性。

10 本文所用的术语“Ras 突变介导的疾病”是指 Ras 突变对所述疾病的发生和发展起到促进作用，或抑制 Ras 突变将降低疾病的发生率、减少或消除疾病病状。对于本发明而言，“Ras 突变介导的疾病”优选指的是 KRas 突变介导的疾病，最优选 KRas-G12D 介导的疾病，更进一步优选 KRas-G12D 介导的癌症或肿瘤。

15 本文所用的术语“癌症”或“肿瘤”是指异常的细胞生长和增殖，无论是恶性的还是良性的，和所有的癌前期细胞和癌细胞和组织。对本发明的各个方面而言，所述癌症或肿瘤包括但不限于肺腺癌、肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区域癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾脏或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统肿瘤(CNS)、原发性 CNS 淋巴瘤、脊柱肿瘤、脑干神经胶质瘤或垂体腺瘤。

对于本发明的各个方面，优选地，所述癌症或肿瘤与 Ras 突变、尤其是 KRas 突变、优选 KRas G12D 突变相关，包括但不限于上述肿瘤类型以及其优选范围。本发明特别优选的肿瘤包括肺癌、肺腺癌、结肠癌、直肠癌、胰腺癌、子宫内膜癌、胆管癌、白血病和卵巢癌。

25 本文所用的术语“受试者”、“个体”或“患者”是指脊椎动物。在某些实施方案中，脊椎动物为哺乳动物。哺乳动物包括但不限于农场动物(如牛)、运动动物、宠物(如豚鼠、猫、狗、兔子和马)、灵长类动物、小鼠和大鼠。在某些实施方案中，哺乳动物是人类。

30 本文所用的术语“治疗有效量”是指通常足以对需要治疗的所述“Ras 突变介导的疾病”如癌症或肿瘤患者产生有益治疗效果的量或剂量。本领域技术人员可以通过常规方法、结合常规影响因素来确定本发明中活性成分的有效量或剂量。

本文所用的术语“药物组合”是指本发明化合物可与其它活性剂组合用于实现本发明的目的。所述其他活性剂可以是一种或多种另外的本发明化合物，或可以是与本发明化合物相容即不会相互不利影响、或具有互补活性的第二种或另外的(例如第三种)化合物，例如这些活性剂已知调节其他生物活性通路，或者调节本发明化合物所涉及生物活性通路中的不同组

分, 或甚至是与本发明化合物的生物靶点相重叠。这类活性剂以达到预期目的的有效量适宜地组合存在。所述其他活性剂可以与本发明化合物在单一药物组合物中共同施用, 或与本发明化合物处于不同的离散单元中分别施用, 当分别施用时可以同时或相继进行。所述相继施用在时间上可以是接近或隔远的。

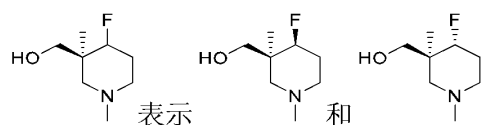
- 5 本文所用的术语“药学上可接受的”意指当向动物例如人类适量施用时不会产生不利、过敏或其它不良反应的分子实体和组合物。

本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指保留了母体化合物的生物学有效性和性质并且在生物学或其它方面不是不可取的那些盐, 包括酸加成盐和碱加成盐。“药学上可接受的酸加成盐”可由具有碱性基团的化合物与无机酸或有机酸形成, 无机酸例如盐酸、氢溴酸、
 10 硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等, 有机酸可以选自脂族、脂环族、芳香族、芳脂族、杂环类、羧酸类和磺酸类有机酸, 如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、双羟萘酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲
 15 苯磺酸、水杨酸等。“药学上可接受的碱加成盐”包括衍生自无机碱如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝的盐等的那些, 以及衍生自药学上可接受有机无毒碱的盐, 包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺、取代铵, 包括天然存在的取代胺、环状胺和碱性离子交换树脂, 如
 20 氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、氨丁三醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、三乙醇胺、可可碱、嘌呤、嘧啶、嘧啶、N-乙基嘧啶、聚胺树脂等。

本文所用的术语“异构体”是指化合物在结构上可能存在的任何立体异构体、对映体混合物、包括外消旋物、非对映异构体混合物、几何异构体、阻旋异构体和/或互变异构体。所述异构体立体化学的确定和分离方法为本领域技术人员所熟知(S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 和 Eliel, E. 和
 25 Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994)。

本发明的某些化合物包含至少一个不对称中心, 且由此产生立体异构体, 故本发明涵盖本文所定义化合物的所有可能的异构体形式, 及其药学可接受的盐或溶剂合物, 另有指示除外。

30 本文化合物结构式或结构片段中使用的“”或“”表示立体中心即手性中心的绝对构型, 相应地在本发明所提供的化合物或中间体的命名中以 R 或 S 表示关于该手性中心的绝对构型; 连接于手性中心的“”表示所在手性中心两种构型同时存在的外消旋形式, 如

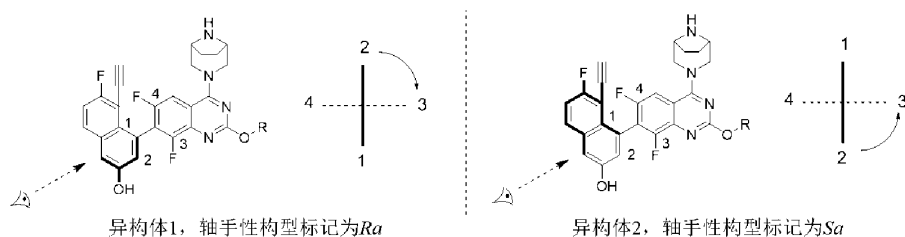


表示

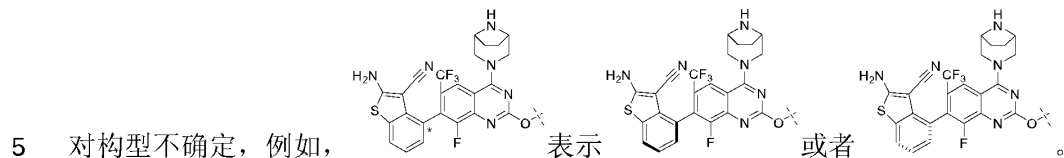
和

的混合物。在有些本发明化合物定义中也可以使用轴

手性表示化合物构型，这些构型的确定使用本领域技术人员所熟知的 Cahn-Ingold-Prelog 规则，如下图两个示例结构中轴手性绝对构型描述如下：



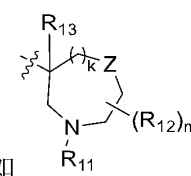
当链接轴手性键标记有“*”时，表示化合物为单一手性构型，且通过 SFC 拆分获得，但是绝



本文化合物定义、化合物结构式或结构片段中的各原子所连接的基团数量取决于该原子的化学价，不必全部示出。一般而言，基团定义、结构式或结构片段中仅示出非氢基团，未示出的基团一般代表 H，本领域技术人员可以容易地确定未示出的基团是否存在以及存在的数量。

- 10 应当理解的是，当本领域技术人员基于本文所示化合物结构能够判断该化合物存在一对手性异构体、且判断基于本领域常规方法可以容易地拆分时，则本文对该化合物外消旋体的公开(无论是结构式还是化学名)，均应视为已经分别公开了该化合物的各个异构体。

本文所涉及结构片段中使用的“~”指示与其交叉的键是该结构片段连接于分子其余部分的键。

- 15 本文所涉及环状结构片段中以横跨化学键示出的取代基，例如  中的-(R_{12})_m，是指该一个或多个 R_{12} 取代基可以取代在环中任意化学上可行的一个或多个取代位点，包括 Z。

- 20 本发明的化合物包括本发明化合物的未标记形式及其同位素标记形式。化合物的同位素标记形式是仅在一个或多个原子被相应的同位素富集原子替换不同的化合物。可以并入本发明化合物中的同位素的实例包括例如氢、碳、氮、氧、氟、氯和碘的同位素，例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{37}Cl 和 ^{125}I 。此类同位素标记的化合物可用作例如生物测定中的探针、分析工具或用作治疗剂。在某些实施方案中，本发明的化合物以未标记的形式提供，在另一些实施方案中，本发明的化合物以同位素标记的形式提供，如氢同位素 D 标记的形式，特别地，本文通式(I)及其各个子通式化合物中的 R_{11} 和 R_{14} 基团中的一个或多

个H可被同位素D取代,例如 R_{14} 各自独立地为H或D, R_{11} 可以被一个或多个D取代,特别是被一个或多个D取代的-C₁₋₆烷基。

本文所用的术语“溶剂合物”是指包含化学计量的或非化学计量的溶剂的化合物的溶剂加成形式,包括本发明化合物的任何溶剂化形式,包括例如与水的溶剂合物,例如水合物,或与有机溶剂的溶剂合物,例如甲醇、乙醇或乙腈,即分别作为甲醇化物、乙醇化物或乙腈化物;或为任何多晶型物的形式。应当理解的是,本发明化合物的这类溶剂合物还包括本发明化合物的药学上可接受盐的溶剂合物。

本文所用的术语“代谢物”意指化合物经由体内代谢生成的产物。这类产物可例如源自所施用化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、去酯化、酶促剪切等。代谢物产物的鉴定和分析以本领域技术人员熟知的方式进行。

本文所用的术语“药学上可接受的赋形剂”或“药学上可接受的载体”是指一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质,适合于人使用,且具有足够的纯度和足够低的毒性,其实例包括但不限于纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、醋酸纤维素等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温类)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂等。

本文所用的术语“卤素”或“卤代”意指F、Cl、Br或I。此外,本文定义基团时使用的术语“被卤素取代的”旨在包括单卤代或多卤代基团,其中一个或多个相同或不同的卤素取代相应基团中的一个或多个氢。

本文所用的术语“烷基”意指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的单价饱和烃基团。具体地,烷基具有1-10个,例如1至8个、1至6个、1至5个、1至4个、1至3个或1至2个碳原子。例如,如本文中所使用,术语“C₁₋₆烷基”指具有1至6个碳原子的直链或支链的饱和烃基团,其实例例如甲基、乙基、丙基(包括正丙基和异丙基)、丁基(包括正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)、戊基(包括正戊基、异戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基等。

本文所用的术语“-O-烷基”或“烷氧基”意指通过氧原子与分子其余部分相连的本文定义的烷基。具体地,-O-烷基具有1-10个,例如1至8个、1至6个、1至5个、1至4个、1至3个或1至2个碳原子。例如,如本文中所使用,术语“-O-C₁₋₆烷基”指通过氧原子与分子其余部分相连的具有1至6个碳原子的直链或支链的饱和烃基团,其实例例如-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基(包括-O-正丙基和-O-异丙基)、-O-丁基(包括-O-正丁基、-O-异丁基、-O-仲丁基或-O-叔丁基)、-O-戊基(包括-O-正戊基、-O-异戊基、-O-新戊基)、-O-正己基、2-甲基戊基-O-等。

本文所用的术语“-S-烷基”意指通过硫原子与分子其余部分相连的本文定义的烷基。具体地,-S-烷基具有1-10个,例如1至8个、1至6个、1至5个、1至4个、1至3个或1至2个碳原子。例如,如本文中所使用,术语“-S-C₁₋₆烷基”指通过硫原子与分子其余部分相连

的具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链的饱和烃基团, 其实例例如-S-甲基、-S-乙基、-S-丙基(包括-S-正丙基和-S-异丙基)、-S-丁基(包括-S-正丁基、-S-异丁基、-S-仲丁基或-S-叔丁基)、-S-戊基(包括-S-正戊基、-S-异戊基、-S-新戊基)、-S-正己基、2-甲基戊基-S-等。

如本文中所使用的术语“任选被卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”指上文所述的 C₁₋₆ 烷基, 其中一个或多个(例如 1、2、3、4 或 5 个)氢原子任选被卤素代替。本领域技术人员应当理解, 当卤素取代基多于一个时, 卤素可以相同也可以不同, 并且可以位于相同或不同的 C 原子上。“卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”的实例有例如-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CCl₃、-C₂F₅、-C₂Cl₅、-CH₂CF₃、-CH₂Cl、-CH₂CH₂CF₃ 或-CF(CF₃)₂ 等。

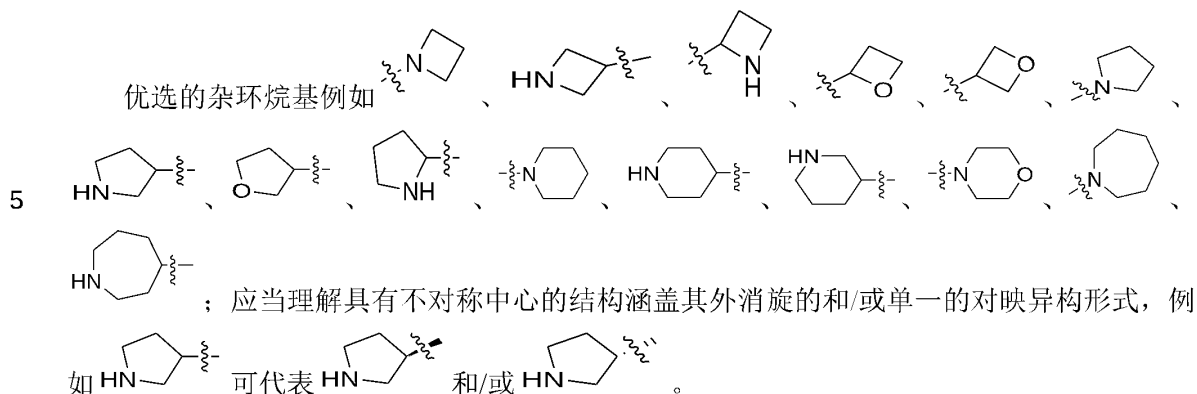
本文所用的术语“烯基”指由碳原子和氢原子组成的包含至少一个双键的直链或支链的不饱和烃基团。具体地, 烯基具有 2-8 个, 例如 2 至 6 个、2 至 5 个、2 至 4 个或 2 至 3 个碳原子。例如, 如本文中所使用, 术语“C₂₋₆ 烯基”指具有 2 至 6 个碳原子的直链或支链的烯基, 例如乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基等, 烯基中与分子其余部分相连的碳原子可以是饱和的, 也可以是烯键碳原子。

本文所用的术语“炔基”指由碳原子和氢原子组成的包含至少一个叁键的直链或支链的不饱和烃基团。具体地, 炔基具有 2-8 个, 例如 2 至 6 个、2 至 5 个、2 至 4 个或 2 至 3 个碳原子。例如, 如本文中所使用, 术语“C₂₋₆ 炔基”指具有 2 至 6 个碳原子的直链或支链的炔基, 例如乙炔基、丙炔基、炔丙基、丁炔基等, 炔基中与分子其余部分相连的碳原子可以是饱和的, 也可以是炔键碳原子。

如本文中所使用的术语“环烷基”意指具有指定环碳原子数的单环、稠合多环、桥接多环或螺环非芳族饱和单价烃环结构。环烷基可具有 3 至 12 个碳原子(即 C₃₋₁₂ 环烷基), 例如 3 至 10 个、3 至 8 个、3 至 7 个、3 至 6 个、5 至 6 个碳原子。适合的环烷基的实例包括但不限于单环结构, 如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基; 或多环(例如双环)结构, 包括螺环、稠合或桥连系统, 如双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基、螺[3.4]辛烷基、双环[3.1.1]己烷基、双环[3.1.1]庚基或双环[3.2.1]辛基等。例如, 如本文中定义化合物所使用的术语“C₃₋₆ 环烷基”是指单环环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

本文所用的术语“杂环烷基”意指包括一或多个(例如 1、2、3 或 4 个)独立地选自 O、N 及 S 的杂原子及指定环原子数的单环、稠合多环、螺环或桥接多环非芳族饱和环结构, 或其 N-氧化物, 或其 S-氧化物或 S-二氧化物。杂环烷基可具有 3 至 12 个环成员(可称为 3-12 元杂环烷基), 例如 3 至 10 个环成员, 3 至 8 个环成员, 3 至 7 个环成员, 4 至 7 个环成员、4 至 6 个环成员、5 至 6 个环成员。杂环烷基通常含有至多 4 个(例如 1 个、2 个、3 个或 4 个)杂原子, 例如含有 1 至 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 4-7 元杂环烷基。适合的杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁基、吡咯烷基(例如 1-吡咯烷基、2-吡咯烷基及 3-吡咯烷基)、四氢呋喃基(例如 1-四氢呋喃基、2-四氢呋喃基及 3-四氢呋喃基)、四氢噻吩基(例如 1-四氢噻吩基、2-四氢噻吩基及 3-四氢噻吩基)、哌啶基(例如 1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基及 4-哌啶基)、四氢吡喃基(例如 4-四氢吡喃基)、四氢噻喃基(例如 4-四氢噻喃

基)、吗啉基(例如吗啉代)、硫吗啉基、二噁烷基、哌嗪基或氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基例如 1,4-二氮杂环庚基、3,6-二氮杂-双环[3.1.1]庚基或 3-氮杂-双环[3.2.1]辛基。杂环烷基中与化合物其余部分连接的原子可以是碳原子,也可以是杂原子,只要化学上可行即可。



本文所用的术语“杂芳基”意指包括一或多个(例如 1、2、3 或 4 个)独立地选自 O、N 及 S 的杂原子及指定环原子数的单环或稠合多环芳族环结构, 或其 N-氧化物, 或其 S-氧化物或 S-二氧化物。具体地, 该芳族环结构可具有 5 至 12 个环成员。杂芳基可为例如 5-6 元单环、或由稠合的两个 6 元环、稠合的两个 5 元环、稠合的 6 元环和 5 元环、或稠合的 5 元环和 4 元环形成的稠合双环结构。杂芳基环通常含有至多 4 个杂原子、更通常至多 3 个杂原子, 杂原子独立地选自 O、N 和 S, 其中 N 和 S 可以是氧化状态如 N 氧化物、S=O 或 S(O)₂。在一个实施方案中, 杂芳基含有至少一个环氮原子、至少一个环硫原子或至少一个环氧原子。例如, 杂芳基可以是包含 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂芳基。适合的 5 元单环杂芳基的实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、呋咱基、噁唑基、噁二唑基、噁三唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基及四唑基; 适合的 6 元单环杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基及三嗪基。例如, 杂芳基也可以是包含 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子的稠合环, 例如苯并呋喃、苯并噻吩、吲哚、苯并咪唑、喹啉、苯并三唑、吡咯并[2,3-b]吡啶、吡咯并[2,3-c]吡啶、吡咯并[3,2-c]吡啶、吡咯并[3,2-b]吡啶、咪唑并[4,5-b]吡啶、咪唑并[4,5-c]吡啶、吡唑并[4,3-d]吡啶、吡唑并[4,3-c]吡啶、吡唑并[3,4-c]吡啶、吡唑并[3,4-b]吡啶、异喹啉、嘌呤、中氮茚、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[1,5-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]哒嗪、吡咯并[1,2-b]嘧啶、咪唑并[1,2-c]嘧啶、5H-吡咯并[3,2-b]吡嗪、1H-吡唑并[4,3-b]吡嗪、1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、喹啉、异喹啉、噌啉、喹啉、喹喔啉、酞嗪、1,6-萘啶、1,7-萘啶、1,8-萘啶、1,5-萘啶、2,6-萘啶、2,7-萘啶、吡啶并[3,2-d]嘧啶、吡啶并[4,3-d]嘧啶、吡啶并[3,4-d]嘧啶、吡啶并[2,3-d]嘧啶、吡啶并[2,3-b]吡嗪、吡啶并[3,4-b]吡嗪、嘧啶并[5,4-d]嘧啶、吡嗪并[2,3-b]吡嗪和嘧啶并[4,5-d]嘧啶。杂芳基中与化合物其余部分连接的原子可以是碳原子,也可以是杂原子,只要化学上可行即可。

30 本文所用的术语“羟基”是指-OH 基团。

本文所用的术语“氰基”是指-CN基团。

本文所用的术语“任选取代的”，除非另外指出，表示基团可以是未取代的或被一个或多个(例如 1、2、3、4 或 5 或更多，或其中可衍生的任何范围)对该基团所列的取代基取代，其中所述取代基可以相同或不同。在一个实施方案中，任选取代的基团具有 1 个取代基。在另一个实施方案中，任选取代的基团具有 2 个相同或不同的取代基。在另一个实施方案中，任选取代的基团具有 3 个相同或不同的取代基。在另一个实施方案中，任选取代的基团具有 4 个相同或不同的取代基。在另一个实施方案中，任选取代的基团具有 5 个相同或不同的取代基。

本文定义的许多基团都是任选被取代的，该定义部分所给出的取代基列表仅仅是示例性的，不意欲限制本说明书和权利要求书中其他部分所定义的取代基。

除非另有规定，本发明化合物定义中的 C_{n-n+m} 或 C_n-C_m 包括 n 至 $n+m$ 个碳的各种情况，例如 C_{1-6} 包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 ，也包括 n 至 $n+m$ 中的任何一个范围，例如 C_{0-6} 包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_{0-1} 、 C_{0-2} 、 C_{0-3} 、 C_{0-4} 、 C_{0-5} 、 C_{1-2} 、 C_{1-3} 、 C_{1-4} 、 C_{2-3} 等， C_{1-6} 包括 C_{1-2} 、 C_{1-3} 、 C_{1-4} 、 C_{2-6} 、 C_{3-6} 等。

有机合成领域普通技术人员均理解，本发明化合物结构上携带的各个基团，无论是未取代的还是被所定义的各种取代基所取代，均以使得化合物分子在化学上可行且稳定为前提，其中取代基的类型和数量由基团中原子的数量和化学价决定。

如在本说明书和随后的权利要求书中所使用的，词语“包含”和该词语的变体如“包括”和“含有”，意指“包括但不限于”，并且不意图排除例如其他添加剂、成分、整数或步骤。当将要素描述为包括多个成分、步骤或条件时，应理解的是，该要素也可以被描述为包括该多个成分、步骤或条件的任何组合，或“由多个或组合的成分、步骤或条件组成”或“基本上由多个或组合的成分、步骤或条件组成”。

应理解，当本文描述本发明化合物、包含其的药物组合物、药物组合、药盒以及相关的用途和方法时所涉及的剂量，是基于游离形式的重量，不包括其任何盐、水合物或溶剂化物，除非说明书中指出该剂量基于盐、水合物或溶剂化物的重量。

本发明解决的问题

如上所述，能够抑制 Ras 突变蛋白、尤其 KRas 突变蛋白(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变蛋白)、更尤其 KRas-G12D 突变蛋白的化合物能够用于治疗或预防由所述突变蛋白介导的疾病(例如癌症或肿瘤)。因此，在该领域，已经开发出多种结构类型的 Ras 抑制剂。但是，现有的 KRas 抑制剂仍然存在需要解决的问题，包括例如很多抑制剂的抗肿瘤活性不能令人满意、或具有毒副作用导致耐药性差、或药代动力学性质不足以允许通过方便的方式给药即“成药性”差，或因为对细胞色素 P450 酶系的抑制作用而导致不期望的药物相互作用，等等。进一方面，即便是对于具有良好抗肿瘤活性的抑制剂，人们仍期望能够通过结构优化，来进一步提高其在体内对靶蛋白的选择性

抑制活性、进一步改进其耐药性(更少的毒副作用或更好的安全性)且进一步改善其药代动力学性质,以便为临床上提供更多更好的治疗选择。

解决问题的方法

5 本发明人通过广泛且深入的研究,已经开发出一组对 Ras 突变蛋白、尤其 KRas 突变蛋白(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变蛋白)、更尤其 KRas-G12D 突变蛋白具有明显抑制活性的化合物。本发明人通过结构改造和活性验证,发现在所述 KRas 抑制剂结构的苯并嘧啶环的若干特定位点,进行特定类型的取代基修饰,所实施的若干取代位点和取代基类型的特定组合,获得了相比现有技术抑制剂进一步提高的对 KRas-G12D 突变蛋白的抑制活性,而且这样修饰得到的化合物具有良好的
10 的安全性,具有减少的药物相互作用风险,还具有良好的、甚至是进一步改善的药代动力学性质,使得能够以方便的方式给药。

由此,本发明主要提供有效的 Ras 抑制剂、具体地 KRas 抑制剂(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变抑制剂)、更具体地 KRas-G12D 抑制剂化合物;含有此类化合物作为活性成分的药物组合物;作为药物、用于治疗或预防由 Ras、具体地 KRas(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变)、更具体地 KRas-G12D 介导或得益于 Ras、具体地 KRas(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变)、更具体地 KRas-G12D 抑制的肿瘤或癌症的所述化合物;使用所述化合物用于治疗或预防由 Ras、具体地 KRas(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变)、更具体地 KRas-G12D 介导或得益于 Ras、具体地 KRas(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变)、更具体地 KRas-G12D 抑制的疾病如肿瘤或癌症的方法;以及所述化合物在制备用于治疗或预防由 Ras、具体地 KRas(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变)、更具体地 KRas-G12D 介导或得益于 Ras、具体地 KRas(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变)、更具体地 KRas-G12D 抑制的疾病如肿瘤或癌症的药物中的用途。
20
25

本发明由此提供以下技术方案。

本发明化合物

30 本申请通篇使用的术语“发明的化合物”和“本发明的化合物”等,除非另外限定,涵盖本文各个实施方案及其优选实施方案中定义的化合物或其各个具体实施方式、包括其异构体,包括阻转异构体、对映体混合物、特别是外消旋体、非对映异构体混合物、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物、前药、同位素变体和盐(例如药学上可接受的盐)。

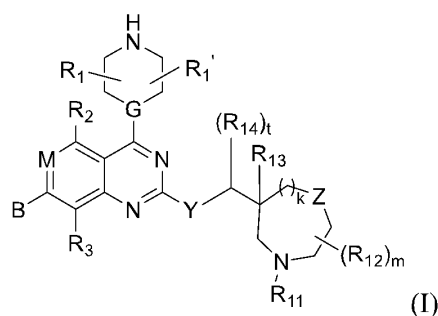
因此,本发明化合物的上述各类异构体和衍生物由此均涵盖在本发明范围内,其各自的含义、制备及具体示例如上文“定义”部分所定义,或为本领域技术所熟知。然而,优选地

为本发明化合物和/或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

本发明还涵盖本发明化合物的 N-氧化物，只要这些化合物含有碱性氮原子如存在于含氮杂环中的氮原子且化学和生物学上可行。本发明的某些化合物可以以多晶型或无定形形式存在，故它们也落入本发明的范围内。

5 本发明提供如下化合物实施方案：

实施方案 1： 式(I)的化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，



其中：

10 R_1 和 R_1' 一起形成环内桥连 $-(CH_2)_t-$ 或 $-CH_2=CH_2-$;

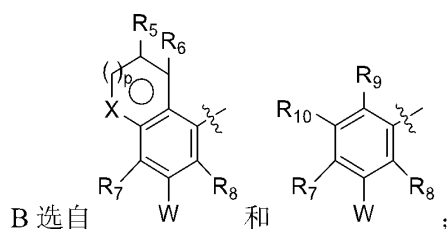
R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、卤素、任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、任选被卤素取代的 C_{2-6} 炔基和任选被卤素取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基；

G 选自 CH 和 N；

Y 选自 O、S 和 Se；

15 M 选自 N 或 C- R_4 ；

Z 选自 N、C、O、S 和 Se；



B 选自

X 选自 C 和 S, p 选自 0 和 1, 条件是 p 为 0 时 X 为 S, p 为 1 时 X 为 C；

W 选自 H、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、OH 和 NH_2 ；

20 R_4 选自 H、卤素、CN、 $-C_{1-6}$ 烷基和 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基，其中的 $-C_{1-6}$ 烷基和 $-C_{3-6}$ 环烷基各自独立地任选被卤素或 CN 取代；

R_5 选自 H、卤素和 NH_2 ；

R₆选自H、卤素、CN、-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-Se-C₁₋₆烷基和-C₂₋₆炔基，其中的-C₁₋₆烷基和-C₂₋₆炔基各自独立地任选被卤素取代；

R₇和R₈各自独立地选自H、卤素、-NO₂、CN、-C₁₋₆烷基、-N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂和-C(O)OR^a，其中的-C₁₋₆烷基任选被卤素或-N(R^a)₂取代；

- 5 R₉选自-Si(R^b)₃、CN、NO₂、-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基、-(CH₂)_n-5-6元杂芳基和-(CH₂)_n-苯基，其中-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₃₋₆环烷基、5-6元杂芳基和苯基各自独立地任选被选自卤素、-Se-C₁₋₆烷基和任选被卤素取代的C₁₋₆烷基的基团取代；

R^a选自H和任选被卤素取代的-C₁₋₆烷基；

- 10 R^b选自-C₁₋₆烷基和-C₂₋₆烯基，各自任选被卤素取代；

R₁₀选自H、卤素、CN、-C₁₋₆烷基和-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基，其中的-C₁₋₆烷基和-C₃₋₆环烷基各自独立地任选被卤素或CN取代；

- 15 R₁₁选自H、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基和-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基，其中的C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基或C₃₋₆环烷基各自独立地任选被卤素、CN、-O-C₁₋₆烷基或-O-CON(R^a)₂取代；

R₁₂选自H、卤素、-CN、-OH、N(R^a)₂、-O-C₁₋₆烷基、-O-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基和-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基，其中每次出现的C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基或C₃₋₆环烷基各自独立地任选被卤素、CN或-OC₁₋₆烷基取代，

- 20 或者连接于同一个碳原子上的两个R₁₂形成=C(R^c)₂、螺C₃₋₆环烷基或螺4-7元杂环烷基，其中R^c各自独立地选自H、卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆烷基，且所述螺C₃₋₆环烷基或螺4-7元杂环烷基任选被卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆烷基取代，

或者连接于相邻环碳原子上的两个R₁₂与它们所连接的碳原子一起形成C₃₋₄环烷基，

或者连接在非相邻环碳原子上的两个R₁₂一起形成桥连亚甲基或亚乙基；

- 25 R₁₃选自H、-C₁₋₆烷基和-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基，其中的-C₁₋₆烷基和-C₃₋₆环烷基各自独立地任选被卤素或-O-C₁₋₆烷基取代；

或者当R₁₂和R₁₃连接于相邻环碳原子上时与它们所连接的碳原子一起形成C₃₋₄环烷基；

R₁₄选自H、-C₁₋₆烷基和-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基，其中的C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基各自独立地任选被卤素或-O-C₁₋₆烷基取代，或者连接于同一碳原子上的两个R₁₄与它们所连接的碳原子一起形成C₃₋₄环烷基；

- 30 k选自0或1；

m和n各自独立地选自0至2的整数；和

t选自1至2的整数。

实施方案 1.1: 实施方案 1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 W 选自 OH 和 NH₂; R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基; R₅ 选自 H 和卤素; R₆ 选自 H、卤素、-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基、-Se-C₁₋₆ 烷基和-C₂₋₆ 炔基, 其中的-C₁₋₆ 烷基和-C₂₋₆ 炔基各自独立地任

5 选被卤素取代。

实施方案 1.2: 实施方案 1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、卤素、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基, 且当连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成=C(R^c)₂、螺 C₃₋₆ 环烷基或螺 4-7 元杂环烷基时, 其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤

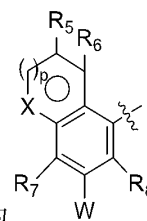
10 素取代的-C₁₋₆ 烷基。

实施方案 1.3: 实施方案 1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 W 选自 H、卤素、OH 和 NH₂。

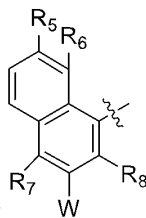
实施方案 1.4:

实施方案 2.1: 实施方案 1 至 1.3 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳

15 定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 B 为



C, 即 X 所在的稠合双环部分为



实施方案 2.1.1: 实施方案 2.1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₅ 为 H; 或 R₅ 为卤素, 选自 F、Cl、Br、I; 优选 R₅ 为卤素, 最优选 F。

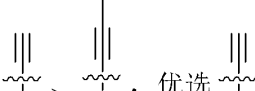
20 **实施方案 2.1.2:** 实施方案 2.1 或 2.1.1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₆ 为 H; 或 R₆ 为卤素, 选自 F、Cl、Br、I。

实施方案 2.1.3: 实施方案 2.1 或 2.1.1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₆ 为-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基、-Se-C₁₋₆ 烷基, 任选被卤素取代, 例如但不限于-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)(CH₃)、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂Cl、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-C₂F₅、-C₂Cl₅、-O-CH₃、

25

-O-CH₂CH₃、-SCH₃、-S-CH₂CH₃、-SeCH₃。

实施方案 2.1.4: 实施方案 2.1 或 2.1.1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R₆ 为 -C₂₋₆ 炔基，任选被卤素取代，例如

但不限于 ，优选 。

5 **实施方案 2.1.5:** 实施方案 2.1 至 2.1.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R₇ 和 R₈ 各自为 H；或者 R₇ 和 R₈ 各自为卤素，优选 F。

实施方案 2.1.6: 实施方案 2.1 至 2.1.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R₇ 和 R₈ 之一为 H，另一个选自卤素、CN 和 NO₂，其中的卤素优选 F。

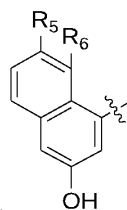
实施方案 2.1.7: 实施方案 2.1 至 2.1.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R₇ 和 R₈ 之一为 H，另一个选自 -C₁₋₆ 烷基、-N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂ 和 -C(O)OR^a，其中的 -C₁₋₆ 烷基任选被卤素或 -N(R^a)₂ 取代，其中 R^a 选自 H 和任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基，非氢的 R₇ 或 R₈ 例如但不限于 -CH₃、-CH₂CH₃、
15 -CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)(CH₃)、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂Cl、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-C₂F₅、-C₂Cl₅、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)OH、-C(O)OCH₃。

实施方案 2.1.8: 实施方案 2.1 至 2.1.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R₇ 和 R₈ 之一选自 H、卤素、-NO₂、CN 和 -C₁₋₆ 烷基，另一个选自 -C₁₋₆ 烷基、-N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂ 和 -C(O)OR^a，其中的 -C₁₋₆ 烷基任选被卤素或 -N(R^a)₂ 取代，其中 R^a 选自 H 和任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基，如实施方案 2.1.7 所具体示例。

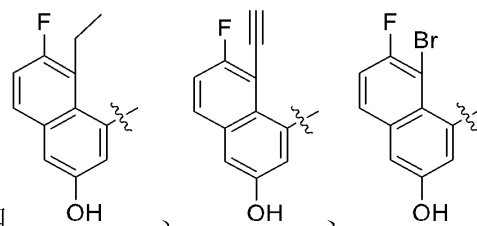
实施方案 2.1.9: 实施方案 2.1 至 2.1.8 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 W 为 -OH。

实施方案 2.1.10: 实施方案 2.1 至 2.1.8 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 W 为 -NH₂。

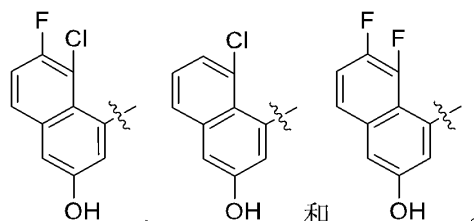
实施方案 2.1.11: 实施方案 2.1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位



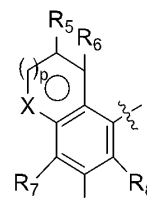
素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 B 为 ，其中 R₅ 为 H 或卤素，优选为



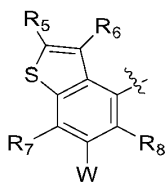
卤素, R_6 选自卤素、 $-C_{2-6}$ 炔基和 $-C_{1-6}$ 烷基, 例如



实施方案 2.2: 实施方案 1 至 1.3 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳



定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 B 为 , 其中 p 为 0 且 X 为



5 S, 即 X 所在的稠合双环部分为

实施方案 2.2.1: 实施方案 2.2 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R_5 为 H; 或 R_5 为卤素, 选自 F、Cl、Br、I; 优选 R_5 为卤素, 最优选 F。

实施方案 2.2.1.1: 实施方案 2.2 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R_5 为 NH_2 。

实施方案 2.2.2: 实施方案 2.2 至 2.2.1.1 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R_6 为 H; 或 R_6 为卤素, 选自 F、Cl、Br、I。

实施方案 2.2.2.1: 实施方案 2.2 至 2.2.1.1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R_6 为 CN。

实施方案 2.2.3: 实施方案 2.2 至 2.2.1.1 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R_6 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-Se-C_{1-6}$ 烷基, 任选被卤素取代, 例如但不限于 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)(CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、

-CF₃、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、
-C₂F₅、-C₂Cl₅、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-SCH₃、-S-CH₂CH₃、-SeCH₃。

实施方案 2.2.4: 实施方案 2.2 至 2.2.1.1 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R₆ 为-C₂₋₆ 炔基，任选被卤素取

5 代，例如但不限于 、，优选 。

实施方案 2.2.5: 实施方案 2.2 至 2.2.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R₇ 和 R₈ 各自为 H；或者 R₇ 和 R₈ 各自为卤素，优选 F。

10 **实施方案 2.2.6:** 实施方案 2.2 至 2.2.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R₇ 和 R₈ 之一为 H，另一个选自卤素、CN 和 NO₂，其中的卤素优选 F；例如 R₇ 为 H 且 R₈ 为卤素，优选 F，或者 R₈ 为 H 且 R₇ 为卤素，优选 F。

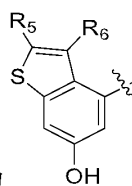
15 **实施方案 2.2.7:** 实施方案 2.2 至 2.2.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R₇ 和 R₈ 之一为 H，另一个选自-C₁₋₆ 烷基、-N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂ 和 -C(O)OR^a，其中的-C₁₋₆ 烷基任选被卤素或-N(R^a)₂ 取代，其中 R^a 选自 H 和任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，非氢的 R₇ 或 R₈ 例如但不限于-CH₃、-CH₂CH₃、
-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)(CH₃)、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂Cl、-CH₂F、
-CHF₂、-CF₃、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CHF₂、-
20 CH₂CH₂CF₃、-C₂F₅、-C₂Cl₅、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、
-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)OH、-C(O)OCH₃。

25 **实施方案 2.2.8:** 实施方案 2.2 至 2.2.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R₇ 和 R₈ 之一选自 H、卤素、-NO₂、CN 和-C₁₋₆ 烷基，另一个选自-C₁₋₆ 烷基、-N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂ 和 -C(O)OR^a，其中的-C₁₋₆ 烷基任选被卤素或-N(R^a)₂ 取代，其中 R^a 选自 H 和任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，如实施方案 2.2.7 所具体示例。

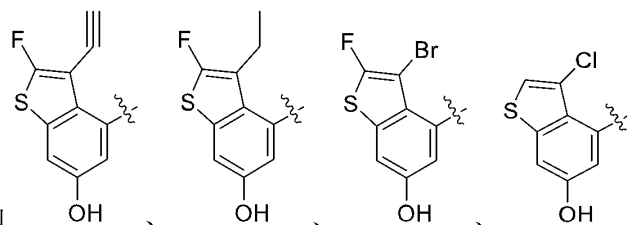
实施方案 2.2.9: 实施方案 2.2 至 2.2.8 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 W 为-OH。

实施方案 2.2.10: 实施方案 2.2 至 2.2.8 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 W 为-NH₂。

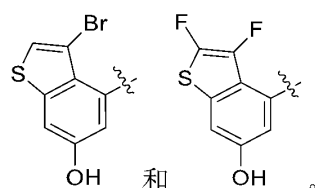
30 **实施方案 2.2.11:** 实施方案 2.2 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位



素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 B 为 ，其中 R₅ 为 H 或卤素，R₆ 选



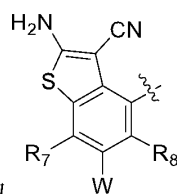
自卤素、-C₂₋₆ 炔基和 -C₁₋₆ 烷基，例如



实施方案 2.2.12: 实施方案 2.2 至 2.2.8 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 W 为-H。

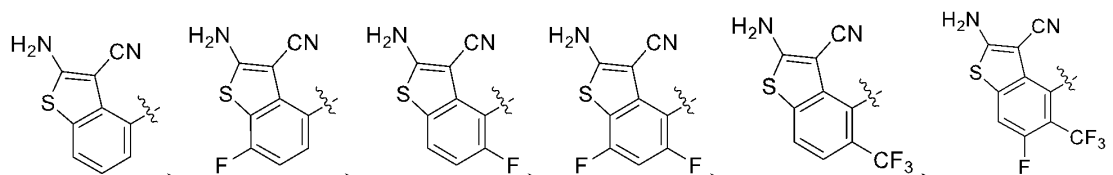
实施方案 2.2.13: 实施方案 2.2 至 2.2.8 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 W 为卤素，优选 F；或 W 为 -C₁₋₆ 烷基，例如 -CH₃ 或 -CH₂CH₃。

实施方案 2.2.14: 实施方案 2.2 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位



素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 B 为 ，其中 W 选自 H、-C₁₋₆ 烷基和卤素，R₇ 和 R₈ 各自为 H，或各自为卤素，或其中一个为 H 且另一个为卤素或卤素取代的 C₁₋₆ 烷基，或其中一个是卤素且另一个是卤素取代的 C₁₋₆ 烷基，其中的卤素优选 F；优选地，W 选自 H，R₇ 和 R₈ 各自为 H，或其中一个为 H 且另一个为卤素，其中的卤素优选 F。

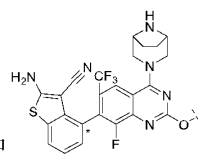
实施方案 2.2.15: 实施方案 2.2.14 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中的 B 的示例包括但不限于：



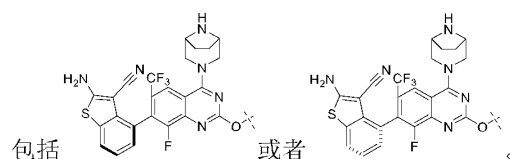


实施方案 2.2.16: 实施方案 2.2 至 2.2.15 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳

定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中



中标星号处具有轴手性,

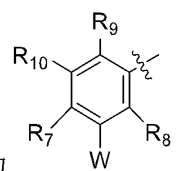


包括

或者

5 **实施方案 2.3:** 实施方案 1 至 1.3 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳

定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 B 为



实施方案 2.3.1: 实施方案 2.3 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R_7 和 R_8 各自为 H; 或者 R_7 和 R_8 各自为卤素, 优选 F。

10 **实施方案 2.3.2:** 实施方案 2.3 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R_7 和 R_8 之一为 H, 另一个选自卤素、CN 和 NO_2 , 其中的卤素优选 F, 例如 R_7 为 H, R_8 选自卤素、CN 和 NO_2 , 其中的卤素优选 F。

实施方案 2.3.3: 实施方案 2.3 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R_7 和 R_8 之一为 H, 另一个选自 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, 其中的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基任选被卤素或 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 取代, 其中 R^a 选自 H 和任选被卤素取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 例如 R_7 为 H, R_8 选自上述基团; 非氢的 R_7 或 R_8 例如但不限于 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{F}_5$ 、 $-\text{C}_2\text{Cl}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 。

实施方案 2.3.4: 实施方案 2.3 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R_7 和 R_8 之一选自 H、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、CN 和 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 另一个选自 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, 其中的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基任选被卤

素或-N(R^a)₂取代,其中R_a选自H和任选被卤素取代的-C₁₋₆烷基,其中非氢的基团如实施方案2.3.3所具体示例。

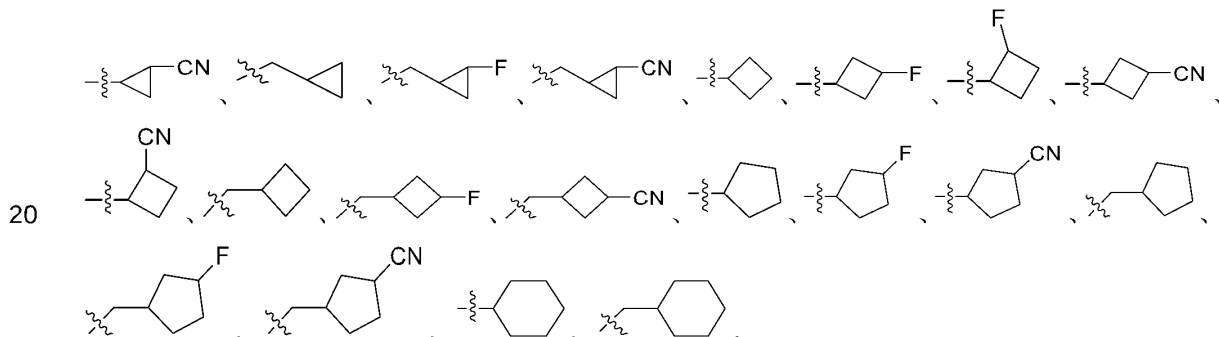
实施方案 2.3.4.1: 实施方案 2.3.4 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R₇选自卤素,优选F;R₈为CN。

5 **实施方案 2.3.5:** 实施方案 2.3 至 2.3.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R₁₀为H。

实施方案 2.3.6: 实施方案 2.3 至 2.3.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R₁₀为卤素或CN,例如F、Cl、Br、I、CN,优选F或Cl。

10 **实施方案 2.3.7:** 实施方案 2.3 至 2.3.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R₁₀为-C₁₋₆烷基,优选-C₁₋₃烷基,任选被卤素或CN取代,例如但不限于-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)(CH₃)、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂Cl、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-C₂F₅、-C₂Cl₅、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂CH₂CN。

实施方案 2.3.8: 实施方案 2.3 至 2.3.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R₁₀为-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基,优选-C₃₋₆环烷基,任选被卤素或CN取代;例如但不限于



实施方案 2.3.9: 实施方案 2.3 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R₇为H,R₈选自H、CN、卤素、NO₂、-C₁₋₆烷基、-N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂和-C(O)OR^a,其中的-C₁₋₆烷基任选被卤素或-N(R^a)₂取代,其中R^a选自H和任选被卤素取代的-C₁₋₆烷基,且R₁₀选自卤素和-C₁₋₆烷基;各自如实施方案2.3.3、2.3.6和2.3.7所具体示例。

实施方案 2.3.10: 实施方案 2.3 至 2.3.9 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R₉为-Si(R^b)₃,其中R^b选自-C₁₋₆烷基和-C₂₋₆烯基,各自任选被卤素取代;例如但不限于-Si(CH₃)₃、-Si(CH₃)₂(CH₂CH₃)、-

Si(CH₃)₂(CH=CH₂)。

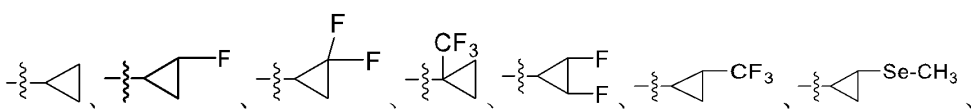
实施方案 2.3.11: 实施方案 2.3 至 2.3.9 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₉ 为-C₁₋₆ 烷基, 任选被卤素、-Se-C₁₋₆ 烷基和任选被卤素取代的 C₁₋₆ 烷基取代; 例如但不限于-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、
5 -CH(CH₃)(CH₃)、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂Cl、-CH₂F、-CHF₂、
-CF₃、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、
-C(CH₃)₂CF₃、-CH₂(Se-CH₃)、-CH(CH₃)(Se-CH₃)、-C(CH₃)₂(Se-CH₃)、-C₂F₅、-C₂Cl₅。

实施方案 2.3.12: 实施方案 2.3 至 2.3.9 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₉ 为-C₂₋₆ 烯基, 任选被卤素、
10 -Se-C₁₋₆ 烷基和任选被卤素取代的 C₁₋₆ 烷基取代; 例如但不限于-CH=CH₂、-CH₂CH=CH₂、-
CH=CF₂、-CF=CF₂、-C(CH₃)=CH₂、-C(CF₃)=CH₂、-C(CH₃)=CF₂、-CH=CHCF₃、-C(CH₃)=CHCF₃、
-CH₂CH=CF₂、-CH₂CF=CF₂、-CH₂C(CF₃)=CH₂、-CH₂C(CH₃)=CF₂、-CH₂CH=CHCF₃、-
CH₂C(CH₃)=CHCF₃、-CH=CH(Se-CH₃)、-C(Se-CH₃)=CH₂、-CF=CH(Se-CH₃)。

实施方案 2.3.13: 实施方案 2.3 至 2.3.9 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₉ 为-C₂₋₆ 炔基, 任选被卤素、
15 -Se-C₁₋₆ 烷基和任选被卤素取代的 C₁₋₆ 烷基取代; 例如但不限于-C≡CH、-CH₂C≡CH、-C≡CF、
-C≡CF、-C≡C(CH₃)、-C≡C(CF₃)、-CH₂C≡CF、-CH₂C≡C(CF₃)、-C≡C-Se-CH₃、-C≡C-Se-
CF₃。

实施方案 2.3.14: 实施方案 2.3 至 2.3.9 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₉ 为-O-C₁₋₆ 烷基或-S-C₁₋₆ 烷基,
20 任选被卤素、-Se-C₁₋₆ 烷基和任选被卤素取代的 C₁₋₆ 烷基取代; 例如但不限于-O-CH₃、-O-
CH₂CH₃、-O-CH₂CH₂CH₃、-O-CH(CH₃)(CH₃)、-O-CH₂CH₂CH₂CH₃、-O-CH₂CH(CH₃)CH₃、-O-
C(CH₃)₃、-O-CH₂Cl、-O-CH₂F、-O-CHF₂、-O-CF₃、-O-CCl₃、-O-CH₂CH₂F、-O-CH₂CHF₂、-
O-CH₂CF₃、-O-CH₂CH₂CH₂F、-O-CH₂CH₂CHF₂、-O-CH₂CH₂CF₃、-O-C(CH₃)₂CF₃、-O-CH₂(Se-
25 CH₃)、-O-CH(CH₃)(Se-CH₃)、-O-C(CH₃)₂(Se-CH₃)、-O-C₂F₅、-O-C₂Cl₅、-S-CH₃、-S-CH₂CH₃、
-S-CH₂CH₂CH₃、-S-CH(CH₃)(CH₃)、-S-CH₂CH₂CH₂CH₃、-S-CH₂CH(CH₃)CH₃、-S-C(CH₃)₃、-
S-CH₂Cl、-S-CH₂F、-S-CHF₂、-S-CF₃、-S-CCl₃、-S-CH₂CH₂F、-S-CH₂CHF₂、-S-CH₂CF₃、-S-
CH₂CH₂CH₂F、-S-CH₂CH₂CHF₂、-S-CH₂CH₂CF₃、-S-C(CH₃)₂CF₃、-S-CH₂(Se-CH₃)、-S-
CH(CH₃)(Se-CH₃)、-S-C(CH₃)₂(Se-CH₃)、-S-C₂F₅、-S-C₂Cl₅。

实施方案 2.3.15: 实施方案 2.3 至 2.3.9 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₉ 为-(CH₂)_n-C₃₋₆ 环烷基, 优选
30 -C₃₋₆ 环烷基, 最优选环丙基, 任选被卤素、-Se-C₁₋₆ 烷基和任选被卤素取代的 C₁₋₆ 烷基取代;

例如但不限于 



10



20

25

体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R_9 为 CN 或 NO_2 。

实施方案 2.3.19: 实施方案 2.3 至 2.3.9 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R_9 选自 $-Si(R^b)_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基和 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基，其中 $-C_{1-6}$ 烷基和 $-C_{3-6}$ 环烷基各自独立地任选被卤素、 $-Se-C_{1-6}$ 烷基和任选被卤素取代的 C_{1-6} 烷基取代，且 R_b 选自 $-C_{1-6}$ 烷基和 $-C_{2-6}$ 烯基，各自任选被卤素取代。

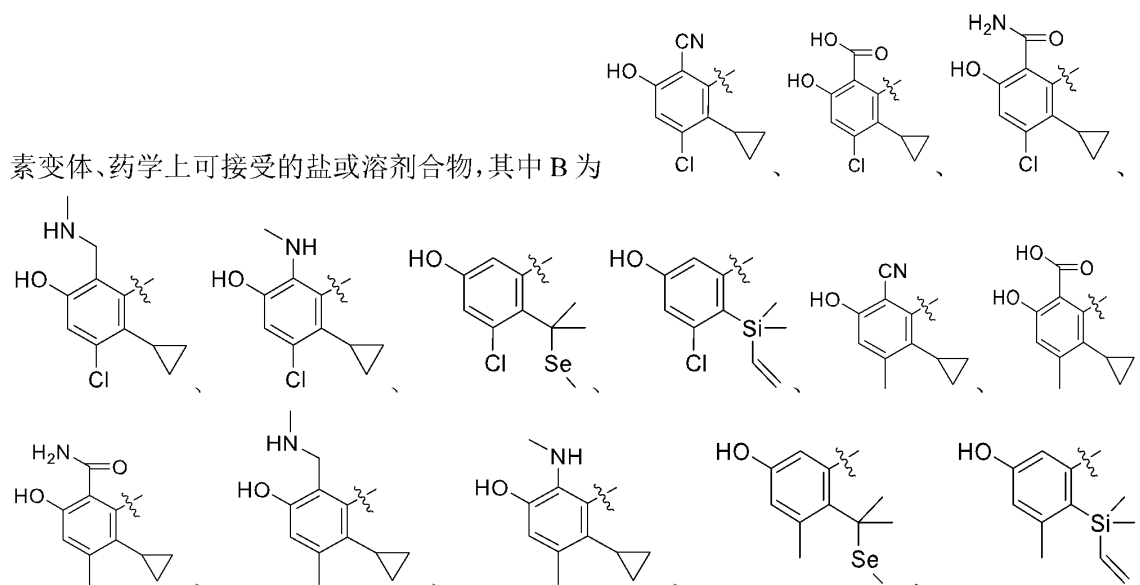
实施方案 2.3.20: 实施方案 2.3 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R_7 为 H， R_8 选自 H、CN、卤素、 NO_2 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 和 $-C(O)OR^a$ ，其中的 $-C_{1-6}$ 烷基任选被卤素或 $-N(R^a)_2$ 取代，其中 R^a 选自 H 和任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基， R_9 选自 $-Si(R^b)_3$ 、 NO_2 、CN、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基，其中 $-C_{1-6}$ 烷基和 $-C_{3-6}$ 环烷基各自独立地任选被选自卤素、 $-Se-C_{1-6}$ 烷基和任选被卤素取代的 C_{1-6} 烷基的基团取代，且 R_{10} 选自卤素和 $-C_{1-6}$ 烷基。

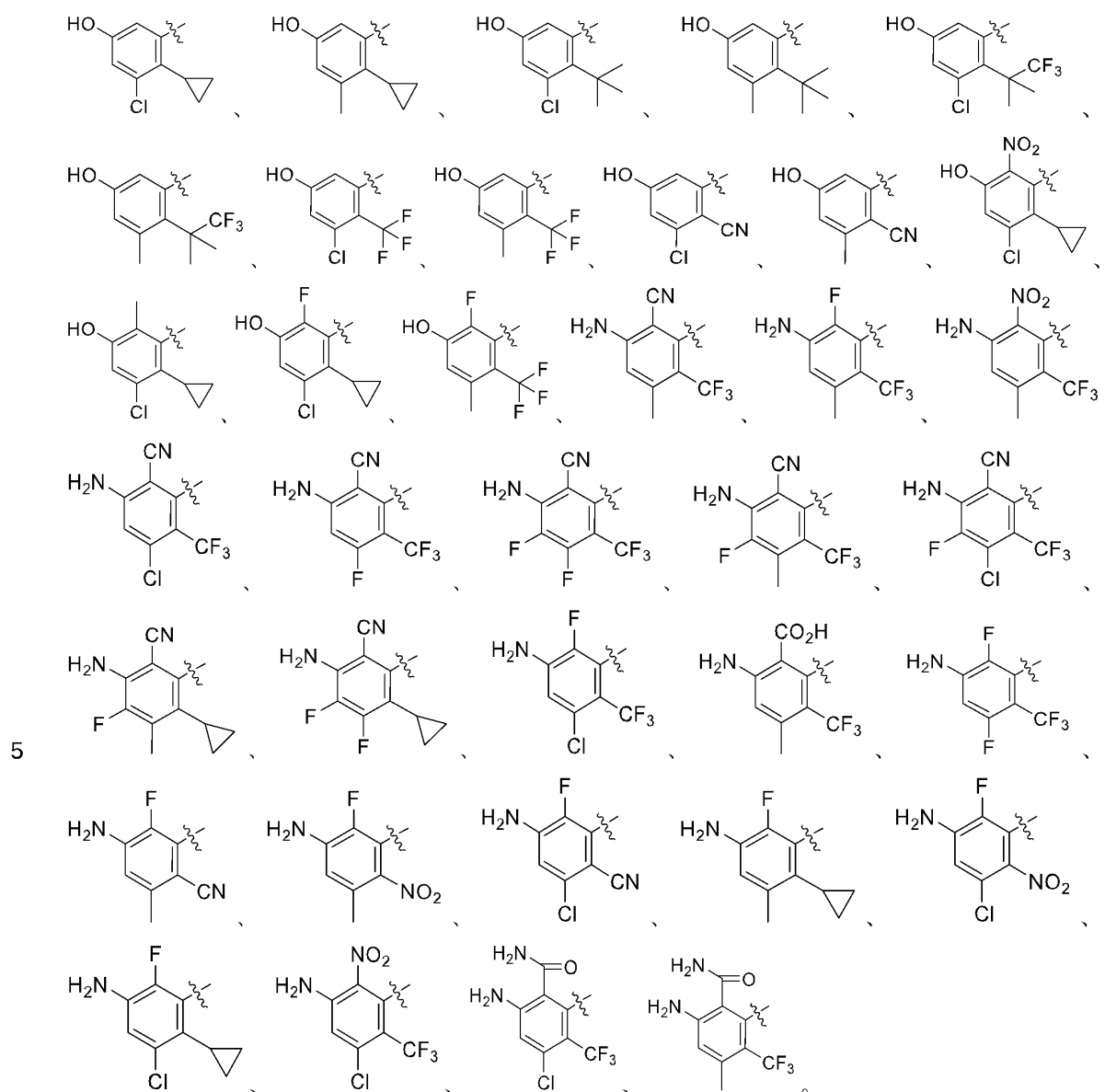
实施方案 2.3.20.1: 实施方案 2.3 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R_7 为卤素，优选 F， R_8 选自 CN， R_9 选自卤素、任选被卤素取代的 $-C_{3-6}$ 环烷基和任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基，且 R_{10} 选自卤素和任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基。

实施方案 2.3.21: 实施方案 2.3 至 2.3.20.1 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 W 为 $-OH$ 。

实施方案 2.3.22: 实施方案 2.3 至 2.3.20.1 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 W 为 $-NH_2$ 。

实施方案 2.3.23: 实施方案 2.3 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 B 为



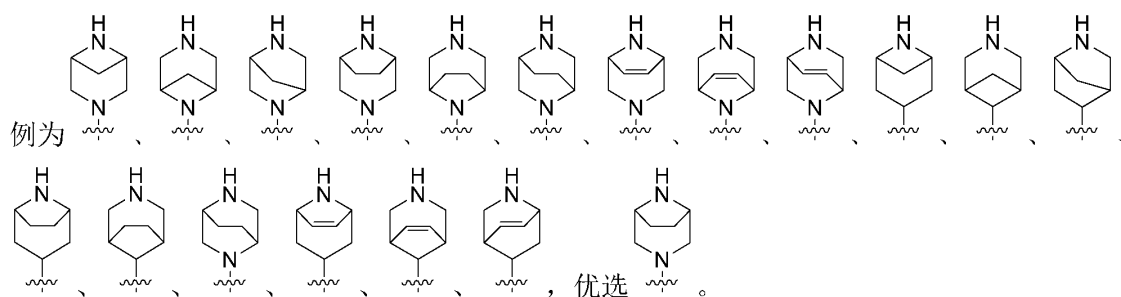


实施方案 3.1: 实施方案 1 至 2.3.23 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 G 为 N。

10 **实施方案 3.2:** 实施方案 1 至 2.3.23 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 G 为 C。

实施方案 3.3: 实施方案 1 至 3.2 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R_1 和 R_1' 一起形成 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2=CH_2-$ 。

15 **实施方案 3.4:** 实施方案 1 至 2.3.23 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中携带 R_1 和 R_1' 且包含 G 的杂环的示



实施方案 4.1: 实施方案 1 至 3.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R_2 为 H；或 R_2 为 CN。

- 5 **实施方案 4.2:** 实施方案 1 至 3.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R_2 选自卤素和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基，例如但不限于 F、Cl、Br、I、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-O-CH₂CH₂CH₃、-O-CH(CH₃)(CH₃)、-O-CH₂CH₂CH₂CH₃、-O-CH₂CH(CH₃)CH₃、-O-C(CH₃)₃、-O-CH₂Cl、-O-CH₂F、-O-CHF₂、-O-CF₃、-O-CCl₃、-O-CH₂CH₂F、-O-CH₂CHF₂、-O-CH₂CF₃、-O-CH₂CH₂CH₂F、-O-CH₂CH₂CHF₂、
10 -O-CH₂CH₂CF₃、-O-C(CH₃)₂CF₃、-O-C₂F₅、-O-C₂Cl₅；优选-O-CH₃；在一个实施方案中， R_2 选自-O-C₁₋₆ 烷基，其中的烷基任选被一个或多个同位素如氘(D)取代，例如-O-CD₃。

- 实施方案 4.2.1:** 实施方案 1 至 3.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R_2 选自任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，例如但不限于 -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)(CH₃)、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂Cl、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、
15 -CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-C(CH₃)₂CF₃、-C₂F₅、-C₂Cl₅；优选-CH₃。

- 实施方案 4.2.2:** 实施方案 1 至 3.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R_2 选自任选被卤素取代的-C₂₋₆ 炔基，
20 例如但不限于-C≡CH、-C≡CF、-C≡C-CH₃、-CH₂-C≡CH。

- 实施方案 4.3:** 实施方案 1 至 4.2.2 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R_3 选自卤素和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基，例如但不限于 F、Cl、Br、I、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-O-CH₂CH₂CH₃、-O-CH(CH₃)(CH₃)、-O-CH₂CH₂CH₂CH₃、-O-CH₂CH(CH₃)CH₃、-O-C(CH₃)₃、-O-CH₂Cl、-O-CH₂F、-O-CHF₂、-O-CF₃、-O-CCl₃、-O-CH₂CH₂F、-O-CH₂CHF₂、-O-CH₂CF₃、-O-CH₂CH₂CH₂F、-O-CH₂CH₂CHF₂、
25 -O-CH₂CH₂CF₃、-O-C(CH₃)₂CF₃、-O-C₂F₅、-O-C₂Cl₅；优选 R_3 选自卤素，最优选 F。

- 实施方案 4.3.1:** 实施方案 1 至 4.2.2 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R_3 选自任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，例如但不限于 -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)(CH₃)、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂Cl、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、
30 -CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-C(CH₃)₂CF₃、-C₂F₅、-C₂Cl₅；优选

-CH₃。

实施方案 4.4: 实施方案 1 至 3.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₂ 为 H, 且 R₃ 为卤素, 优选 F; 或 R₂ 为 -C₂₋₆ 炔基, 优选 -C≡CH 且 R₃ 为卤素, 优选 F; 或 R₂ 为 -OC₁₋₆ 烷基, 优选 -OCH₃、-OCD₃、
5 -OCH₂CH₃ 且 R₃ 为卤素, 优选 F。

实施方案 5.1: 实施方案 1 至 4.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 M 为 N。

实施方案 5.2: 实施方案 1 至 4.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 M 为 C-R₄。

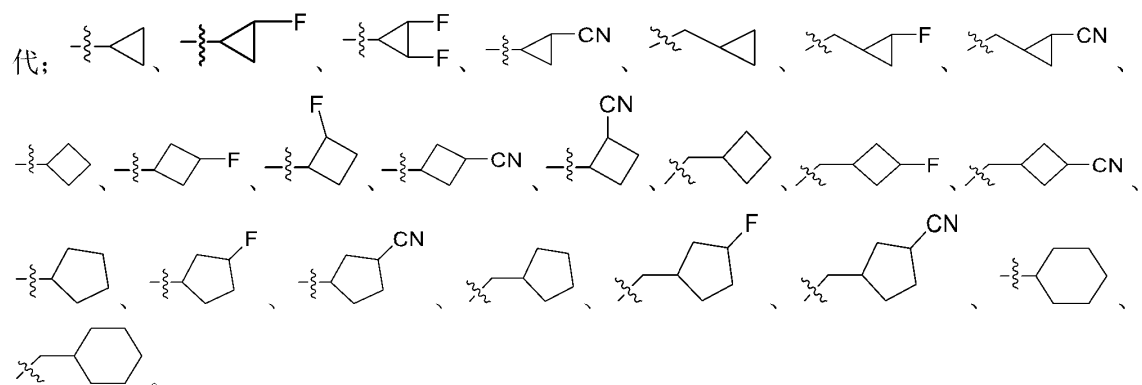
10 **实施方案 5.2.1:** 实施方案 5.2 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₄ 为 H。

实施方案 5.2.2: 实施方案 5.2 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₄ 为卤素, 优选 Cl、F。

15 **实施方案 5.2.3:** 实施方案 5.2 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₄ 为 CN。

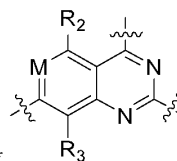
实施方案 5.2.4: 实施方案 5.2 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₄ 为 -C₁₋₆ 烷基, 任选被卤素或 CN 取代; 例如但不限于 -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)(CH₃)、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)CH₃、
20 -C(CH₃)₃、-CH₂Cl、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、
-CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-C(CH₃)₂CF₃、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN; 优选 -CF₃。

实施方案 5.2.5: 实施方案 5.2 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₄ 为 -(CH₂)_n-C₃₋₆ 环烷基, 任选被卤素或 CN 取

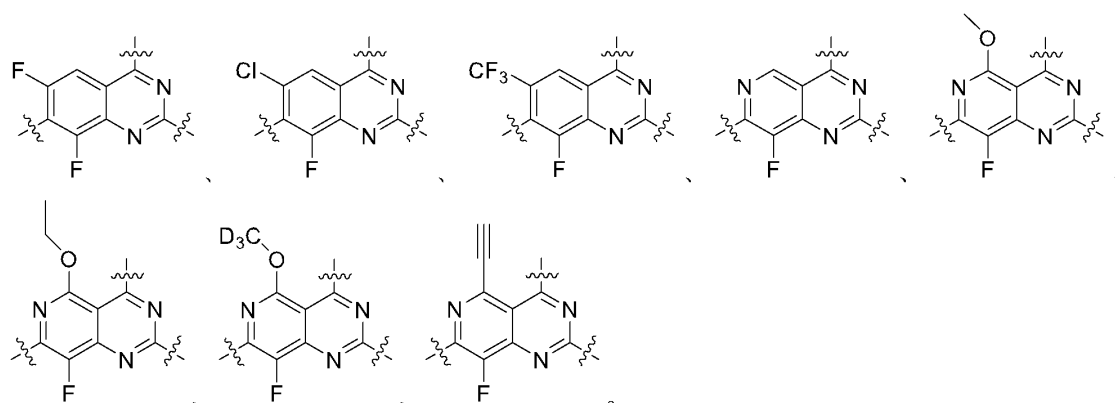


实施方案 5.3: 实施方案 1 至 4.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 M 选自 N、C-F、C-Cl、C-CN 和 C-CF₃。

实施方案 5.4: 实施方案 1 至 3.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳



定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中结构片段 中，M 为 C-
R₄，其中 R₄ 选自卤素(优选 F 或 Cl)或任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基(优选-CF₃)，R₂ 为 H 且 R₃
为卤素，优选 F；或者 M 为 N，R₂ 选自 H、-C₂₋₆ 炔基(优选-C≡CH)和-OC₁₋₆ 烷基(优选-OCH₃、
5 -OCD₃、-OCH₂CH₃)，且 R₃ 为卤素，优选 F；具体示例包括但不限于：



实施方案 6.1: 实施方案 1 至 5.4 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同
位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 Y 为 O。

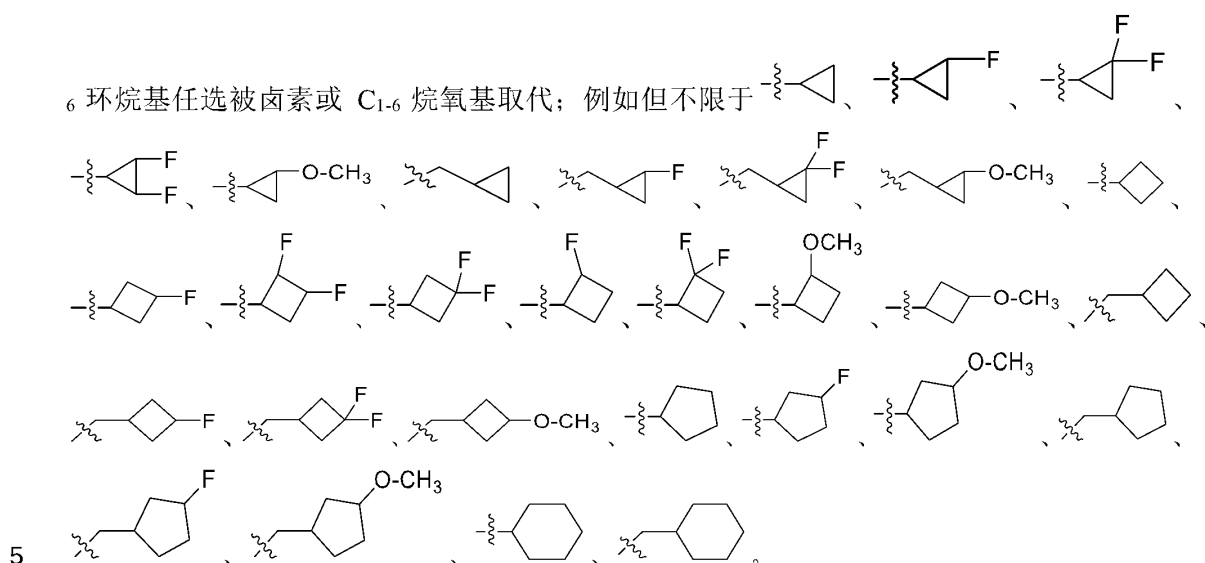
10 **实施方案 6.2:** 实施方案 1 至 5.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳
定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 Y 为 S。

实施方案 6.3: 实施方案 1 至 5.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳
定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 Y 为 Se。

15 **实施方案 7.1:** 实施方案 1 至 6.3 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳
定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R₁₄ 为 H；或一个或两个 R₁₄ 为 D。

实施方案 7.2: 实施方案 1 至 6.3 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳
定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R₁₄ 为-C₁₋₆ 烷基，任选被卤素或 C₁₋₆ 烷
氧基取代；例如但不限于-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)(CH₃)、-CH₂CH₂CH₂CH₃、
-CH₂CH(CH₃)CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂-OCH₃、-CH₂-O-CH₂CH₃、-CH₂CH₂-O-CH₃、-CH₂CH₂-O-
20 CH₂CH₃、-CH₂F、-CH₂Cl、-CHF₂、-CF₃、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、
-CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-C₂F₅、-C₂Cl₅、-CF(CF₃)₂。

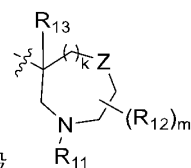
实施方案 7.3: 实施方案 1 至 6.3 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳
定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R₁₄ 为-(CH₂)_n-C₃₋₆ 环烷基，其中的 C₃-



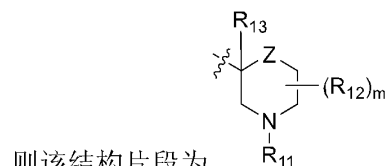
实施方案 7.4: 实施方案 1 至 6.3 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中连接于同一碳原子上的两个 R_{14} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-4} 环烷基，例如环丙基、环丁基。

实施方案 8.1: 实施方案 1 至 7.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳

10 定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中的结构片段

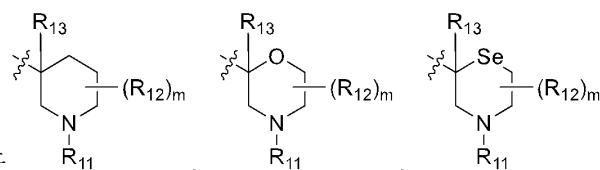


中, k 为 0,



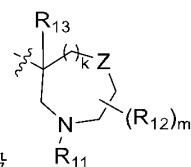
则该结构片段为

，其中 Z 选自 N、C、O、S 和 Se，优选选自 C、O 和 Se，例



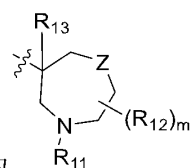
如但不限于

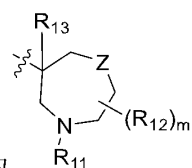
实施方案 8.2: 实施方案 1 至 7.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳

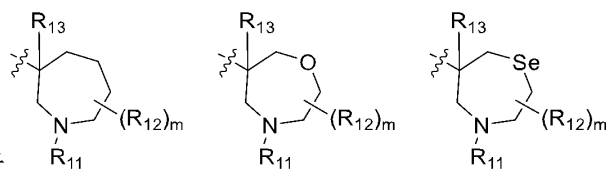


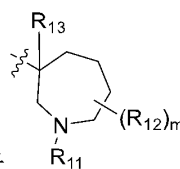
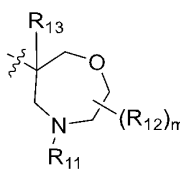
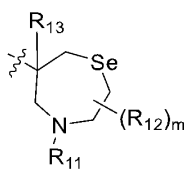
定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中的结构片段

中, k 为 1,



则该结构片段为 ，其中 Z 选自 N、C、O、S 和 Se，优选选自 C、O 和 Se，例



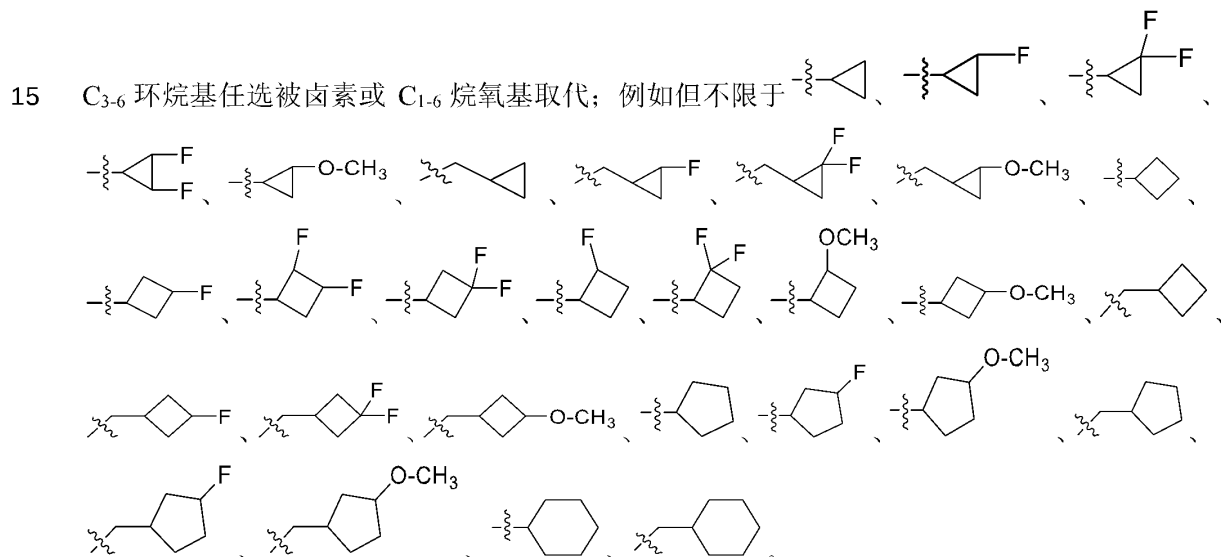
如但不限于 、、。

实施方案 8.3: 实施方案 1 至 8.2 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R_{13} 为 H。

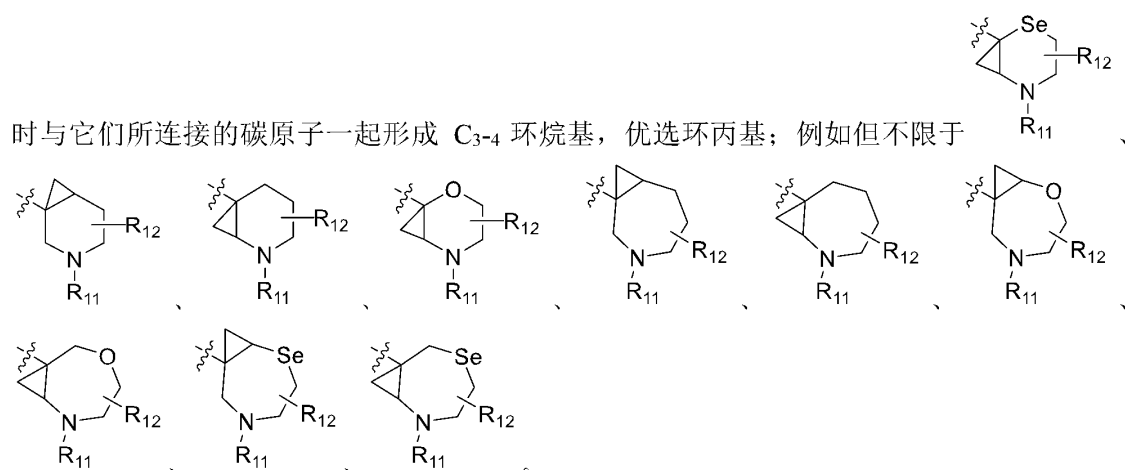
5 **实施方案 8.3.1:** 实施方案 1 至 8.2 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R_{13} 为卤素，优选 F。

实施方案 8.3.2: 实施方案 1 至 8.2 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R_{13} 为 $-C_{1-6}$ 烷基，任选被卤素或 C_{1-6} 烷氧基取代，例如但不限于 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)(CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、
10 $-CH_2CH(CH_3)CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-OCH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、 $-C_2Cl_5$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 。

实施方案 8.3.3: 实施方案 1 至 8.2 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R_{13} 为 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基，其中的



20 **实施方案 8.3.4:** 实施方案 1 至 8.2 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中当 R_{12} 和 R_{13} 连接于相邻环碳原子上



实施方案 8.3.4: 实施方案 1 至 8.2 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₁₃ 选自 H、卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基。

实施方案 8.4: 实施方案 1 至 8.3.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₁₁ 为 H。

实施方案 8.4.1: 实施方案 1 至 8.3.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₁₁ 为-C₁₋₆ 烷基, 任选被卤素、CN、-C₁₋₆ 烷氧基或-O-CON(R^a)₂ 取代, 优选任选被卤素或-C₁₋₆ 烷氧基取代; 例如但不限于-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)(CH₃)、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂-OCH₃、-CH₂-O-CH₂CH₃、-CH₂CH₂-O-CH₃、-CH₂CH₂-O-CH₂CH₃、-CH(CH₃)CH₂-OCH₃、-CH₂CH(CH₃)-OCH₃、-CH₂F、-CH₂Cl、-CHF₂、-CF₃、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH(CH₃)F、-CH(CH₃)CH₂F、-CH₂CH(CH₃)F、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-C₂F₅、-C₂Cl₅、-CF(CF₃)₂、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、

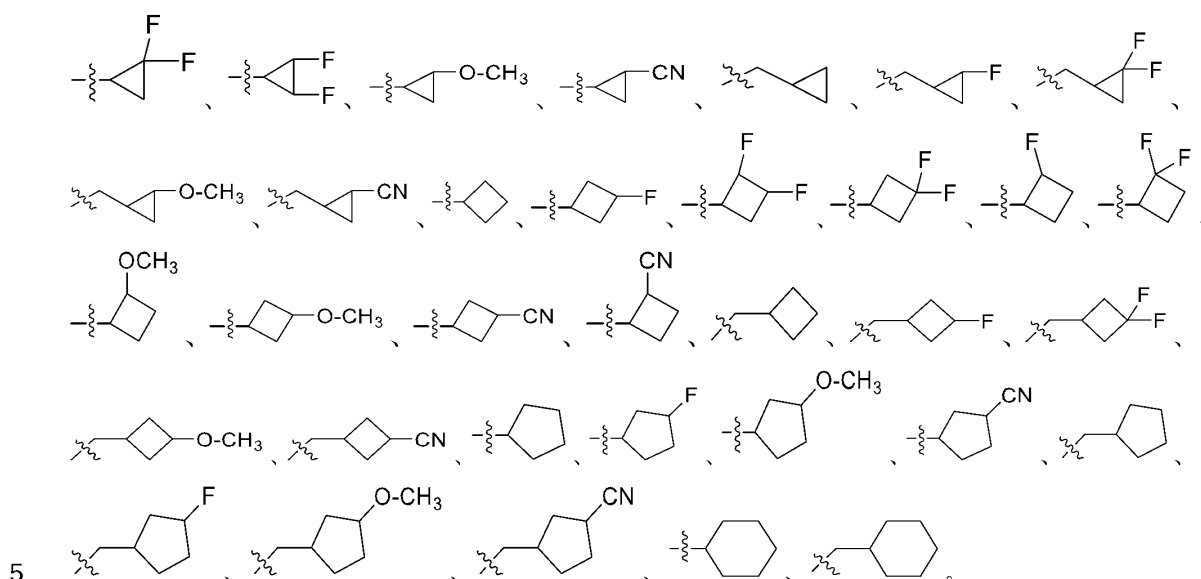
The structures show various amide and ester groups: -O-C(=O)-NH₂, -O-C(=O)-NH-, and -O-C(=O)-N(CH₃)₂.

实施方案 8.4.1.1: 实施方案 1 至 8.3.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₁₁ 为-C₁₋₆ 烷基, 其中的氢原子被一个或多个同位素 D 代替, 例如-CD₃。

实施方案 8.4.2: 实施方案 1 至 8.3.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₁₁ 为-C₂₋₆ 烯基或-C₂₋₆ 炔基, 任选被卤素、CN、-C₁₋₆ 烷氧基或-O-CON(R^a)₂ 取代; 例如但不限于乙烯基、丙烯基、乙炔基, 各自任选被卤素或-C₁₋₆ 烷氧基取代。

实施方案 8.4.3: 实施方案 1 至 8.3.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₁₁ 为-(CH₂)_n-C₃₋₆ 环烷基, 所述-C₃₋₆ 环烷基任选被卤素、CN、-C₁₋₆ 烷氧基或-O-CON(R^a)₂ 取代; 例如但不限于

The structures show cyclopropyl and cyclobutyl rings with a fluorine atom (F) attached.



实施方案 8.4.4: 实施方案 1 至 8.3.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R_{11} 为 $-C_{1-6}$ 烷基, 任选被卤素或 $-C_{1-6}$ 烷氧基取代; 例如 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$; 或 R_{11} 为 $-C_{1-6}$ 烷基, 其中一个或多个氢原子被同位素 D 代替, 优选 $-CD_3$ 。

10 **实施方案 8.5:** 实施方案 1 至 8.4.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R_{12} 为 H。

实施方案 8.5.1: 实施方案 1 至 8.4.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R_{12} 为卤素, 例如 F、Cl、Br、I, 优选 F。

15 **实施方案 8.5.2:** 实施方案 1 至 8.4.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R_{12} 为 $-N(R^a)_2$, 例如 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 。

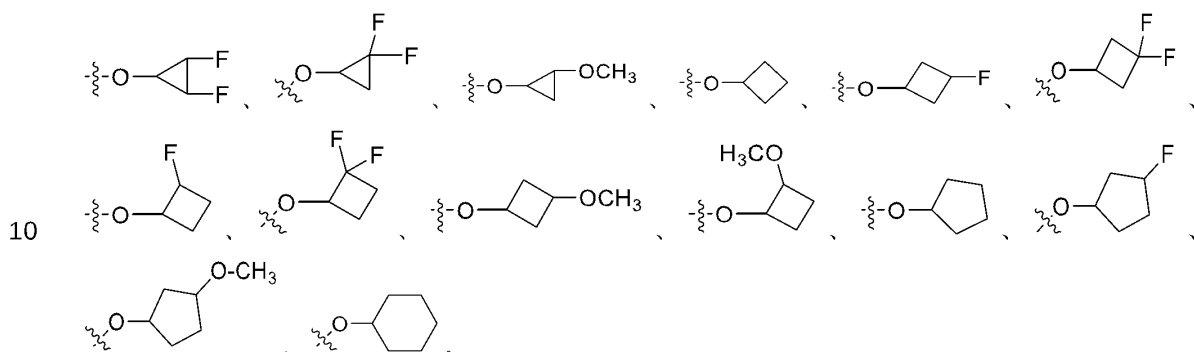
实施方案 8.5.3: 实施方案 1 至 8.4.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R_{12} 为 $-OH$ 。

20 **实施方案 8.5.4:** 实施方案 1 至 8.4.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R_{12} 为 $-O-C_{1-6}$ 烷基, 其中的 C_{1-6} 烷基任选被卤素、CN 或 C_{1-6} 烷氧基取代; 例如但不限于 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)(CH_3)$ 、 $-O-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-O-CH_2CH(CH_3)CH_3$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、 $-O-CH_2Cl$ 、 $-O-CH_2CN$ 、 $-O-CH_2F$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CCl_3$ 、 $-O-CH_2CH_2F$ 、 $-O-CH_2CH_2CN$ 、 $-O-CH_2CHF_2$ 、 $-O-CH_2CF_3$ 、 $-O-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-O-CH_2CH_2CHF_2$ 、 $-O-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-O-C(CH_3)_2CF_3$ 、 $-O-C_2F_5$ 、 $-O-C_2Cl_5$ 、 $-O-CH_2-OCH_3$ 、 $-O-CH_2-O-CH_2CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_2-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ 。

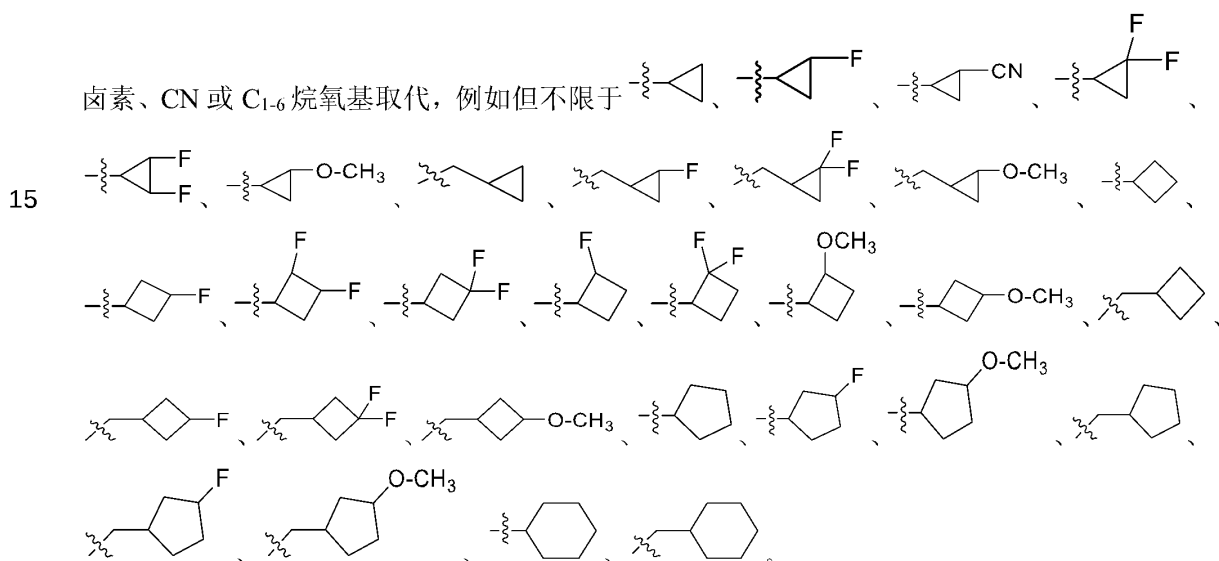
实施方案 8.5.5: 实施方案 1 至 8.4.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、

稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R_{12} 为 $-C_{1-6}$ 烷基, 任选被卤素、CN 或 C_{1-6} 烷氧基取代, 例如但不限于 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、
5 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{F}_5$ 、 $-\text{C}_2\text{Cl}_5$ 、 $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 。

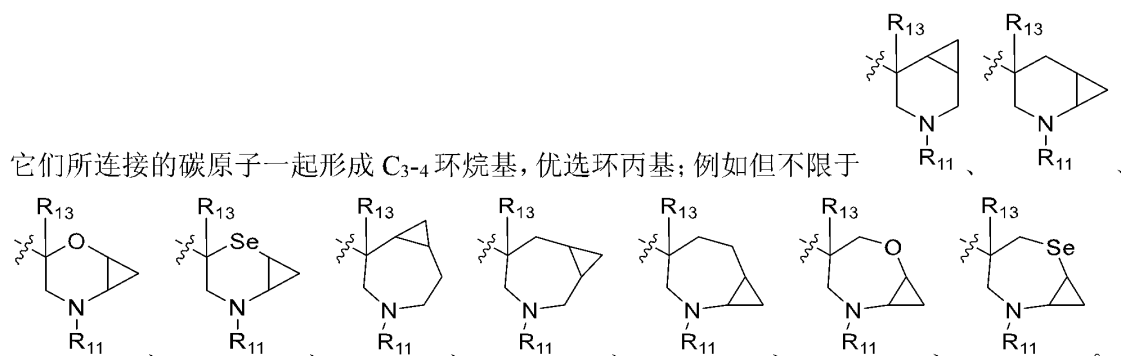
实施方案 8.5.6: 实施方案 1 至 8.4.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R_{12} 为 $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基, 其中 C_{3-6} 环烷基任选被卤素、CN 或 C_{1-6} 烷氧基取代; 例如但不限于



实施方案 8.5.7: 实施方案 1 至 8.4.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R_{12} 为 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ 环烷基, 任选被



实施方案 8.5.8: 实施方案 1 至 8.4.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、
20 稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中连接于相邻环碳原子上的两个 R_{12} 与



实施方案 8.5.9: 实施方案 1 至 8.4.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中连接在非相邻环碳原子上的两个 R₁₂ 一起形成桥连亚甲基或亚乙基。

实施方案 8.5.10: 实施方案 1 至 8.4.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₁₂ 为 CN。

实施方案 8.5.11: 实施方案 1 至 8.4.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₁₂ 为 -C₂₋₆ 烯基或 -C₂₋₆ 炔基, 任选被卤素、CN 或 -C₁₋₆ 烷氧基取代; 例如但不限于各自任选被卤素、CN 或 -C₁₋₆ 烷氧基取代的乙烯基、丙烯基、乙炔基。

实施方案 8.5.12: 实施方案 1 至 8.4.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成 =C(R^c)₂, 其中 R^c 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基; 例如但不限于 =CH₂、=CF₂、=CCl₂、=C(CH₃)₂、=C(CF₃)₂。

实施方案 8.5.13: 实施方案 1 至 8.4.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成螺 C₃₋₆ 环烷基或螺 4-7 元杂环烷基, 例如但不限于螺环丙基、螺环丁基、螺环戊基、螺氮杂环丁烷、螺氮杂环戊烷, 任选被卤素(优选 F)或任选被卤素取代的 C₁₋₆ 烷基(优选 -CF₃)取代。

实施方案 8.5.14: 实施方案 1 至 8.4.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₁₂ 选自 H、卤素、-OH、N(R^a)₂、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₆ 烷基和 -(CH₂)_n-C₃₋₆ 环烷基, 其中每次出现的 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基各自独立地任选被卤素或 -OC₁₋₆ 烷基取代,

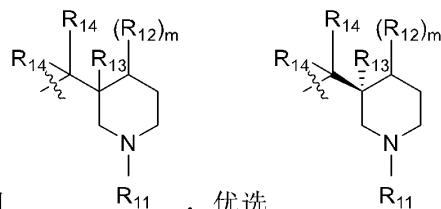
或者连接于相邻环碳原子上的两个 R₁₂ 与它们所连接的碳原子一起形成 C₃₋₄ 环烷基,

或者连接在非相邻环碳原子上的两个 R₁₂ 一起形成桥连亚甲基或亚乙基。

实施方案 8.5.15: 实施方案 1 至 8.4.4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₁₂ 选自 H、卤素、CN、任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的 -C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的 -O-C₁₋₆ 烷基, 例如但不

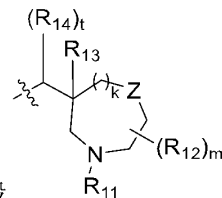
限于 H、F、CN、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ ；或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成 $=\text{C}(\text{R}^c)_2$ ，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基，例如但不限于 $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CF}_2$ 、 $=\text{CCl}_2$ 、 $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $=\text{C}(\text{CF}_3)_2$ 。

实施方案 8.5.16: 实施方案 1 至 8.5.15 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R_{12} 所连接的环碳原子与 R_{13} 所



连接的环碳原子相邻且与环 N- R_{11} 不相邻，即

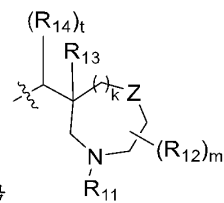
实施方案 9.1: 实施方案 1 至 6.3 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳



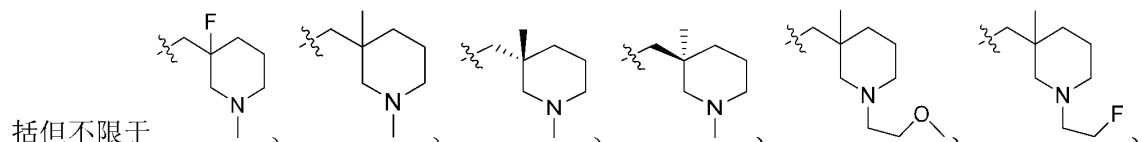
定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中结构片段 中，Z 选自 C、O 和 Se；k 为 0 或 1； R_{11} 为任选被 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基或卤素取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； R_{12} 选自 H、卤素、CN、任选被卤素取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、任选被卤素取代的 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基和任选被卤素取代的 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成 $=\text{C}(\text{R}^c)_2$ ，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； R_{13} 选自 H、卤素和任选被卤素取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；且 R_{14} 为 H；或

Z 选自 C、O 和 Se；k 为 0 或 1； R_{11} 为一个或多个氢同位素如 D 取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； R_{12} 选自 H、卤素、CN、任选被卤素取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、任选被卤素取代的 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基和任选被卤素取代的 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成 $=\text{C}(\text{R}^c)_2$ ，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； R_{13} 选自 H、卤素和任选被卤素取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；且 R_{14} 为 H 或氢同位素如 D。

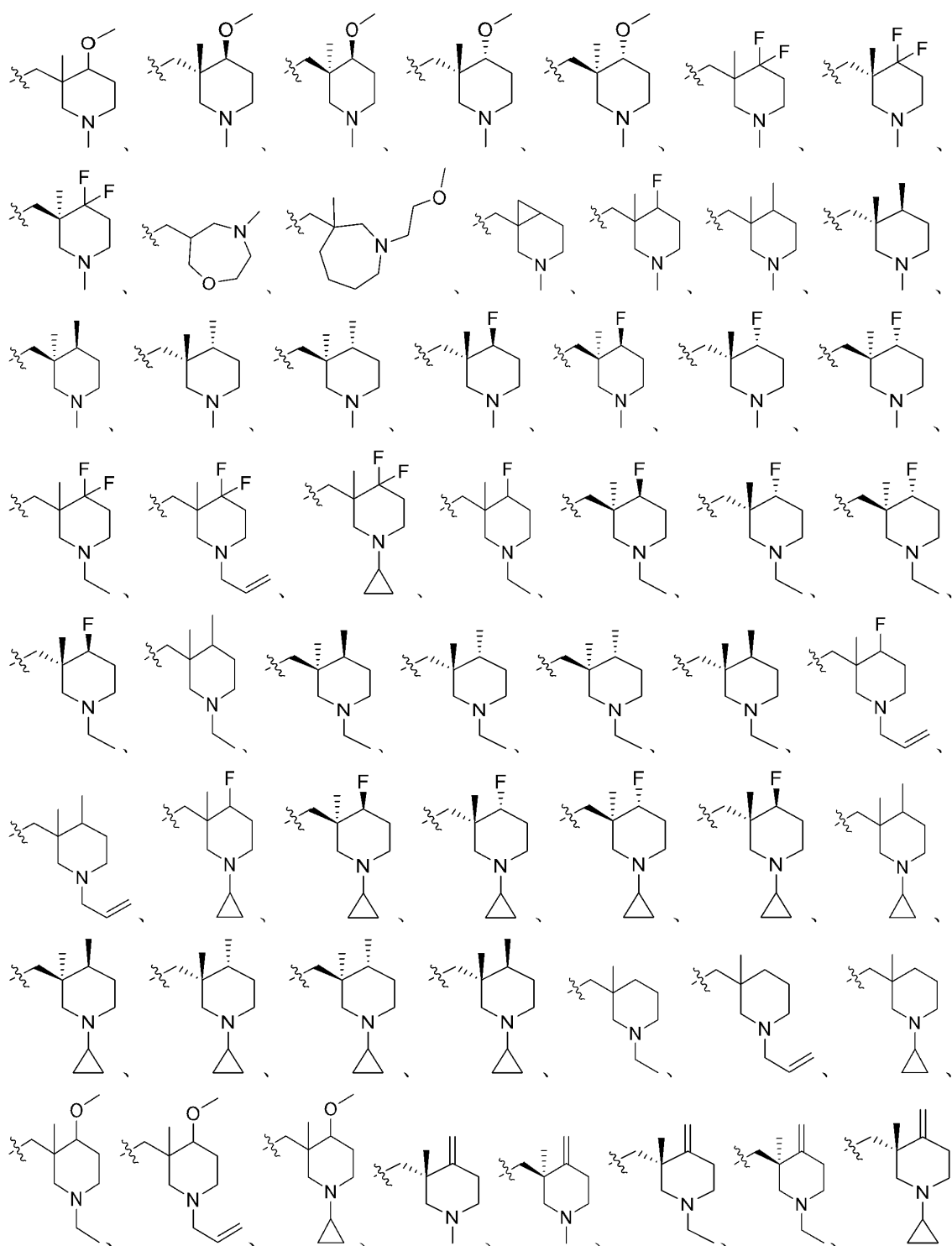
实施方案 9.2: 实施方案 1 至 6.3 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳



定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中结构片段 的示例包

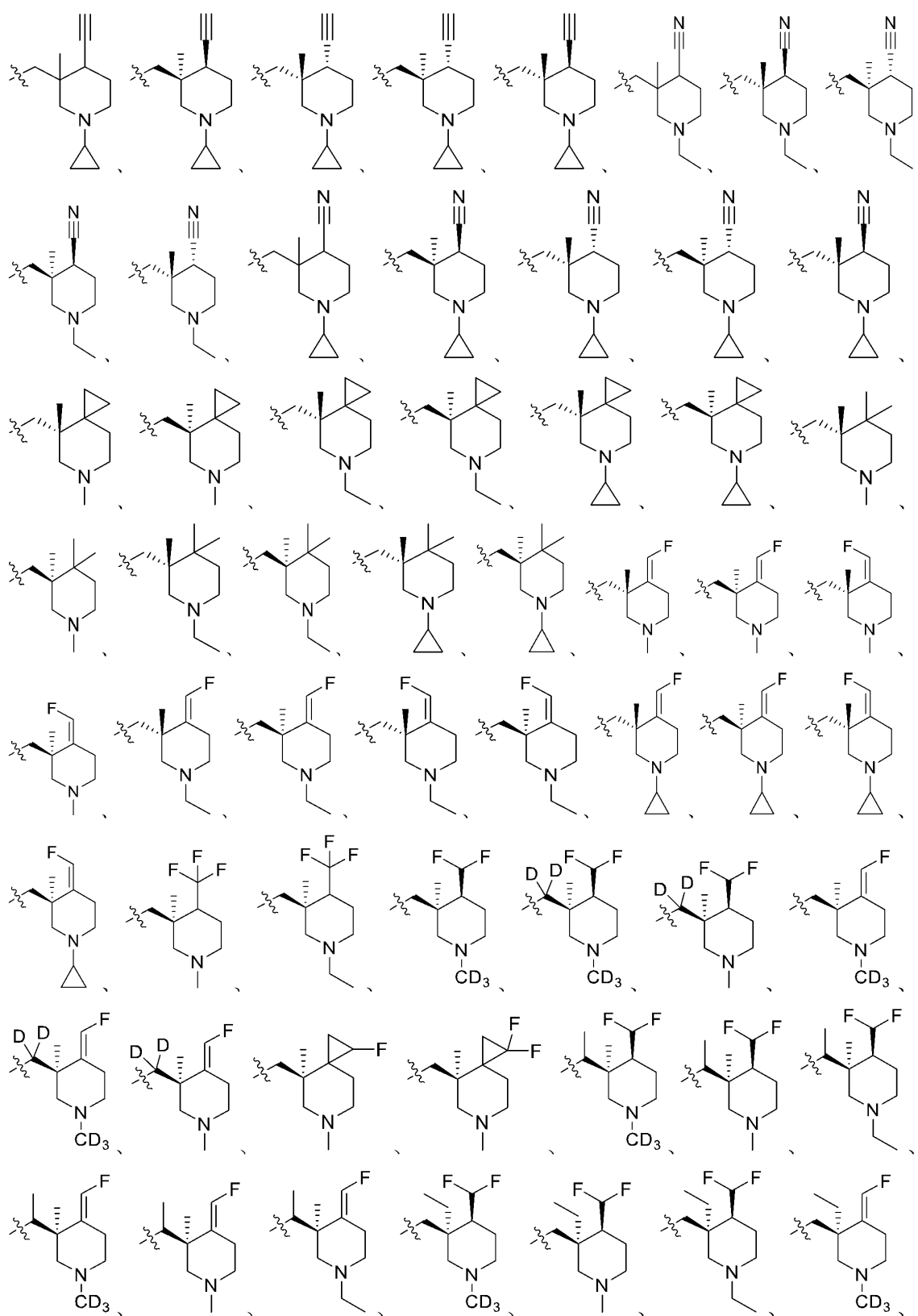


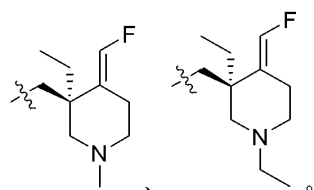
括但不限于



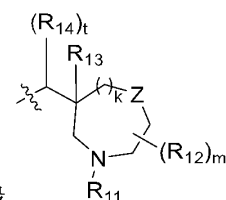


5



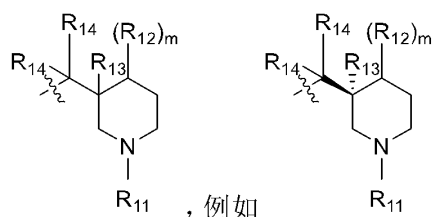


实施方案 9.3: 实施方案 1 至 6.3 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳

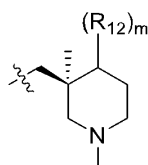


定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中结构片段

为

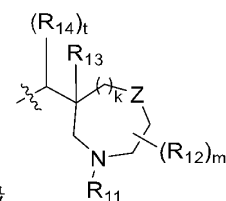


- 5 基，优选任选被一个或多个 D 取代的-C₁₋₃ 烷基；和/或 R₁₂ 选自卤素、CN、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成=C(R^c)₂ 或螺 C₃₋₆ 环烷基，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，且 m 选自 1 或 2；和/或 R₁₄ 各自独立地选自 H 和 D；和/或 R₁₃ 为-C₁₋₆ 烷基，优选-C₁₋₃ 烷基；其中，R₁₂ 优选选自任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成=C(R^c)₂，其中 R^c 各自独立地选自 H 和卤素；R₁₂ 的具体示例包括但不限于氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基；
- 10



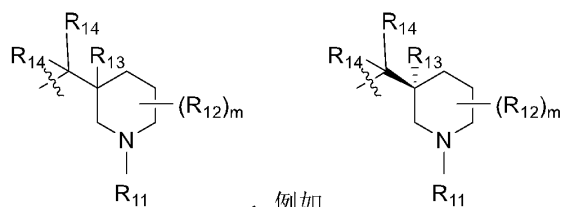
- 在一个实施方案中，所述结构片段为
- 15 在一个实施方案中，所述结构片段为
- 20 在一个实施方案中，所述结构片段为

实施方案 9.4: 实施方案 1 至 6.3 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳



定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中结构片段

为



，例如

R_{11}

，其中 R_{11} 为任选被-O-C₁₋₆ 烷基或卤素或 D 取代

的-C₁₋₆ 烷基，优选任选被一个或多个 D 取代的-C₁₋₃ 烷基；和/或 R_{12} 选自卤素、CN、任选被

卤素取代的-C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基，或者连接

5

于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成=C(R^c)₂ 或螺 C₃₋₆ 环烷基，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤

素和任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，且 m 选自 1 或 2；和/或 R_{14} 各自独立地选自 H 和 D；和/或

R_{13} 为-C₁₋₆ 烷基，优选-C₁₋₃ 烷基；其中， R_{12} 优选选自任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，或者连接

10

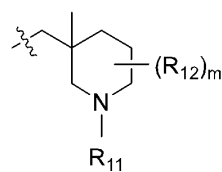
于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成=C(R^c)₂，其中 R^c 各自独立地选自 H 和卤素； R_{12} 的具体示

例包括但不限于氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟

代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基；

15

在一个实施方案中，所述结构片段为



，其中 R_{11} 为任选被-O-C₁₋₆ 烷基或卤

素取代-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基或-C₃₋₆ 环烷基，示例包括甲基、乙基、环丙基、丙烯基、异丙基、

氟代乙基；和/或 R_{12} 选自卤素、CN、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的-C₂₋₆ 炔

基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成=C(R^c)₂ 或螺

C₃₋₆ 环烷基，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，且 m 选自 1 或

2；其中， R_{12} 优选选自被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成

=C(R^c)₂，其中 R^c 各自独立地选自 H 和卤素； R_{12} 的具体示例包括氟、氟代甲基、二氟甲基、

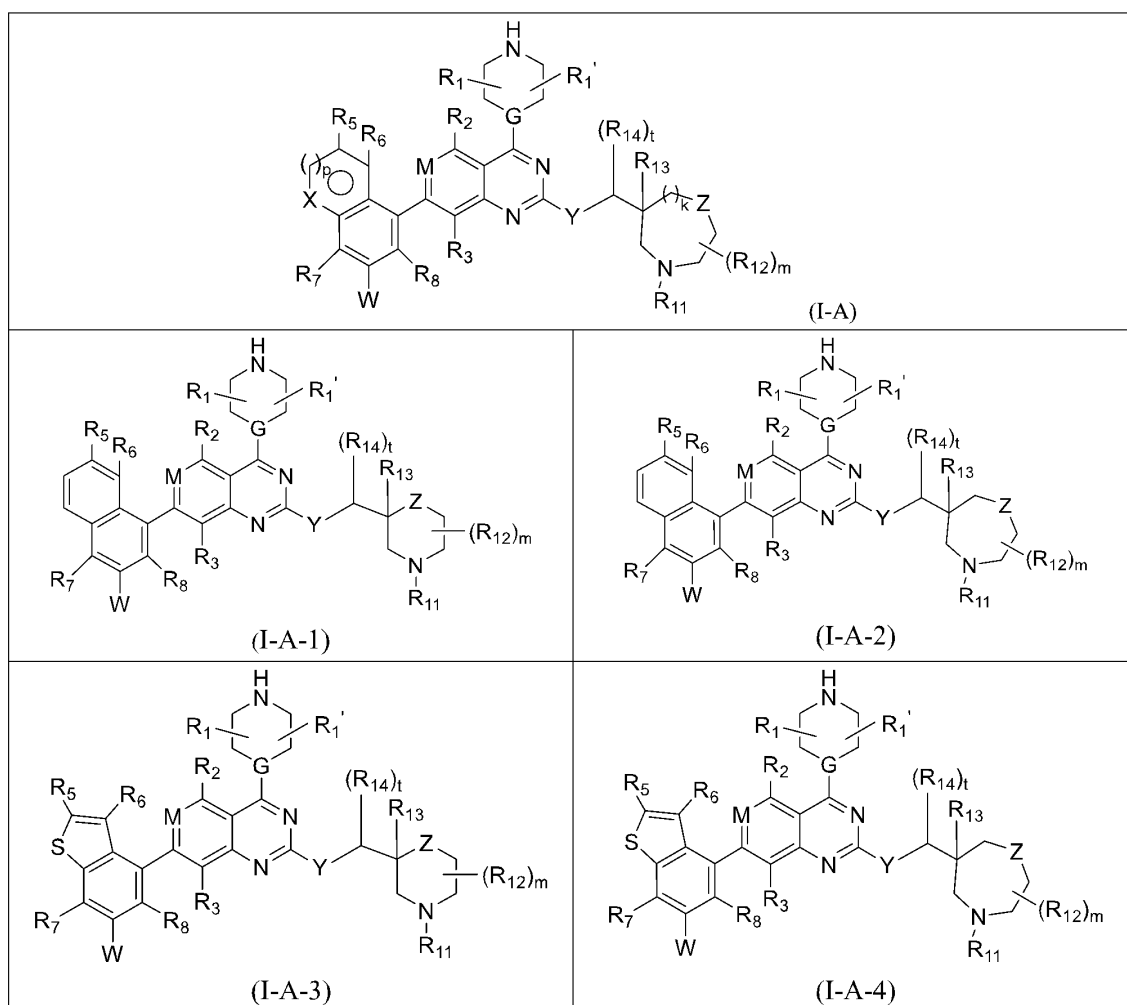
甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲

基。

20

实施方案 10.1: 实施方案 1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素

变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其具有以下子通式：



其中各个取代基具有前述各个相应实施方案所定义的含义。

实施方案 10.1.1: 实施方案 10.1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中:

Y 为 O;

5 G 为 CH 或 N;

M 为 C-R₄;

Z 选自 C、Se 和 O;

W 为 -OH 或 -NH₂;

R₁ 和 R₁' 一起形成 -(CH₂)_t-;

10 R₂ 为 H;

R₃ 为卤素;

R₄ 为卤素;

R₅ 选自 H 和卤素；

R₆ 选自卤素、-C₁₋₆ 烷基和-C₂₋₆ 炔基；

R₇ 和 R₈ 各自独立地选自 H、卤素、CN 和 NO₂；

R₁₁ 为任选被-O-C₁₋₆ 烷基或卤素取代的-C₁₋₆ 烷基；

- 5 R₁₂ 选自 H、卤素、CN、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成=C(R^c)₂，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基；

R₁₃ 选自 H、卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基；

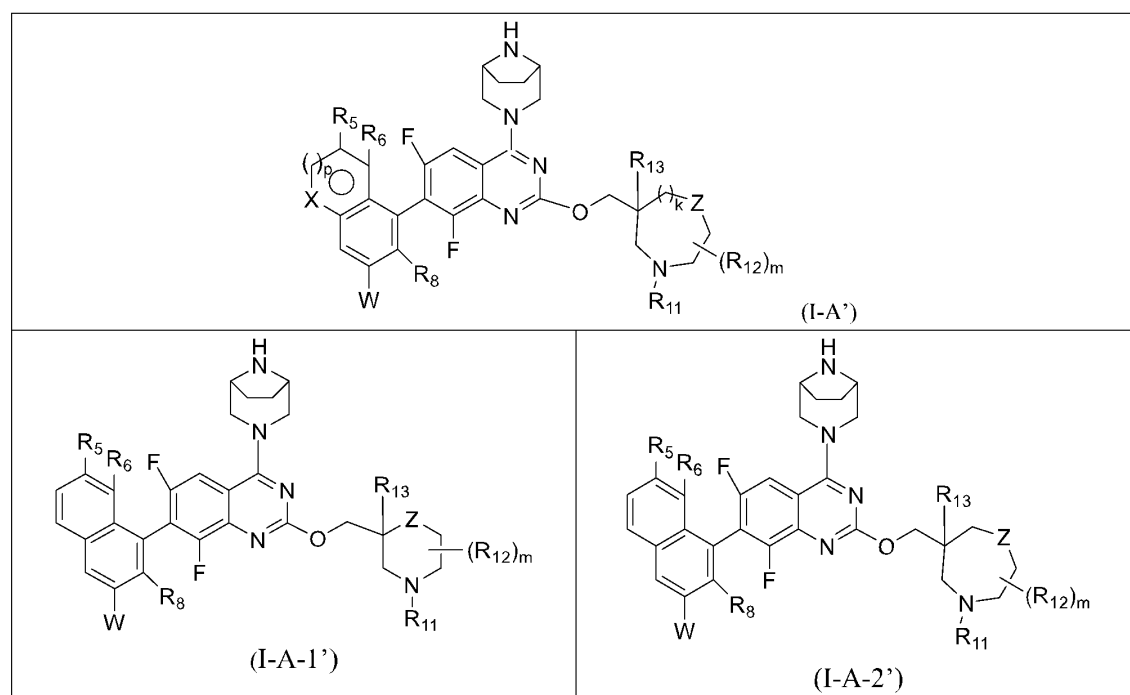
R₁₄ 为 H；

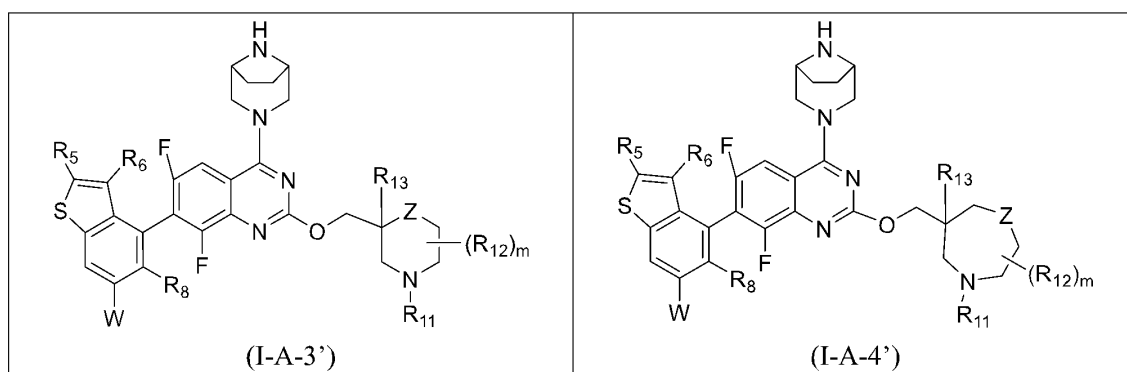
- 10 k 选自 0 或 1；

m 和 n 各自独立地选自 0 至 2 的整数；且

t 选自 1 或 2。

实施方案 10.1.2: 实施方案 10.1 或 10.1.1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中





其中:

Z 选自 C 和 O;

W 为 -OH 或 -NH₂;

R₅ 选自 H 和卤素, 优选卤素, 最优选 F;

5 R₆ 选自卤素、-C₁₋₆ 烷基和 -C₂₋₆ 炔基, 优选 -C₂₋₆ 炔基, 最优选乙炔基;

R₈ 选自 H 和卤素, 优选 H 或 F;

R₁₁ 为任选被 -O-C₁₋₆ 烷基或卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基, 优选 -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂-O-CH₃、-CH₂CH₂-O-F;

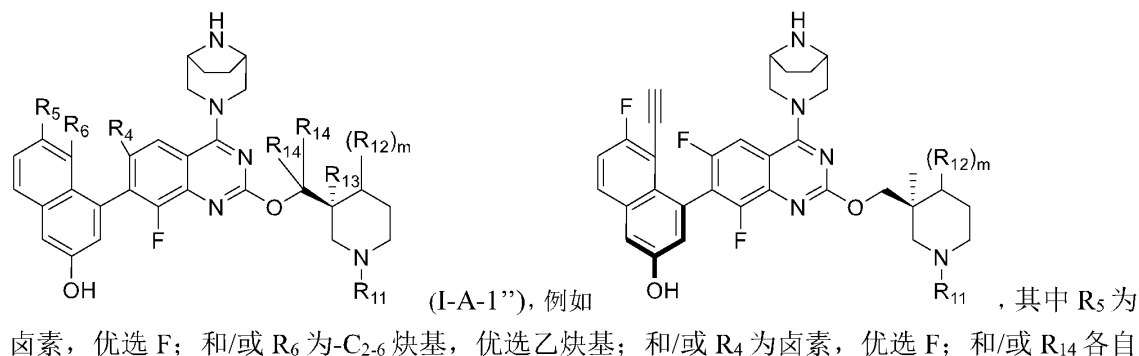
10 R₁₂ 选自 H、卤素、CN、任选卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的 -C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的 -O-C₁₋₆ 烷基, 优选 H、F、CN、-C≡CH、-CH₂F、-CHF₂、CH₃ 和 -O-CH₃, 或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成 =C(R^c)₂, 其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基, 优选 =CH₂、=CF₂、=CCl₂、=C(CH₃)₂、=C(CF₃)₂;

R₁₃ 选自 H、卤素和任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基, 优选 H、F 和 -CH₃;

k 选自 0 或 1; 且

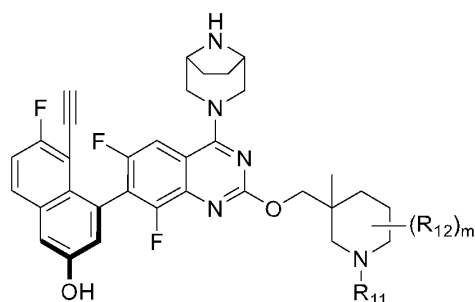
15 m 选自 0 至 2 的整数。

实施方案 10.1.3: 实施方案 10.1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其为下式:



- 独立地选自 H 和 D; 和/或 R_{13} 为 $-C_{1-6}$ 烷基, 优选 $-C_{1-3}$ 烷基; 和/或 R_{11} 为任选被 $-O-C_{1-6}$ 烷基或卤素或 D 取代 $-C_{1-6}$ 烷基, 优选任选被一个或多个 D 取代的 $-C_{1-3}$ 烷基, 优选甲基、乙基; 和/或 R_{12} 选自卤素、CN、任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、任选被卤素取代的 $-C_{2-6}$ 炔基和任选被卤素取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基, 或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成 $=C(R^c)_2$ 或螺 C_{3-6} 环烷基, 其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基, 且 m 选自 1 或 2; 其中, R_{12} 优选选自任选被卤素(优选 F)取代的 $-C_{1-6}$ 烷基, 或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成 $=C(R^c)_2$, 其中 R^c 各自独立地选自 H 和卤素(优选 F); R_{12} 的具体示例包括但不限于氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基; 具体地, 其中
- 10 其中 R_{11} 为被一个或多个氢同位素如 D 标记的 $-C_{1-6}$ 烷基, 优选 $-CD_3$ 烷基; 和/或 R_{12} 选自卤素、CN、任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、任选被卤素取代的 $-C_{2-6}$ 炔基和任选被卤素取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基, 或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成 $=C(R^c)_2$ 或螺 C_{3-6} 环烷基, 其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基, 且 m 选自 1 或 2; 其中, R_{12} 优选选自被卤素(优选 F)取代的 $-C_{1-6}$ 烷基, 或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成 $=C(R^c)_2$, 其中 R^c 各自独立地选自 H 和卤素(优选 F); R_{12} 的具体示例包括但不限于氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基。
- 15 地选自 H 和卤素(优选 F); R_{12} 的具体示例包括但不限于氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基。

实施方案 10.1.4: 实施方案 10.1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其为下式:

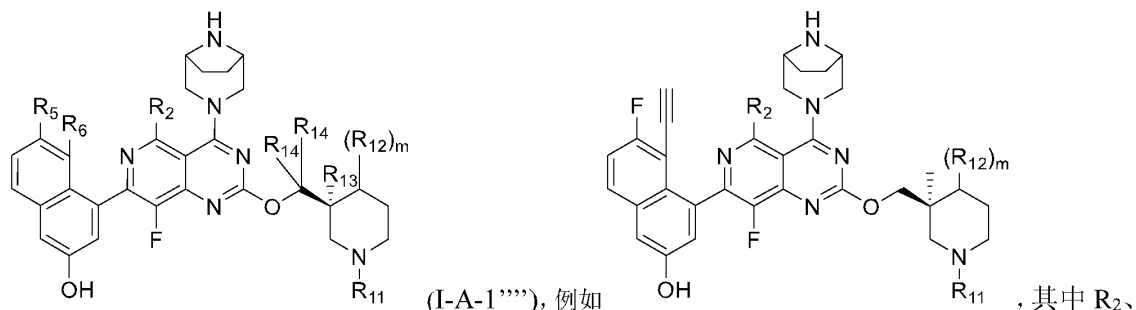


(I-A-1''), 其中 R_{11} 为任选被 $-O-C_{1-6}$ 烷基或卤素取代的

- 20 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基或 $-C_{3-6}$ 环烷基, 示例包括甲基、乙基、环丙基、丙烯基、异丙基、氟代乙基; R_{12} 选自卤素、CN、任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、任选被卤素取代的 $-C_{2-6}$ 炔基和任选被卤素取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基, 或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成 $=C(R^c)_2$ 或螺 C_{3-6} 环烷基, 其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基, 且 m 选自 1 或 2; R_{12} 的具体示例包括氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基; 或
- 25 其中 R_{11} 为被一个或多个氢同位素如 D 标记的 $-C_{1-6}$ 烷基, 优选 $-CD_3$ 烷基; R_{12} 选自卤素、CN、任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、任选被卤素取代的 $-C_{2-6}$ 炔基和任选被卤素取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基, 或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成 $=C(R^c)_2$ 或螺 C_{3-6} 环烷基, 其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基, 且 m 选自 1 或 2; R_{12} 的具体示例包括氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环
- 30 二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环

丙基、双甲基；和/或未示出的两个 R₁₄ 的 H 被 D 替代。

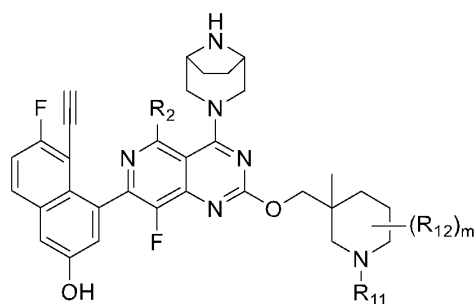
实施方案 10.1.5: 实施方案 10.1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其为下式：



- 5 R₅、R₆、R₁₃、R₁₄、R₁₁ 和 R₁₂ 各自如以上各个相应实施方案所一般或具体定义；优选地，R₅ 为卤素，优选 F；和/或 R₆ 为-C₂₋₆ 炔基，优选乙炔基；和/或 R₁₄ 各自独立地选自 H 和 D；R₁₃ 为-C₁₋₆ 烷基，优选-C₁₋₃ 烷基；和/或 R₂ 选自 H、-C₂₋₆ 炔基、任选被卤素或 D 取代的-C₁₋₆ 烷基和任选被卤素或 D 取代的-O-C₁₋₆ 烷基；和/或 R₁₁ 为任选被-O-C₁₋₆ 烷基或卤素或 D 取代的-C₁₋₆ 烷基，优选任选被一个或多个 D 取代的-C₁₋₃ 烷基，优选-CD₃、甲基、乙基；和/或 R₁₂ 选自
- 10 卤素、CN、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成=C(R^c)₂ 或螺 C₃₋₆ 环烷基，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，且 m 选自 1 或 2；其中，R₁₂ 优选选自任选被卤素(优选 F)取代的-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成=C(R^c)₂，其中 R^c 各自独立地选自 H 和卤素(优选 F)；R₁₂ 的具体示例包括但不限于氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、
- 15 双甲基；具体地，其中

- R₂ 选自 H、任选被卤素或 D 取代的-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素或 D 取代的-O-C₁₋₆ 烷基，其中，R₂ 优选选自 H、-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素或 D 取代的-O-C₁₋₆ 烷基；和/或 R₁₁ 为任选被一个或多个氢同位素如 D 标记的-C₁₋₆ 烷基，优选-CD₃；和/或 R₁₂ 选自卤素、CN、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成=C(R^c)₂ 或螺 C₃₋₆ 环烷基，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，且 m 选自 1 或 2；其中，R₁₂ 优选选自被卤素(优选 F)取代的-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成=C(R^c)₂，其中 R^c 各自独立地选自 H 和卤素(优选 F)；R₁₂ 的具体示例包括但不限于氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基。
- 25

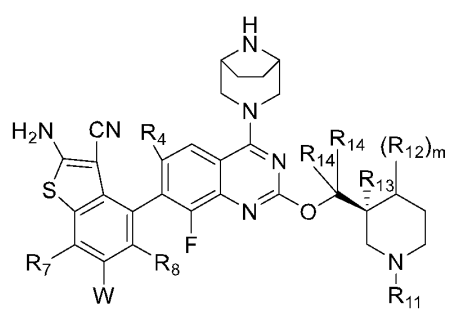
实施方案 10.1.6: 实施方案 10.1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其为下式：



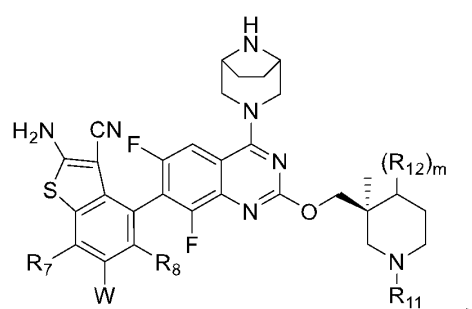
(I-A-1'''''), 其中 R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 各自如以上各个相应

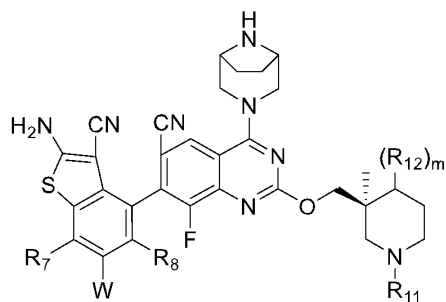
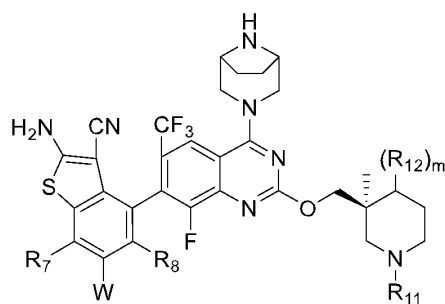
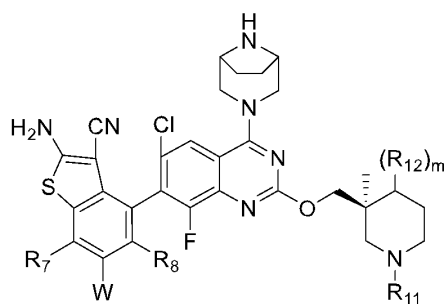
- 实施方案所一般或具体定义；优选 R_2 选自 H、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基； R_{11} 为任选被-O-C₁₋₆ 烷基或卤素取代的-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基或-C₃₋₆ 环烷基，示例包括甲基、乙基、环丙基、丙烯基、异丙基、氟代乙基； R_{12} 选自卤素、CN、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成=C(R^c)₂ 或螺 C₃₋₆ 环烷基，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，且 m 选自 1 或 2； R_{12} 的具体示例包括氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基；或
- 10 优选 R_2 选自 H、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基； R_{11} 为被一个或多个氢同位素如 D 标记的-C₁₋₆ 烷基，优选-CD₃ 烷基； R_{12} 选自卤素、CN、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成=C(R^c)₂ 或螺 C₃₋₆ 环烷基，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，且 m 选自 1 或 2； R_{12} 的具体示例包括氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基；和/或未示出的两个 R_{14} 的 H 被 D 替代。

实施方案 10.1.7: 实施方案 10.1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其为下式：



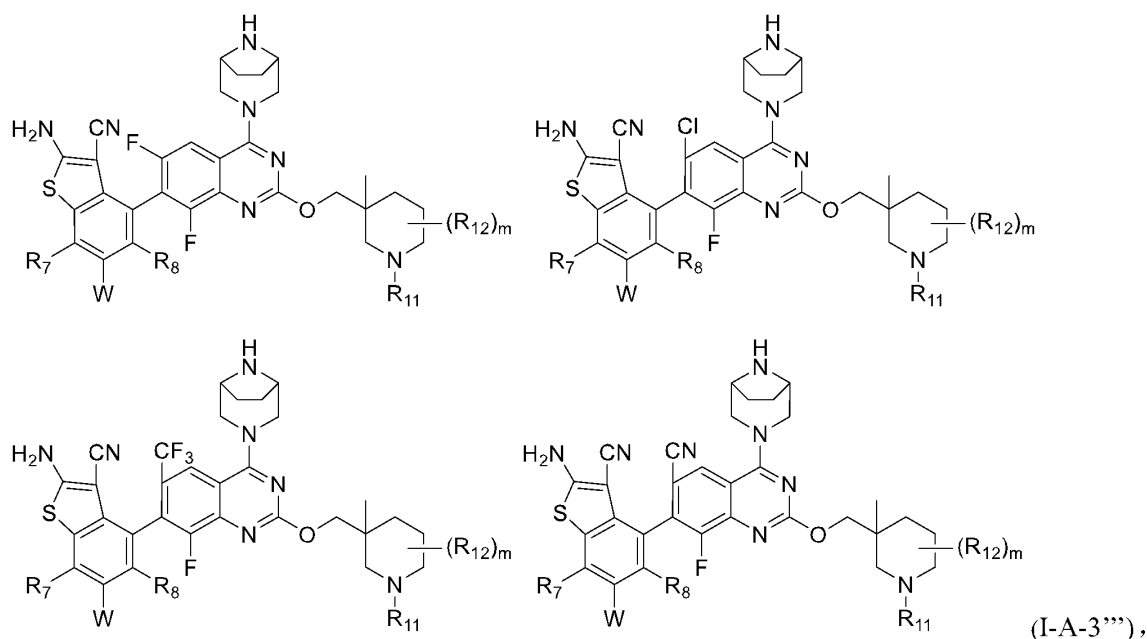
(I-A-3''), 例如





- 其中 W、R₄、R₇、R₈、R₁₃、R₁₄、R₁₁ 和 R₁₂ 各自如以上各个相应实施方案所一般或具体定义；优选地，R₁₃ 为-C₁₋₆ 烷基，优选-C₁₋₃ 烷基；和/或 R₁₄ 各自独立地为 H 或 D；和/或 W 选自 H、-C₁₋₆ 烷基和卤素，优选 H；和/或 R₇ 和 R₈ 均是 H，或均是卤素(优选 F)，或其中之一为 H 且另一个为卤素(优选 F)，或其中之一为 H 且另一个为卤素(优选 F)取代的 C₁₋₆ 烷基；和/或 R₄ 选自卤素(优选 F 或 Cl)、CN 和被卤素(优选 F)取代的-C₁₋₆ 烷基；和/或 R₁₁ 为任选被-O-C₁₋₆ 烷基或卤素或 D 取代的-C₁₋₆ 烷基，优选任选被一个或多个 D 取代的-C₁₋₃ 烷基，优选-CD₃、甲基、乙基；和/或 R₁₂ 选自卤素、CN、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成=C(R^c)₂ 或螺 C₃₋₆ 环烷基，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，且 m 选自 1 或 2；其中，R₁₂ 优选选自任选被卤素(优选 F)取代的-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成=C(R^c)₂，其中 R^c 各自独立地选自 H 和卤素(优选 F)；R₁₂ 的具体示例包括但不限于氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基；具体地，其中
- 15 W 选自 H 和卤素；和/或 R₇ 和 R₈ 均是 H，或均是卤素(优选 F)，或其中之一为 H 且另一个为卤素(优选 F)，或其中之一为 H 且另一个为卤素(优选 F)取代的 C₁₋₆ 烷基；和/或 R₁₁ 为任选被一个或多个氢同位素如 D 标记的-C₁₋₆ 烷基，优选-CD₃；和/或 R₁₂ 选自卤素、CN、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成=C(R^c)₂ 或螺 C₃₋₆ 环烷基，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，且 m 选自 1 或 2；其中所述卤素优选 F；其中，R₁₂ 优选选自被卤素(优选 F)取代的-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成=C(R^c)₂，其中 R^c 各自独立地选自 H 和卤素(优选 F)；R₁₂ 的具体示例包括但不限于氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基。

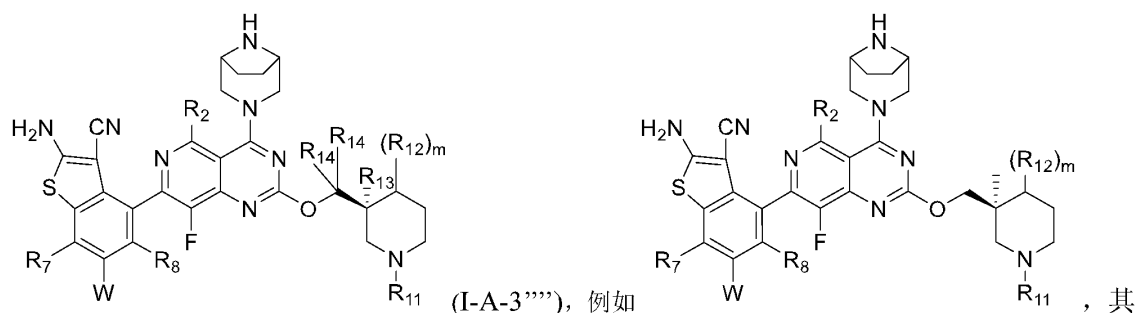
实施方案 10.1.8: 实施方案 10.1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其为下式:



- 5 其中 W、 R_7 、 R_8 、 R_{11} 和 R_{12} 各自如以上各个相应实施方案所一般或具体定义; 优选 W 选自 H 和卤素; R_7 和 R_8 均是 H, 或均是卤素, 或其中之一为 H 且另一个为卤素, 或其中之一为 H 且另一个为卤素取代的 C_{1-6} 烷基; R_{11} 为任选被-O- C_{1-6} 烷基或卤素取代- C_{1-6} 烷基, 优选- C_{1-3} 烷基, 优选甲基、乙基; R_{12} 选自卤素、CN、任选被卤素取代的- C_{1-6} 烷基、任选被卤素取代的- C_{2-6} 炔基和任选被卤素取代的-O- C_{1-6} 烷基, 或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成= $C(R^c)_2$ 或螺 C_{3-6} 环烷基, 其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的- C_{1-6} 烷基, 且 m 选自 1 或 2; 其中所述卤素优选 F; R_{12} 的具体示例包括但不限于氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基; 或优选
- 10

- W 选自 H 和卤素; R_7 和 R_8 均是 H, 或均是卤素, 或其中之一为 H 且另一个为卤素, 或其中之一为 H 且另一个为卤素取代的 C_{1-6} 烷基; R_{11} 为被一个或多个氢同位素如 D 标记的- C_{1-6} 烷基, 优选- CD_3 烷基; R_{12} 选自卤素、CN、任选被卤素取代的- C_{1-6} 烷基、任选被卤素取代的- C_{2-6} 炔基和任选被卤素取代的-O- C_{1-6} 烷基, 或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成= $C(R^c)_2$ 或螺 C_{3-6} 环烷基, 其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的- C_{1-6} 烷基, 且 m 选自 1 或 2; 其中所述卤素优选 F; R_{12} 的具体示例包括但不限于氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基; 和/或未示出的两个 R_{14} 的 H 被 D 替代。
- 15
- 20

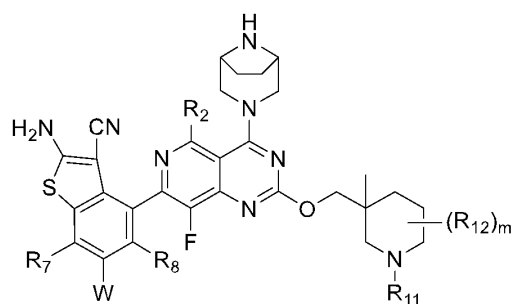
实施方案 10.1.9: 实施方案 10.1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其为下式:



中 W、R₂、R₇、R₈、R₁₃、R₁₄、R₁₁ 和 R₁₂ 各自如以上各个相应实施方案所一般或具体定义；优选地，R₁₃ 为-C₁₋₆ 烷基，优选-C₁₋₃ 烷基；和/或 R₁₄ 各自独立地为 H 或 D；和/或 W 选自 H、-C₁₋₆ 烷基和卤素，优选 H；和/或 R₇ 和 R₈ 均是 H，或均是卤素(优选 F)，或其中之一为 H 且另一个为卤素(优选 F)，或其中之一为 H 且另一个为卤素(优选 F)取代的 C₁₋₆ 烷基；和/或 R₂ 选自 H、-C₂₋₆ 炔基、任选被卤素或 D 取代的-C₁₋₆ 烷基和任选被卤素或 D 取代的-O-C₁₋₆ 烷基；和/或 R₁₁ 为任选被-O-C₁₋₆ 烷基或卤素或 D 取代的-C₁₋₆ 烷基，优选任选被一个或多个 D 取代的-C₁₋₃ 烷基，优选-CD₃、甲基、乙基；和/或 R₁₂ 选自卤素、CN、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成=C(R^c)₂ 或螺 C₃₋₆ 环烷基，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，且 m 选自 1 或 2；其中，R₁₂ 优选选自任选被卤素(优选 F)取代的-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成=C(R^c)₂，其中 R^c 各自独立地选自 H 和卤素(优选 F)；R₁₂ 的具体示例包括但不限于氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基；具体地，其中

W 选自 H 和卤素；和/或 R₇ 和 R₈ 均是 H，或均是卤素(优选 F)，或其中之一为 H 且另一个为卤素(优选 F)，或其中之一为 H 且另一个为卤素(优选 F)取代的 C₁₋₆ 烷基；和/或 R₂ 选自 H、任选被卤素或 D 取代的-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素或 D 取代的-O-C₁₋₆ 烷基，其中，R₂ 优选选自 H、-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素或 D 取代的-O-C₁₋₆ 烷基；和/或 R₁₁ 为任选被一个或多个氢同位素如 D 标记的-C₁₋₆ 烷基，优选-CD₃；和/或 R₁₂ 选自卤素、CN、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成=C(R^c)₂ 或螺 C₃₋₆ 环烷基，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，且 m 选自 1 或 2；其中，R₁₂ 优选选自被卤素(优选 F)取代的-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成=C(R^c)₂，其中 R^c 各自独立地选自 H 和卤素(优选 F)；R₁₂ 的具体示例包括但不限于氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基。

实施方案 10.1.10: 实施方案 10.1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其为下式:

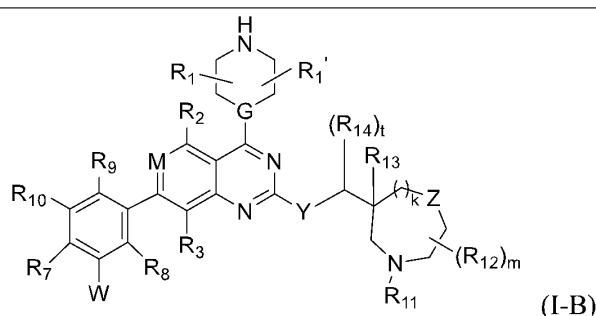


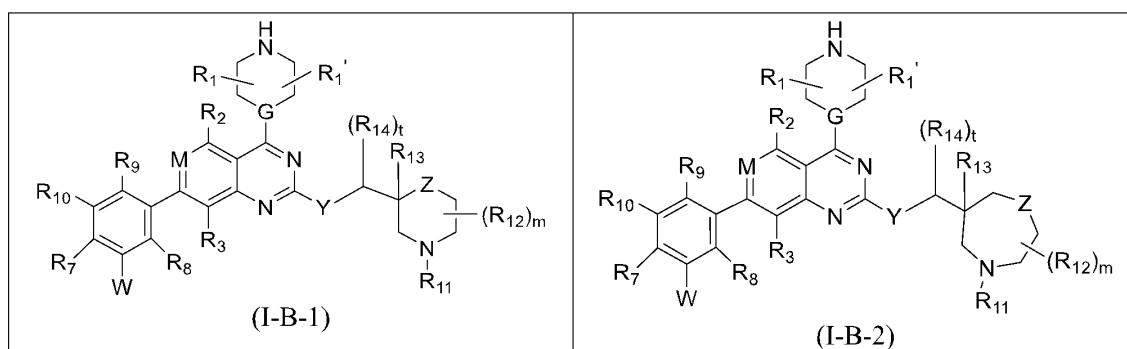
(I-A-3'''''), 其中 W、R₂、R₇、R₈、R₁₁ 和 R₁₂ 各自

- 如以上各个相应实施方案所一般或具体定义；优选 W 选自 H 和卤素；R₇ 和 R₈ 均是 H，或均是卤素，或其中之一为 H 且另一个为卤素，或其中之一为 H 且另一个为卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；R₂ 选自 H、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基；R₁₁ 为任选被-O-C₁₋₆ 烷基或卤素取代-C₁₋₆ 烷基，优选-C₁₋₃ 烷基，优选甲基、乙基；R₁₂ 选自卤素、CN、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成=C(R^c)₂ 或螺 C₃₋₆ 环烷基，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，且 m 选自 1 或 2；其中所述卤素优选 F；R₁₂ 的具体示例包括但不限于氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基；或优选

- W 选自 H 和卤素；R₇ 和 R₈ 均是 H，或均是卤素，或其中之一为 H 且另一个为卤素，或其中之一为 H 且另一个为卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；R₂ 选自 H、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基；R₁₁ 为被一个或多个氢同位素如 D 标记的-C₁₋₆ 烷基，优选-CD₃ 烷基；R₁₂ 选自卤素、CN、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成=C(R^c)₂ 或螺 C₃₋₆ 环烷基，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，且 m 选自 1 或 2；其中所述卤素优选 F；R₁₂ 的具体示例包括但不限于氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基；和/或未示出的两个 R₁₄ 的 H 被 D 替代。

- 实施方案 10.2:** 实施方案 1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其具有以下子通式：





其中各个取代基具有前述各个相应实施方案所定义的含义。

实施方案 10.2.1: 实施方案 10.2 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

Y 为 O;

5 G 为 CH 或 N;

M 为 C-R₄;

Z 选自 C、Se 和 O;

W 为 -OH 或 -NH₂;

R₁ 和 R₁' 一起形成 -(CH₂)_t-;

10 R₂ 为 H;

R₃ 为卤素;

R₄ 为卤素;

R₇ 为 H;

15 R₈ 选自 H、CN、卤素、NO₂、-C₁₋₆ 烷基、-N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂ 和 -C(O)OR^a，其中的 -C₁₋₆ 烷基任选被卤素或 -N(R^a)₂ 取代，其中 R^a 选自 H 和任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基;

R₉ 选自 -Si(R^b)₃、-C₁₋₆ 烷基和 -(CH₂)_n-C₃₋₆ 环烷基，其中 -C₁₋₆ 烷基和 -C₃₋₆ 环烷基各自独立地任选被卤素、-Se-C₁₋₆ 烷基和任选被卤素取代的 C₁₋₆ 烷基取代，且 R_b 选自 -C₁₋₆ 烷基和 -C₂₋₆ 烯基，各自任选被卤素取代;

R₁₀ 选自卤素和 -C₁₋₆ 烷基;

20 R₁₁ 为任选被 -O-C₁₋₆ 烷基或卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基;

R₁₂ 选自 H、卤素、CN、任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的 -C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的 -O-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成 =C(R^c)₂，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基;

R₁₃ 选自 H、卤素和任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基;

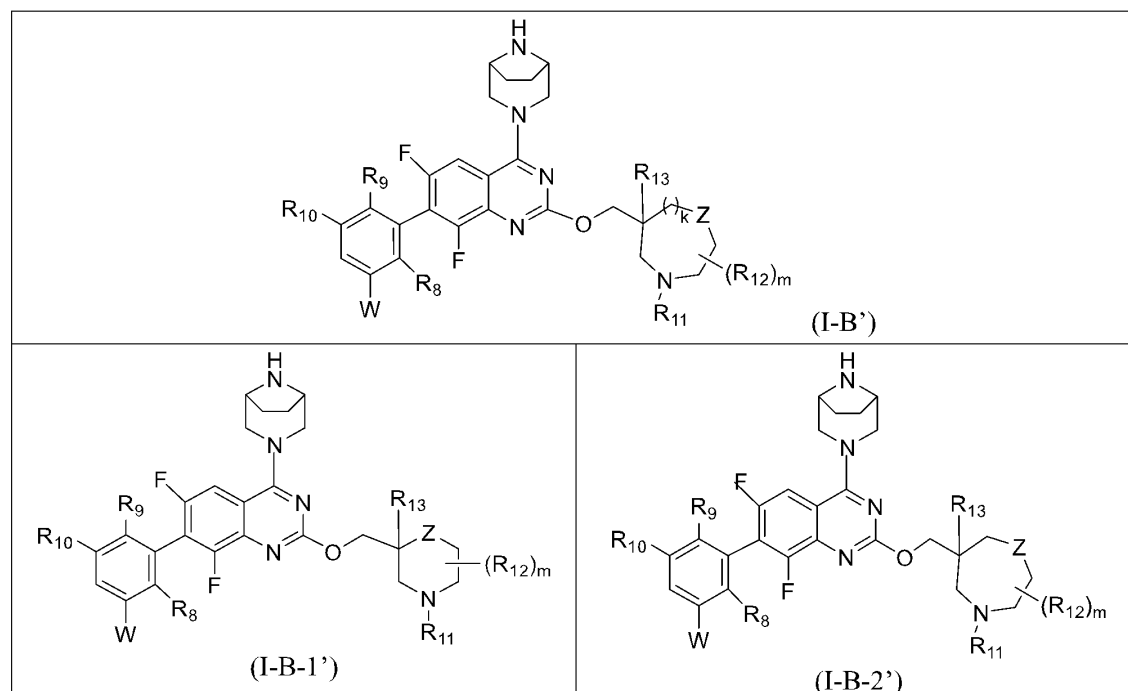
R_{14} 为 H;

k 选自 0 或 1;

m 和 n 各自独立地选自 0 至 2 的整数; 且

t 选自 1 或 2。

- 5 **实施方案 10.2.2:** 实施方案 10.2 或 10.2.1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其具有以下子通式:



其中:

Z 选自 C 和 O;

W 为 -OH 或 -NH₂;

- 10 R_8 选自 H、CN、卤素、NO₂、-C₁₋₆ 烷基、-N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂ 和 -C(O)OR^a, 其中的 -C₁₋₆ 烷基任选被卤素或 -N(R^a)₂ 取代, 其中 R^a 选自 H 和任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基;

R_9 选自 -Si(R^b)₃、-C₁₋₆ 烷基和 -C₃₋₆ 环烷基, 其中 -C₁₋₆ 烷基和 -C₃₋₆ 环烷基各自独立地任选被卤素或 -Se-C₁₋₆ 烷基取代, 且 R^b 选自 -C₁₋₆ 烷基和 -C₂₋₆ 烯基;

R_{10} 选自卤素和 -C₁₋₆ 烷基, 优选 Cl 和 -CH₃;

- 15 R_{11} 为任选被 -O-C₁₋₆ 烷基或卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基, 优选 -C₁₋₆ 烷基, 更优选 -CH₃;

R_{12} 选自 H、卤素、CN、任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的 -C₂₋₆ 炔基和 -O-C₁₋₆ 烷基, 优选 H、F、CN、-C≡CH、-CH₂F、-CHF₂、CH₃ 和 -O-CH₃, 或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成 =C(R^c)₂, 其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基,

优选=CH₂、=CF₂、=CCl₂、=C(CH₃)₂、=C(CF₃)₂;

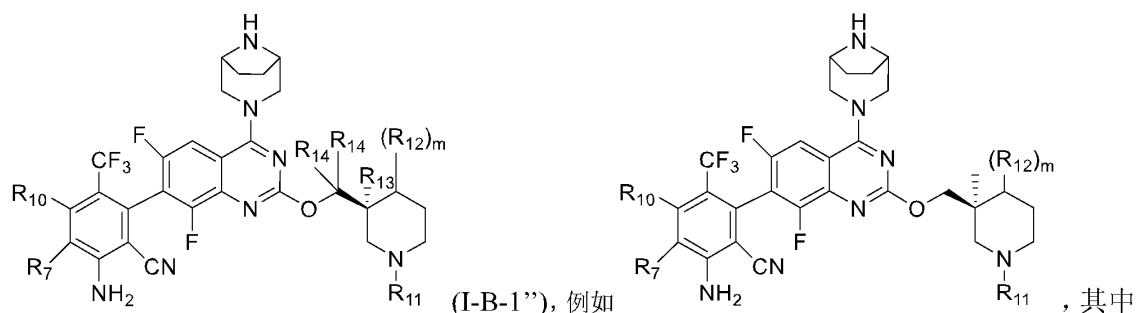
R₁₃选自H、卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆烷基, 优选H、F和-CH₃;

R₁₄为H;

k选自0或1; 且

5 m选自0至2的整数。

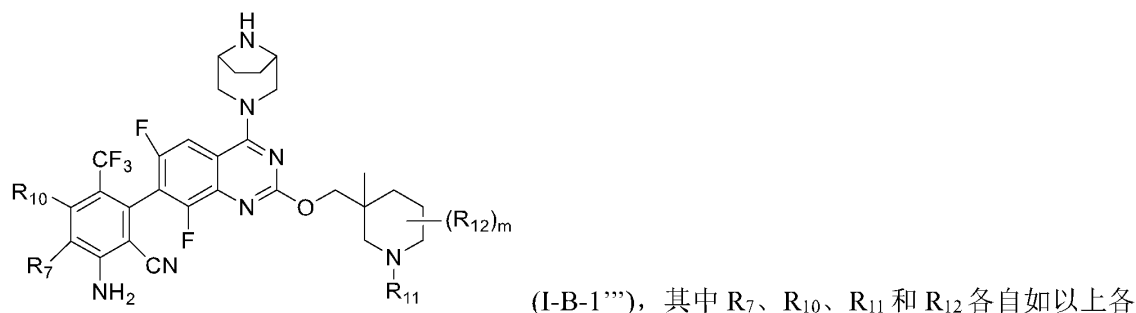
实施方案 10.2.3: 实施方案 10.2 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其为下式:



10 R₇、R₁₀、R₁₃、R₁₄、R₁₁和R₁₂各自如以上各个相应实施方案所一般或具体定义; 优选地, R₁₃为-C₁₋₆烷基, 优选-C₁₋₃烷基; 和/或 R₁₄各自独立地为H或D; 和/或 R₇选自H和卤素; 和/或 R₁₀选自-C₁₋₆烷基和卤素; 和/或 R₁₁为任选被-O-C₁₋₆烷基或卤素或D取代-C₁₋₆烷基, 优选任选被一个或多个D取代的-C₁₋₃烷基, 优选-CD₃、甲基、乙基; 和/或 R₁₂选自卤素、CN、任选被卤素取代的-C₁₋₆烷基、任选被卤素取代的-C₂₋₆炔基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆烷基, 或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂形成=C(R^c)₂或螺 C₃₋₆环烷基, 其中 R^c各自独立地选自 H、

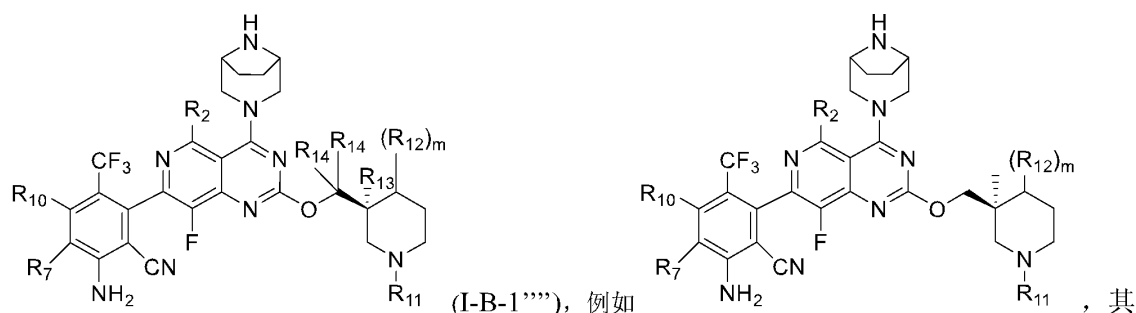
15 卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆烷基, 且 m 选自 1 或 2; 其中, R₁₂优选选自任选被卤素取代的-C₁₋₆烷基, 或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂形成=C(R^c)₂, 其中 R^c各自独立地选自 H 和卤素; 其中所述卤素优选 F 或 Cl; R₁₂的具体示例包括但不限于氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基。

20 **实施方案 10.2.4:** 实施方案 10.2 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其为下式:



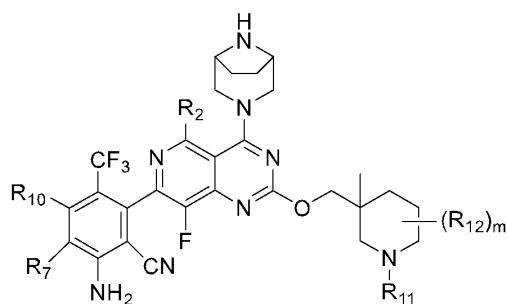
个相应实施方案所一般或具体定义；优选 R_7 选自 H 和卤素； R_{10} 选自 $-C_{1-6}$ 烷基和卤素； R_{11} 为任选被 $-O-C_{1-6}$ 烷基或卤素取代 $-C_{1-6}$ 烷基，优选 $-C_{1-3}$ 烷基，优选甲基、乙基； R_{12} 选自卤素、CN、任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、任选被卤素取代的 $-C_{2-6}$ 炔基和任选被卤素取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成 $=C(R^c)_2$ 或螺 C_{3-6} 环烷基，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基，且 m 选自 1 或 2；其中所述卤素优选 F 或 Cl； R_{12} 的具体示例包括但不限于氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基。

实施方案 10.2.5： 实施方案 10.2 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其为下式：



中 R_2 、 R_7 、 R_{10} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自如以上各个相应实施方案所一般或具体定义；优选地， R_{13} 为 $-C_{1-6}$ 烷基，优选 $-C_{1-3}$ 烷基；和/或 R_{14} 各自独立地为 H 或 D；和/或 R_2 选自 H、 $-C_{2-6}$ 炔基、任选被卤素或 D 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基和任选被卤素或 D 取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基；和/或 R_7 选自 H 和卤素；和/或 R_{10} 选自 $-C_{1-6}$ 烷基和卤素；和/或 R_{11} 为任选被 $-O-C_{1-6}$ 烷基或卤素或 D 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基，优选任选被一个或多个 D 取代的 $-C_{1-3}$ 烷基，优选 $-CD_3$ 、甲基、乙基；和/或 R_{12} 选自卤素、CN、任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、任选被卤素取代的 $-C_{2-6}$ 炔基和任选被卤素取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成 $=C(R^c)_2$ 或螺 C_{3-6} 环烷基，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基，且 m 选自 1 或 2；其中， R_{12} 优选选自任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成 $=C(R^c)_2$ ，其中 R^c 各自独立地选自 H 和卤素；其中所述卤素优选 F 或 Cl； R_{12} 的具体示例包括但不限于氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基。

实施方案 10.2.6： 实施方案 10.2 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其为下式：



(I-B-1'''''), 其中 R_2 、 R_7 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自如以上各个相应实施方案所一般或具体定义；优选 R_2 选自 H、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基； R_7 选自 H 和卤素； R_{10} 选自-C₁₋₆ 烷基和卤素； R_{11} 为任选被-O-C₁₋₆ 烷基或卤素取代-C₁₋₆ 烷基，优选-C₁₋₃ 烷基，优选甲基、乙基； R_{12} 选自卤素、CN、任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的-C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的-O-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成=C(R^c)₂ 或螺 C₃₋₆ 环烷基，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆ 烷基，且 m 选自 1 或 2；其中所述卤素优选 F 或 Cl； R_{12} 的具体示例包括但不限于氟、氟代甲基、二氟甲基、甲基、甲氧基、乙炔基、氰基、氟代亚甲基、二氟代亚甲基、亚甲基、二氟、螺环丙基、双甲基。

- 5 实施方案 10.2.7：实施方案 10.2 或 10.2.6 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R_{11} 为被一个或多个氢同位素如 D 标记的-C₁₋₆ 烷基，优选-CD₃ 烷基；和/或未示出的两个 R_{14} 的 H 被 D 替代。

实施方案 11：化合物，选自下文实施例化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

- 15 需要说明的是，本发明的化合物涵盖以上各个独立的实施方案或各个具体实施方案，还涵盖上述各个实施方案或具体实施方案的任何组合或亚组合构成的实施方案，也涵盖以上任何优选或例举的实施方案的任何组合所构成的实施方案。

发明的有益效果

- 如前文所述，已知 Ras 突变蛋白、尤其 KRas 突变蛋白在肿瘤发生以及多种其它疾病中发挥作用。我们已令人惊讶地发现，具有上述结构特征的本发明化合物在携带由 KRas 突变蛋白(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变蛋白)、尤其是 KRas-G12D 突变蛋白的细胞系中能够强效抑制细胞增殖，从而在预防、遏制和/或治疗相关肿瘤疾病方面具有潜在的、作为抗增殖、促凋亡和/或抗侵袭药物的价值。特别地，预期本发明化合物可用于预防或治疗那些 Ras 突变蛋白(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变蛋白)、尤其 KRas-G12D 突变蛋白介导的或得益于 Ras 突变(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变)、尤其 KRas-G12D 突变蛋白抑制的疾病或病症，例如本文所定义的癌症或肿瘤。

具体地，经研究发现，本发明的化合物能够实现以下一种或多种技术效果：

- 高的突变蛋白抑制活性：本发明的化合物、尤其是本文上下文具体示例的化合物，在 KRAS

G12D 突变细胞 AGS 细胞增殖抑制测定法中显示对 KRas G12D 突变细胞具有增殖抑制活性, IC₅₀ 值 10pM~10μM, 例如 10pM~5μM、100pM~5μM、500pM~1μM、0.001~10μM、100pM~1μM、100pM~0.5μM、0.001~5μM、0.01~1μM, 优选 100pM~1μM、0.001~0.5μM, 更优选 100pM~0.5μM、0.001~0.1μM, 最优选 1~50nM、100pM~0.1μM, 如活性实施例 1 所示;

5

本发明的化合物、尤其是本文上下文具体示例的化合物, 还在 KRAS G12D 突变细胞 AGS (3D) 细胞增殖抑制测定法中显示对 KRas G12D 突变细胞具有强效增殖抑制活性, IC₅₀ 值 0.001~5μM, 例如 0.001~1μM、优选 0.001~0.5μM, 更优选 0.001~0.1μM, 最优选低于 1~50nM, 如活性实施例 5 所示;

- 10
- 具有良好的药代动力学性质, 例如具有较长的 $t_{1/2}$, 从而例如可以加大给药间隔, 更长的半衰期, 使患者具有更好的依从性; 具有安全性/活性综合效应最佳的 AUC_{0-t} 数据, 具有更好的成药性, 更高的生物利用度, 如活性实施例 2 所示; 和
 - 具有明显令人满意的安全性, 药物相互作用的风险降低, 对于药物代谢关键 CYP 亚型没有显著抑制作用, 如活性实施例 3 所示; 和
- 15
- 具有优异的体内药效学性质, 显著抑制肿瘤的体积, 同时具有良好的安全性, 如在人胰腺癌 AsPC-1 异种移植小鼠模型和人胰腺癌细胞 HPAC 皮下异种移植肿瘤 NOD/SCID 小鼠模型中体现靶点相关的优异肿瘤抑制活性, 同时小鼠体重无明显变化, 如活性实施例 4 和 7 所示。

基于以上本发明化合物的有益效果, 本发明还提供以下各个方面的技术方案。

20 用于治疗或用作药物的本发明化合物

一方面, 本发明提供了本发明化合物、优选其药学上可接受的盐或溶剂合物, 用作药物。

- 另一方面, 本发明提供了本发明化合物、优选其药学上可接受的盐或溶剂合物, 用作 KRas 突变蛋白(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变蛋白)抑制剂、更具体地 RAS G12D 抑制剂。
- 25

- 另一方面, 本发明提供本发明化合物、优选其药学上可接受的盐或溶剂合物, 用于治疗
- 和/或预防 Ras 突变蛋白、具体地 KRas 突变蛋白(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变蛋白)、更具体地 KRAS G12D 突变蛋白介导的或得益于 Ras 突变、具体地 KRas 突变蛋白(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变蛋白)、更具体地 KRAS G12D 突变蛋白抑制的疾病或病症。
- 30

在具体的实施方式中, 本发明提供用于治疗 and/或预防 Ras 突变蛋白、具体地 KRas 突变蛋白(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D

突变蛋白)、更具体地 KRAS G12D 突变蛋白对所述疾病的发生和发展起到促进作用或抑制 Ras 突变蛋白、具体地 KRas 突变蛋白(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变蛋白)、更具体地 KRAS G12D 突变蛋白将降低疾病的发生率、减少或消除疾病病状的疾病的本发明化合物,所述疾病例如肿瘤或癌症,包括但不限于:肺癌、肺腺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区域癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾脏或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统肿瘤(CNS)、原发性 CNS 淋巴瘤、脊柱肿瘤、脑干神经胶质瘤或垂体腺瘤。

本发明尤其提供可用于治疗患有胰腺癌、结肠癌、直肠癌、肺腺癌、肺癌、胆管癌、子宫内膜癌、卵巢癌、白血病;最优选选自胰腺癌、结肠癌、直肠癌、肺腺癌、胆管癌的患者式(I)化合物或其异构体、它们药学上可接受的盐或溶剂合物。

药物组合物及其施用

另一方面,本发明提供药物组合物,其包含以上定义的式(I)化合物、优选其药学上可接受的盐或溶剂合物,以及可药用载体或赋形剂。本发明的药物组合物可用于治疗或预防由 Ras 突变、尤其 KRas 突变介导的疾病,例如 KRas G12C、KRas G12D、KRas G12V、G12A、G12R、G12S 或 KRas G13D 突变、尤其 KRas G12D 突变介导的疾病,例如肿瘤或癌症。

上述本发明药物组合物,可以通过本领域技术人员已知的技术来配制,如在 Remington's Pharmaceutical Sciences 第 20 版中公开的技术。例如,可配制为片剂、粉末、胶囊、锭剂、颗粒、溶液、分散剂、混悬剂、糖浆、喷雾、栓剂、凝胶、乳剂、贴剂等。所述组合物可含有药物制剂中的常规组分,例如稀释剂(例如葡萄糖、乳糖或甘露醇)、载体、pH 调节剂、缓冲剂、甜味剂、填充剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、加香剂、调味剂、其它已知添加剂以及其它活性剂。合适的载体和赋形剂为本领域技术人员熟知并详述于例如 Ansel, Howard C.,等, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004 中。

本发明药物组合物的给药和施用均符合良好的医学实践。在此背景下需要考虑的因素包括所治疗特定障碍、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床情况、障碍的起因、药剂递送位置、施用方法、施用安排以及医生从业者熟知的其它因素。本发明化合物或药物组合物的最佳剂量水平和给药频率可由本领域技术人员通过药学研究领域的标准试验确定。

本发明的组合物可采取任意合适方式施用,包括口服、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道、透皮、胃肠外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内、吸入和硬膜外和鼻内,和如需局部治疗,也可采取病灶内施用。胃肠外输注包括肌肉、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。在一些

实施方案中，本发明的药物组合物通过口服施用。

对于 70kg 的人类对象，本发明化合物的适合的剂量范围可由本领域技术人员常规确定，例如可以为 1-1000mg/天。

当本文描述药物或其药学上可接受的盐的剂量时，应理解，该剂量基于游离碱的重量，
5 不包括其任何水合物或溶剂化物，除非说明书中指出该剂量基于盐、水合物或溶剂化物的重量。

治疗方法和用途

如上所述，本发明的化合物及其各种具体实施方案的化合物、尤其是实施例中的具体制备和表征的化合物，显示出对 Ras 突变、尤其是 KRas 突变、例如 KRas G12C、KRas G12D、
10 KRas G12V、G12A、G12R、G12S 或 KRas G13D 突变、尤其是 KRas G12D 的抑制作用。

因此，另一方面，本发明提供了一种抑制细胞中 Ras 突变、尤其是 KRas 突变、优选 KRas G12D 突变的方法，包括使细胞与本发明的化合物、优选其药学上可接受的盐或溶剂化物相接触以抑制细胞中 Ras 突变、尤其是 KRas 突变(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变)、优选 KRas G12D 突变的活性。

15 基于同样的性质，本发明还相应地提供一种抑制哺乳动物中异常细胞生长的方法，包括给所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物、优选其药学上可接受的盐或溶剂化物、或包含本发明的化合物、优选其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物。

另一方面，本发明提供了用于治疗 and/or 预防由 Ras 突变、尤其是 KRas 突变(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变)、优选
20 KRas G12D 突变介导的疾病的方法，包括向有需要的对象施用治疗有效量的本发明化合物、优选其药学上可接受的盐或溶剂化物、或包含本发明化合物优选药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物。

另一方面，本发明提供了本发明的化合物、优选其药学上可接受的盐或溶剂化物、或包含本发明的化合物、优选其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物的用途，用于抑制细胞
25 中 Ras 突变、尤其是 KRas 突变、优选 KRas G12D 突变，或用于抑制哺乳动物中异常细胞生长，或用于治疗 and/or 预防由 Ras 突变、尤其 KRas 突变、优选 KRas G12C、KRas G12D、KRas G12V、KRasG12A、KRasG12R、KRasG12S 或 KRas G13D、最优选 KRas G12D 突变介导的疾病。

另一方面，本发明提供了本发明的化合物、优选其药学上可接受的盐或溶剂化物、或包含
30 本发明的化合物、优选其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物在制备用于治疗 and/or 预防由 Ras 突变、尤其是 KRas 突变(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变)、优选 KRas G12D 突变介导的疾病的药物中的用途。

对上述本发明提供的各个方法和用途技术方案而言，所述异常细胞生长或由 Ras 突变、

尤其 KRas 突变、优选 KRas G12C、KRas G12D、KRas G12V、KRasG12A、KRasG12R、KRasG12S 或 KRas G13D、最优选 KRas G12D 突变介导的疾病尤其指的是癌症或肿瘤。示例性的所述癌症或肿瘤包括但不限于肺癌、肺腺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区域癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、输卵管癌、子宫内5 宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾脏或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统肿瘤(CNS)、原发性 CNS 淋巴瘤、脊柱肿瘤、脑干神经胶质瘤或垂体腺瘤。

对上述本发明提供的各个方法和用途技术方案而言，所述异常细胞生长或由 Ras 突变、10 尤其 KRas 突变(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变)、优选 KRas G12D 介导的疾病优选选自胰腺癌、结肠癌、直肠癌、肺腺癌、肺癌、胆管癌、子宫内5 宫内膜癌、卵巢癌、白血病；最优选选自胰腺癌、结肠癌、直肠癌、肺腺癌、胆管癌。

因此，在该方面的优选实施方案中，本发明提供了用于通过抑制 KRas G12V 和/或 KRas-15 G12D 突变而治疗或预防癌症或肿瘤的上述各项方法和用途技术方案。在更进一步优选的实施方案中，本发明提供了通过抑制 KRas-G12D 突变而治疗或预防胰腺癌、结肠癌、直肠癌、肺腺癌和胆管癌的上述各项方法和用途技术方案。

本发明还提供了本发明的化合物、优选其药学上可接受的盐或溶剂合物在研究中作为 KRas 抑制剂(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突20 变和 G13D 突变抑制剂)、特别是作为抑制 KRas G12D 的研究工具化合物的用途。因此，本发明涉及本发明化合物、优选其药学上可接受的盐或溶剂合物作为 KRas 抑制剂、特别是 KRas G12D 抑制剂的体外用途，特别地涉及本发明化合物、优选其药学上可接受的盐或溶剂合物作为 KRas 抑制剂、特别是 KRas G12D 抑制剂起效的研究工具化合物的体外用途。本发明同样涉及抑制 KRas(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突25 变和 G13D 突变)、特别是 KRas G12D 的方法，特别是体外方法，该方法包括将本发明的化合物、优选其药学上可接受的盐或溶剂合物施用于样品(例如生物样品)。应理解，术语“体外”在该特定上下文中以“活的人体或动物体外”的含义使用，其具体包括用细胞、细胞或亚细胞提取物和/或人工环境中的生物分子进行的实验，例如可以在烧瓶、试管、培养皿、微量滴定板等中提供的水溶液或培养基。

30 药物组合

本发明的化合物可以作为唯一的活性成分进行施用，也可以与另外的药物或疗法组合进行施用。

因此，另一方面，本发明提供了药物组合，其包含本发明的化合物、优选其药学上可接受的盐或溶剂合物以及其他活性剂，或由二者组成。该药物组合用于抑制哺乳动物中异常细

胞生长,或用于治疗 and/或预防由 Ras 突变、优选 KRas 突变(例如 G12C 突变、G12D 突变、G12V 突变、G12A 突变、G12R 突变、G12S 突变和 G13D 突变)、最优选 KRas-G12D 突变介导的疾病。

5 所述其他活性剂可以是一种或多种另外的本发明化合物,或可以是与本发明化合物相容即不会相互不利影响、或具有互补活性的第二种或另外的(例如第三种)化合物,例如这些活性剂可以是已知调节其他生物活性通路的化合物,或者可以是调节本发明化合物所涉及生物活性通路中的不同组分的化合物,或甚至是与本发明化合物的生物靶点相重叠的化合物。

10 在一个具体的实施方案中,可以与本发明化合物组合使用的其他活性剂包括但不限于化疗剂、治疗性抗体和放疗,例如烷化剂、抗代谢物、细胞周期抑制剂、有丝分裂抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、抗激素类药物、血管生成抑制剂、细胞毒性剂。

与本发明组合使用的其他活性剂可以与本发明的化合物通过相同或不同的施用途同时、分别或依次地进行施用。所述其他活性剂可以与本发明化合物在单一药物组合物中共同施用,或与本发明化合物处于不同的离散单元中分别施用,例如组合产品,优选为药盒形式,当分别施用时可以同时或相继进行,所述相继施用在时间上可以是接近或隔远的。它们可以由相同或不同的制造商制备和/或配制。而且,本发明的化合物和其他活性剂可以(i)在将组合产品发送给医师之前(例如在包含本发明的化合物和另外的药物的药盒的情形中);(ii)在临施用前由医师自身(或在医师指导下);(iii)由患者自身、例如在本发明的化合物和其他活性剂的依次施用期间一起加入组合治疗中。

20 本发明的化合物还可以与抗肿瘤疗法组合,所述抗肿瘤疗法包括但不限于手术、放疗、移植(例如干细胞移植、骨髓移植)、肿瘤免疫疗法和化疗等。

因此,另一方面,本发明还提供了药盒,其包含两种或多种单独的药物组合物,其中至少一种包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,以及分别容纳所述组合物的装置,如容器、分装瓶或分立的箔包装,例如用于包装片剂、胶囊等的泡罩包装,还包括使用说明书。本发明的药盒特别适用于施用不同的剂型,如口服剂型和胃肠外剂型,或者适合于以不同的剂量间隔施用不同的组合物。

对于上述本发明的药物组合物、药物组合或药盒的技术方案而言,其中所涉及的异常细胞生长或由 Ras 突变、尤其 KRas 突变、优选 KRas G12C、KRas G12D、KRas G12V、KRas G12A、KRas G12R、KRas G12S 或 KRas G13D、最优选 KRas G12D 突变介导的疾病如上文对于本发明方法和用途所定义。

30 对于上述本发明化合物、药物组合物、方法、用途、药物组合及药盒而言,优选本文实施例的化合物。

本发明化合物的制备方法

另一方面,本发明还提供了本发明所定义化合物的制备方法。

本发明的化合物可以通过多种方法、包括下文给出的通用方法、实施例中公开的方法或与之类似的方法制备。

用于制备有机化合物和官能团转化和操作的标准合成方法和操作是本领域已知的并且可以在标准教科书中找到，例如 Smith M.B., “*March’s Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*”, 第 7 版, Wiley, 2013)。对于各通用合成方案的各个反应步骤而言，适当的反应条件是本领域技术人员已知的或可以常规确定的。用于合成本发明化合物的方法步骤可以在本身已知的反应条件(包括具体提及的那些条件)下、在不存在或通常在存在溶剂或稀释剂(包括例如对所用试剂而言是惰性的且可溶解所用试剂的溶剂或稀释剂)的情况下、在不存在或存在催化剂、缩合剂或中和剂(例如离子交换剂，如阳离子交换剂，例如 H^+ 形式)的情况下、根据反应和/或反应物的性质在降低的、正常的或升高的温度(例如约-100℃至约190℃，包括例如约-78℃至约150℃，例如约0℃至约125℃、室温、-20至40℃或回流温度)下、在大气压力下或在密闭容器中、当适宜时在加压下、和/或在惰性气氛例如氩气或氮气气氛下进行。

如果没有特别说明，在制备化合物中使用的原料和试剂是商购可获得的，或文献中已知的化合物，或者可以通过下文的方法、与下文给出的方法类似的方法或本领域已知的标准方法由本领域技术人员制得。除非在方法描述中另有说明，否则可以适用的溶剂是本领域技术人员熟知的适用于所涉及具体反应类型的那些常规溶剂，例如水、酯类、醚类、液体芳族烃类、醇类、腈类、卤化烃类、酰胺类、碱类、羧酸酐类、环状、直链或支链烃类，或这些溶剂的混合物。该类溶剂混合物也可用于后处理，例如通过色谱法或分配进行的后处理。

如果需要，合成反应流程中的原料和中间体可以采用常规技术进行分离和纯化，所述技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。如果中间体和终产物以固体形式获得，则纯化也可以通过重结晶或陈化来进行。所述材料可以采用包括物理常数和波谱数据在内的常规方法表征。反应混合物以常规方式后处理，例如通过与水混合，分离各相，并在适当时通过色谱法纯化粗产物来进行。

本领域技术人员能认识到本发明化合物中是否存在立体中心。在反应的所有阶段，所形成的异构体的混合物可被分离成单个异构体，例如非对映异构体或对映异构体，或者分离成任何所需的异构体混合物，例如外消旋物或非对映异构体的混合物，参见例如 E. L. Eliel, S. H. Wilen 和 L. N. Mander 的“*Stereochemistry of Organic Compounds*” (Wiley-Interscience, 1994)。

在制备本发明化合物的过程中产生立体异构体混合物的情况下，本发明化合物的单个立体异构体可以通过拆分获得，例如，通过从作为立体异构体混合物获得的本发明化合物开始，使用众所周知的方法，例如形成非对映体对，通过与旋光酸成盐，然后分级结晶和再生游离碱，或通过手性制备型色谱法；或者，可以使用具有既定立体化学的原料或中间体、或者可以使用任何已知的手性拆分方法获得光学纯的或对映体富集的合成中间体，然后可以在上述合成过程的各个阶段将其原样用于后续步骤。

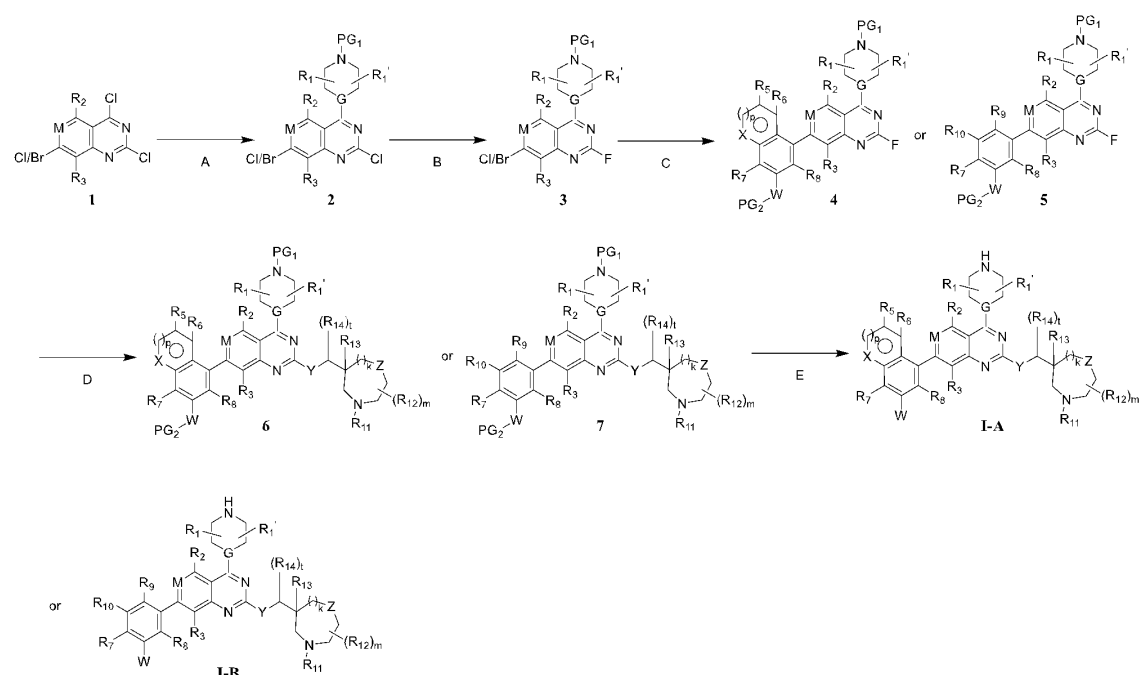
在某些特定情况下,可能有必要使用适当的保护基团保护特定的反应基团,以避免干扰其他反应性基团的反应。适合的保护基和采用这样的适合保护基进行保护和脱保护的方法是本领域技术人员众所周知的;其实例可以见于 T. Greene 和 P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (第 3 版), John Wiley & Sons, NY (1999) 中。

下文仅举例说明合成本发明化合物的通用合成方案。本领域普通技术人员已知的其他路线以及其他反应物和中间体也可以用于得到本发明的化合物。

为了清楚起见,在以下所述的示例性合成方案中,如无特别说明,各个中间体化合物结构式中出现的 $R_1 \sim R_{14}$ 、X、Y、Z、M、G、W、k、n、m 和 t 如上文对本发明化合物所定义,其中 PG 代表可由本领域技术人员基于有机化学知识确定的适合保护基。

10 合成方案 A

本发明部分通式 I-A 及 I-B 化合物的合成可以根据以下方案或其适当变体制备,其中如果没有另外说明,则变量如上文所定义。



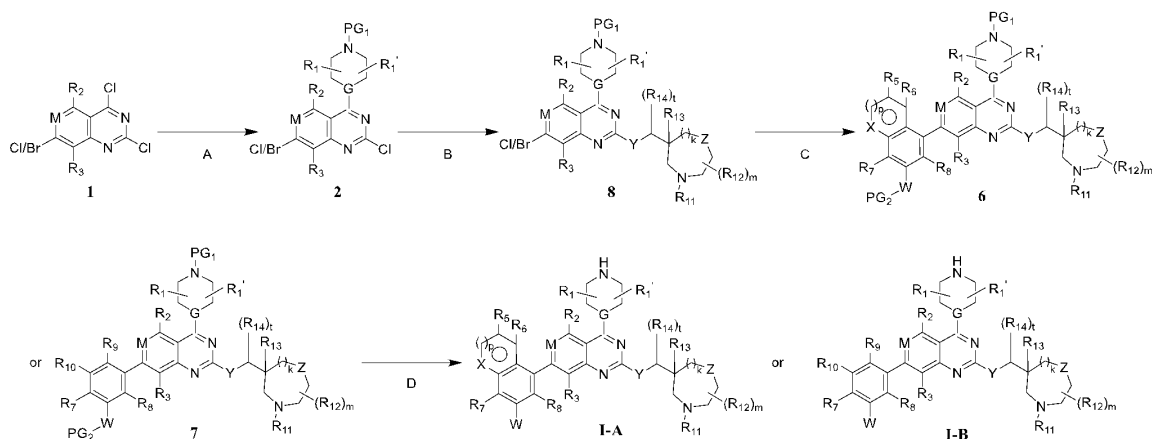
本发明部分代表性化合物可根据上述方案合成。化合物 1 商购可得、或可以按照本文实施例所使用的方法或与其类似的方法得到。在步骤 A 中,化合物 1 通过芳香亲核取代反应(当 G 为 N 时)或者金属催化的偶联反应(当 G 为 C 时)得到化合物 2。典型的芳香亲核取代条件例如 DIEA/THF、NaH/THF 等;典型的金属催化偶联反应如 Suzuki 偶联反应, Negishi 偶联反应等。在步骤 B 中,化合物 2 通过卤素交换反应、在例如 KF/DMSO 等条件下进行氟代,得到化合物 3。在步骤 C 中,化合物 3 通过金属催化的偶联反应引入酚类或者芳胺类化合物,得到化合物 4 或者 5。在步骤 D 中,化合物 4 或者 5 与醇类、硫醇类或者硒类化合物在例如

DIEA/二氧六环、NaH/THF、DABCO/Cs₂CO₃/ACN 等条件下发生芳香亲核取代反应，得到化合物 6 或者 7。在步骤 E 中，将化合物 6 或者 7 脱除可能带有的保护基，得到通式为 I-A 或者 I-B 的化合物。

需要说明的是，步骤 E 中保护基的脱除，可以根据分子所携带的保护基进行调整，可以是一步反应，也可以是多步反应。常规的 PG₁ 保护基如 Boc 等，可以在例如三氟乙酸或者盐酸等条件下脱除；常规的 PG₂ 保护基如 MOM 等，也可以在例如三氟乙酸或者盐酸等条件下脱除；常规的 PG₂ 保护基如 TIPS 等，可以在例如 CsF/DMF 等条件下脱除；常规的 PG₂ 保护基如 PMB 等，可以在例如三氟乙酸条件下脱除；常规的 PG₂ 保护剂如 Me 等，可以在三溴化硼等条件下脱除。

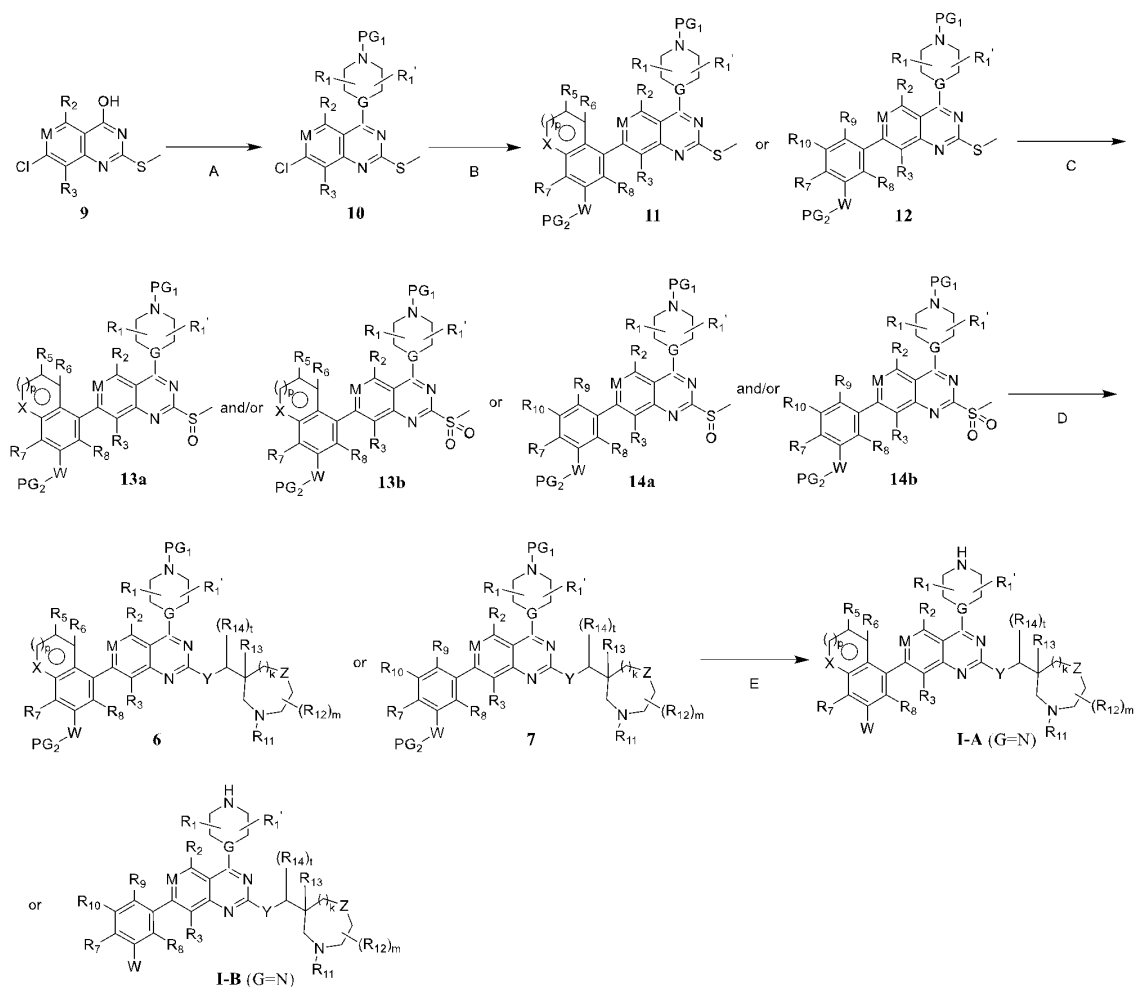
10 合成方案 B

本发明部分通式 I-A 及 I-B 化合物还可以根据以下方案或其适当变体进行制备。



步骤 A 中关于化合物 2 的合成可以参照合成方案 A 进行。在步骤 B 中，化合物 2 通过芳香亲核取代反应，得到化合物 8，后者在步骤 C 中通过金属催化偶联反应引入酚类或者芳胺类片段，得到化合物 6 或者 7。在步骤 D 中，将化合物 6 或者 7 脱除保护基，得到通式为 I-A 或者 I-B 的化合物。本合成方案中所涉及的偶联反应、亲核取代反应及保护基脱除反应的典型条件与合成方案 A 中所述相关反应条件类似，可以参照实施。

合成方案 C



本发明部分代表性化合物(G=N)可根据上述方案合成。化合物 9 商购可得、或可以按照本文实施例所使用的方法或与其类似的方法得到。在步骤 A 中, 化合物 9 在缩合剂(如 BOP, PyAOP 等)条件下发生胺化反应, 得到化合物 10。化合物 10 在步骤 B 中通过金属催化的偶联反应, 引入相应的 B 片段, 得到化合物 11 或 12。在步骤 C 中, 化合物 11 或者 12 通过氧化(氧化剂如 mCPBA)分别得到化合物 13a/13b(或者 13a 及 13b 混合物)或 14a/14b(或者 14a 及 14b 混合物)。所得化合物 13a/b 或者 14a/b 通过芳香亲核取代反应, 得到化合物 6 或者 7, 后者在步骤 E 中脱去可能带有的保护剂, 得到化合物 I-A' 或 I-B'。

需要说明的是, 以上合成方案中所涉及的金属催化的偶联反应、芳香亲核取代反应以及保护剂脱除反应等的典型反应条件及所用试剂均是本领域熟知的, 属于本领域技术人员的常规经验范围, 或者可以由本领域技术人员基于本领域此类反应的典型条件、基于所用原料和目标产物的特征而做出适当改变而确定。

合成实施例

下面结合实施例对本发明作进一步的说明。需要说明的是，下述实施例是示例性的，不应视为对本发明保护范围的限制。

本文在对实施方案和随后的具体实施例的描述中，使用了以下缩写：

ACN(乙腈); Boc(叔丁氧基羰基); BAST(双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫); CDCl_3 (氘代氯仿); DAST(二乙胺基三氟化硫); DCM(二氯甲烷); DIEA 或者 DIPEA(*N,N*-二异丙基乙胺); DMF(*N,N*-二甲基甲酰胺); DMSO(二甲亚砜); $\text{DMSO-}d_6$ (六氘代二甲亚砜); EA(乙酸乙酯); EDTA-K2(乙二胺四乙酸二钾盐); EtOH(乙醇); FCC(快速柱层析); g(克); h(小时); HCl(氯化氢); HCl-MeOH 或者 HCl/MeOH(氯化氢甲醇溶液); HLM(人肝微粒体); H_2O (水); H_2SO_4 (硫酸); IV(静脉给药); K_2CO_3 (碳酸钾); LCMS(液质联机); LC-MS/MS(液谱-质谱-质谱联机); MeOH(甲醇); Methanol- d_4 (四氘代甲醇); mg(毫克); MHz(兆赫兹); min(分钟); mL(毫升); mmol(毫摩尔); MOM(甲氧基甲基醚); MTBE(甲基叔丁基醚); m/z(质荷比); N_2 (氮气); NaCl(氯化钠); NaH(氢化钠); NaHCO_3 (碳酸氢钠); Na_2SO_3 (亚硫酸钠); Na_2SO_4 (硫酸钠); NCS(氯代丁二酰亚胺); NH_4Cl (氯化铵); NMR(核磁共振); $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ 或者 $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (1,1'-二(二叔基膦)二茂铁二氯化钯); $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 或者 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯); $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (醋酸钯); $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (四三苯基膦钯); PE(石油醚); PO(口服给药); POCl_3 (三氯氧磷); r.t.(室温); SFC(超临界流体色谱); SiO_2 (硅胶); TBAF(四丁基氟化铵); TEA(三乙胺); TFA(三氟乙酸); THF(四氢呋喃); TIPS(三异丙基甲硅烷基); TLC(薄层色谱); TsOH(对甲苯磺酸); $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (对甲苯磺酸一水合物); μL (微升); μM (微摩尔浓度); μmol (微摩尔)。

在如下实施例中，给出了所合成目标化合物的名称及其结构。名称与结构之间出现任何偏差并非有意，在这种情况下，以结构为准。

下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照这类反应的常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。除非另外说明，否则液体的比为体积比。

以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得、依据现有技术的方法制得或根据与本申请公开的类似的方法制得。

在下列实施例中， $^1\text{H-NMR}$ 谱是用 Bruker (400 MHz)记录，化学位移以相对于氘代溶剂峰(CDCl_3 : $\delta = 7.26$ ppm; CD_3OD : $\delta = 3.31$ ppm; $\text{DMSO-}d_6$: $\delta = 2.50$ ppm)的 $\delta(\text{ppm})$ 表示；质谱是用 Agilent 1100 液相色谱+Agilent G6100 质谱 LCMS 液质联用仪记录。

手性分析方法：

SFC-1: Waters UPCC, 分析柱: Daicel Chiralpak®IC, 100*3mm 3 μm ; 流动相 A: CO_2 , 流动相 B: MeOH(0.1%DEA); 流速: 1.5mL/min; 柱温: 35°C; 反压: 1800psi; 梯度: 0-0.5min A/B=95/5, 0.5-5.0min A/B=95/5-60/40, 5.0-8.0min A/B=60/40.

手性分析方法 2: Agilent 1260 Infinity, 分离柱: Daicel Chiralpak®IG, 4.6*100mm 5 μm ; 流动

相 A: 正己烷, 流动相 B: ETOH/DCM= 9/1 (0.1% DEA); 流速: 1.0 mL/min; 柱温: 35°C; 梯度: 0-20min A/B=60/40.

SFC-3: Waters UPCC, 分析柱: Daicel Chiralpak®IG, 100*3mm 3µm; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: MeOH; 流速: 1.5mL/min; 柱温: 35°C; 反压: 1800psi; 梯度: 0-8.0min A/B=90/10.

- 5 **SFC-4:** Waters UPCC, 分析柱: Daicel Chiralpak®IG, 100*4.6mm 5µm; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: MeOH(0.1%DEA); 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40°C; 反压: 1800psi; 梯度: 0-8.0min A/B=60/40.

- 手性分析方法 5: SHIMADZU LC-20AD, 分离柱: Daicel Chiralpak®IA, 150*4.6mm 5µm; 流动相 A: 正己烷, 流动相 B: ETOH(+0.1% DEA); 流速: 1.0 mL/min; 柱温: 35°C; 梯度: 0-10min A/B=90/10.
- 10

SFC-6: Waters UPCC, 分析柱: Daicel Chiralpak®OZ, 100*3mm 3µm; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: MeOH(0.1%DEA); 流速: 1.5mL/min; 柱温: 35°C; 反压: 1800psi; 梯度: 0-8.0min A/B=70/30.

- SFC-7:** Waters UPCC, 分析柱: Daicel ChiralCEL®IC, 100*3mm 3µm; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: MeOH; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 35°C; 反压: 1800psi; 梯度: 0-8.0min A/B=60/40.
- 15

SFC-8: Waters UPCC, 分析柱: Daicel ChiralCEL®IC, 100*3mm 3µm; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: IPA(+0.1% 7.0mol/l Ammonia); 流速: 1.5mL/min; 柱温: 35°C; 反压: 1800psi; 梯度: 0-8.0min A/B=55/45.

- SFC-9:** Waters UPCC, 分析柱: Daicel Chiralpak®IG, 100*3mm 3µm; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: IPA (0.1%DEA); 流速: 1.5mL/min; 柱温: 35°C; 反压: 1800psi; 梯度: 0-8.0min A/B=70/30.
- 20

SFC-10: Waters UPCC, 分析柱: Daicel ChiralCEL®OZ, 100*3mm 3µm; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: MeOH (0.1%DEA); 流速: 1.5mL/min; 柱温: 35°C; 反压: 1800psi; 梯度: 0-8.0min A/B=70/30.

- SFC-11:** Waters UPCC, 分析柱: Daicel ChiralCEL®OZ, 100*3mm 3µm; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: MeOH (+0.1% 7.0mol/l Ammonia); 流速: 1.5mL/min; 柱温: 35°C; 反压: 1800psi; 梯度: 0-8.0min A/B=60/40.
- 25

SFC-12: Waters UPCC, 分析柱: REGIS(S,S)WHELK-O1, 100*3mm 3µm; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: MeOH (+0.1% 7.0mol/l Ammonia); 流速: 1.5mL/min; 柱温: 35°C; 反压: 1800psi; 梯度: 0-5.0min A/B=80/20.

- SFC-13:** Waters UPCC, 分析柱: Daicel ChiralCEL®ID, 100*3mm 3µm; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: IPA(+0.1%DEA); 流速: 1.5mL/min; 柱温: 35°C; 反压: 1800psi; 梯度: 0-5.0min A/B=70/30.
- 30

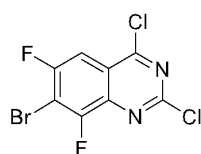
SFC-14: Waters UPCC, 分析柱: Daicel ChiralCEL®IC, 100*3mm 3µm; 流动相 A: CO₂, 流

动相 B: IPA(+0.1%DEA); 流速: 1.5mL/min; 柱温: 35°C; 反压: 1800psi; 梯度: 0-8.0min A/B=70/30.

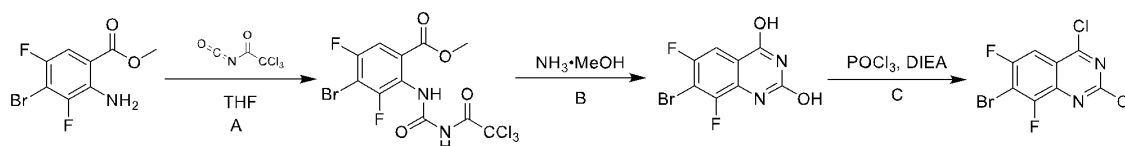
SFC-15: Waters UPCC, 分析柱: Daicel ChiralCEL®IC, 100*3mm 3μm; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: MeOH(+0.1%DEA); 流速: 1.5mL/min; 柱温: 35°C; 反压: 1800psi; 梯度: 0-8.0min A/B=85/15.

SFC-16: Waters UPCC, 分析柱: (S,S)WHELK-O1, 100*3mm 3μm; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: MeOH(+0.1%DEA); 流速: 1.5mL/min; 柱温: 35°C; 反压: 1800psi; 梯度: 0-5.0min A/B=70/30.

中间体 A-1



7-溴-2,4-二氯-6,8-二氟喹啉



步骤 A: 4-溴-3,5-二氟-2-(3-(2,2,2-三氯乙酰基)氨基)苯甲酸甲酯

室温下, 在置有搅拌子的圆底烧瓶中加入 2-氨基-4-溴-3,5-二氟苯甲酸甲酯(34g, 128mmol)和 THF(500mL)。室温搅拌下向体系中滴加 2,2,2-三氯乙酰异氰酸酯(28.9g, 153mmol)。所得混合物室温搅拌 2 小时, 减压浓缩, 得到棕色固体 4-溴-3,5-二氟-2-(3-(2,2,2-三氯乙酰基)氨基)苯甲酸甲酯(粗品), 直接用于下一步。LCMS (m/z): 452.8 (M+H)。

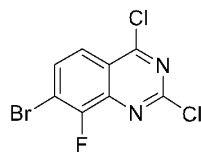
步骤 B: 7-溴-6,8-二氟喹啉-2,4-二醇

室温下, 将上步所得 4-溴-3,5-二氟-2-(3-(2,2,2-三氯乙酰基)氨基)苯甲酸甲酯加入置有搅拌子的圆底烧瓶中, 再加入 NH₃ (400mL, 7M MeOH 溶液)。所得混合物在室温搅拌 2 小时, LCMS 监测反应完全。减压浓缩, 将所得固体用甲基叔丁基醚打浆, 过滤, 得到淡黄色固体 7-溴-6,8-二氟喹啉-2,4-二醇(32g, 两步总收率 90%)。LCMS (m/z): 277.0 (M+H)。

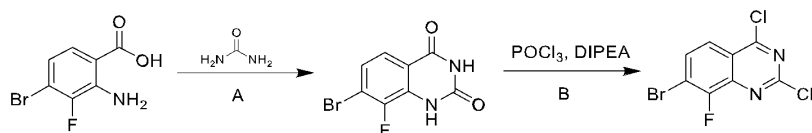
步骤 C: 7-溴-2,4-二氯-6,8-二氟喹啉

在置有搅拌子的圆底烧瓶中加入 7-溴-6,8-二氟喹啉-2,4-二醇(6g, 22mmol)、POCl₃ (50mL)。室温搅拌下, 向体系中滴加 DIEA(12mL)。滴加完毕后, 将体系升温至 110°C 搅拌反应过夜。将反应液减压浓缩至约 30mL, 倒入水(500mL)中, 析出沉淀, 过滤收集固体, 干燥后, 得到黄色固体 7-溴-2,4-二氯-6,8-二氟喹啉(5g, 收率 74%)。LCMS (m/z): 312.9 (M+H)。

中间体 B-1



7-溴-2,4-二氯-8-氟喹啉

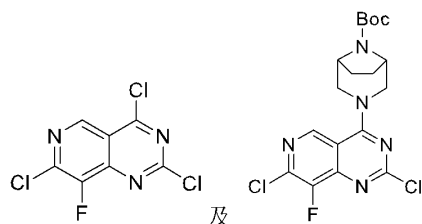
5 步骤 A: 7-溴-8-氟喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

在室温条件下, 将 2-氨基-4-溴-3-氟苯甲酸(10.0g, 42.7mmol)和尿素(25.7g, 427.3mmol)混合在一起, 升温到 200°C 搅拌 2h。反应逐渐由固态转变为液态, 然后再继续转变为固态, LCMS 监测反应结束后, 用热水(250mL)洗涤, 过滤收集固体, 得到 7-溴-8-氟喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(12g, 粗品)。LCMS (*m/z*): 258.9 (*M*+*H*)。

10 步骤 B: 7-溴-2,4-二氯-8-氟喹啉

在室温条件下, 将 DIPEA(13.5mL, 77.2mmol)加入到 7-溴-8-氟喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(4.0g)和 POCl₃(35.9mL, 386.0mmol)的混合液中, 升温到 100°C 搅拌 5h。检测反应结束后, 浓缩除去大部分溶剂和碱, 加入 ACN(10mL)稀释。室温搅拌下, 将所得稀释液慢慢滴加到水中, 析出固体, 过滤, 烘干后, 得到黄色固体 7-溴-2,4-二氯-8-氟喹啉(3.8g, 收率 83%)。LCMS (*m/z*): 296.8(*M*+*H*)。

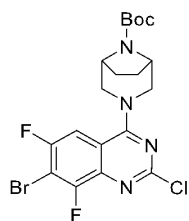
中间体 C-1 及中间体 C-1a



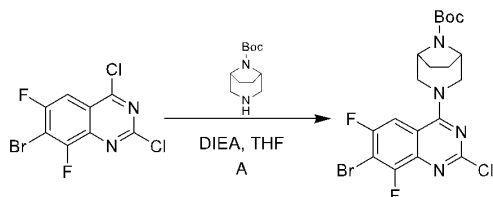
7-氯-2,4-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶及(1*R*,5*S*)-3-(7-氯-2-氯-8-氟吡啶[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

20 中间体 C-1 及中间体 C-1a 参照文献 WO2021041671A1 进行制备和表征。

中间体 A-1a

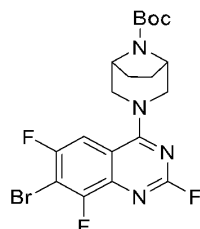


(1R,5S)-3-(7-溴-2-氯-6,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

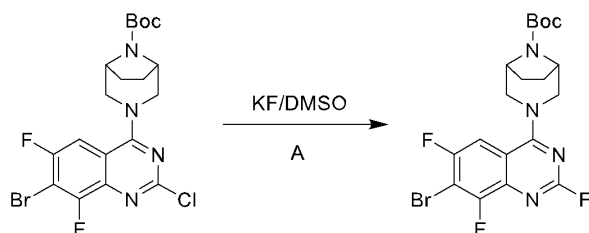
**步骤 A:** (1R,5S)-3-(7-溴-2-氯-6,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

- 5 在置有搅拌子的圆底烧瓶中加入 7-溴-2,4-二氯-6,8-二氟喹唑啉(8.0g, 26mmol)、DIEA(8.0mL)及 THF(80mL)。室温搅拌下, 将(1R,5S)-3,8-二氮杂环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(6.0g, 28mmol)缓慢加入反应体系, 所得混合物搅拌反应 1 小时。将反应液浓缩, 倒入至水中, 过滤。收集滤饼, 干燥, 得到黄色固体(1R,5S)-3-(7-溴-2-氯-6,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(9.0g, 收率 72%)。LCMS (ESI, m/z): 499.0 (M+H)。

10 中间体 A-1b



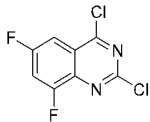
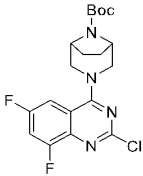
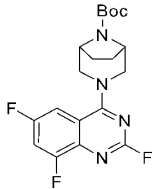
(1R,5S)-3-(7-溴-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

**步骤 A:** (1R,5S)-3-(7-溴-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

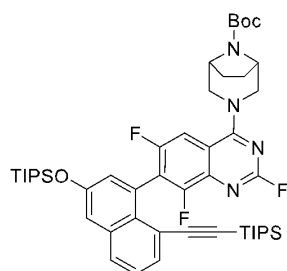
- 15 将(1R,5S)-3-(7-溴-2-氯-6,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(9.0g, 18.4mmol)、KF(21.4g, 368mmol)和 DMSO(100mL)的混合物在 100℃下搅拌过夜。LCMS 监测反应结束后, 将反应液冷至室温。搅拌下, 将反应液缓慢倒入水(1L)中, 黄色固体析出,

过滤，滤饼用水(200mL)洗涤。收集滤饼，干燥后得到黄色固体(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(7.7g, 收率 88%)。LCMS (*m/z*): 473.4 (*M*+*H*)。

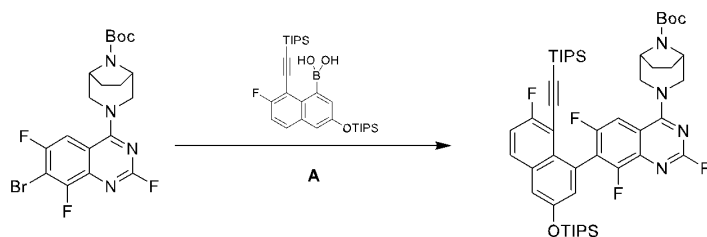
参照上述合成方案，本发明还合成了以下中间体：

中间体编号	A-2	A-2a	A-2b
结构式			
表征数据	LCMS(<i>m/z</i>): 235.0(<i>M</i> + <i>H</i>)	LCMS(<i>m/z</i>): 411.1(<i>M</i> + <i>H</i>)	LCMS(<i>m/z</i>): 395.2(<i>M</i> + <i>H</i>)

5 中间体 A-1b-I



(1*R*,5*S*)-3-(2,6,8-三氟-7-(7-氟-8-(三异丙基硅基)乙炔基)-3-(三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂二[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

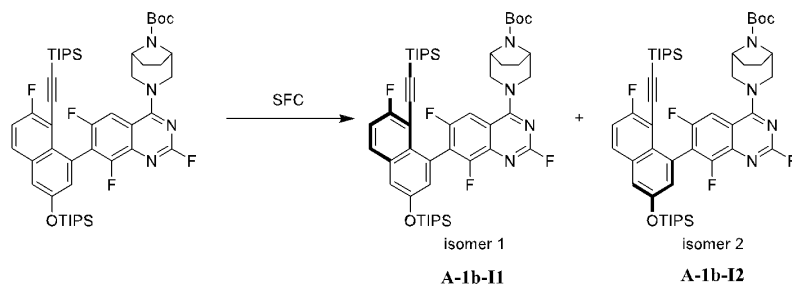


10 步骤 A: (1*R*,5*S*)-3-(2,6,8-三氟-7-(7-氟-8-(三异丙基硅基)乙炔基)-3-(三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂二[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

室温条件下，将(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂二[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(3.0g, 6.34mmol)、(7-氟-8-(三异丙基硅基)乙炔基)-3-(三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)硼酸(4.13g, 7.61mmol)、Pd(OAc)₂ (71mg, 0.32mmol)、BIDIME(209mg, 0.63mmol)、K₃PO₄(4.04g, 19.02mmol)溶于叔戊醇(30mL)，N₂置换三次，加热至 110°C 搅拌过夜。检测反应结束后，过硅藻土，EA(50mL)洗涤，得到的有机相浓缩后经 FCC(SiO₂, EA/PE=0~50%)纯化，得到黄色固体(1*R*,5*S*)-3-(2,6,8-三氟-7-(7-氟-8-(三异丙基硅基)乙炔基)-3-(三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂二[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(7.7g, 收率 88%)。LCMS (*m/z*): 473.4 (*M*+*H*)。

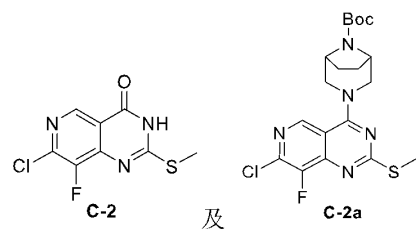
啉-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(2.3g, 收率 41%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.74 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.8, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.86 – 4.61 (m, 1H), 4.54 – 4.26 (m, 2H), 4.20 – 4.01 (m, 1H), 3.92 – 3.69 (m, 1H), 3.58 – 3.36 (m, 1H), 2.11 – 1.97 (m, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.36 – 1.23 (m, 4H), 1.17 – 1.08 (m, 18H), 0.95 – 0.79 (m, 18H), 0.61 – 0.49 (m, 3H). LCMS (m/z): 891.4 (M+H)。

中间体 A-1b-I1 及 A-1b-I2

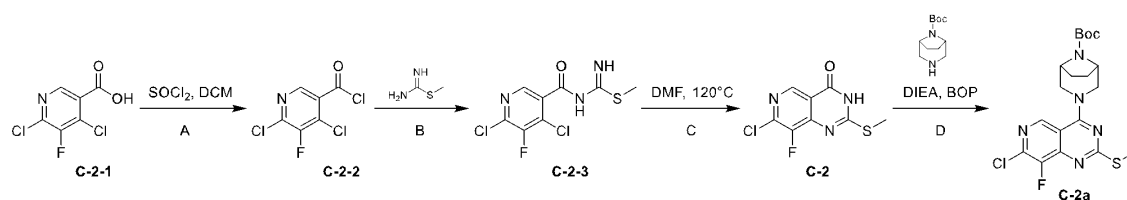


化合物(1*R*,5*S*)-3-(2,6,8-三氟-7-(7-氟-8-(三异丙基硅基)乙炔基)-3-(三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(中间体 A-1b-I, 10g)经 SFC(SFC150, Waters)拆分(分离柱: DAICEL CHIRALPAK®IC, 250*25mm, 10 μ m; 流动相: CO₂/MeOH=75/25; 流速: 70mL/min), 得到首先洗脱出来的异构体 1, 为中间体 A-1b-I1(4.5g, 相对保留时间较小)。手性分析方法 SFC-1, R_t =3.855min。LCMS(m/z): 891.4 (M+H)。随后洗脱出来的异构体 2 为中间体 A-1b-I2 (4.9g, 相对保留时间较大)。手性分析方法 SFC-1, R_t =4.198min。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.74 (dd, J = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.7, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.81 – 4.64 (m, 1H), 4.51 – 4.32 (m, 2H), 4.18 – 4.03 (m, 1H), 3.91 – 3.69 (m, 1H), 3.52 – 3.32 (m, 1H), 2.30 – 1.93 (m, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.37 – 1.21 (m, 4H), 1.16 – 1.05 (m, 18H), 0.94 – 0.80 (m, 18H), 0.62 – 0.47 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -47.14, -105.65, -112.24, -120.80。LCMS(m/z): 891.4 (M+H)。

中间体 C-2 及中间体 C-2a



7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮及(1*R*,5*S*)-3-(7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯



步骤 A: 4,6-二氯-5-氟烟酰氯

在室温搅拌下，将氯化亚砷(2.25mL, 31mmol)缓慢加入到 4,6-二氯-5-氟烟酸(5.0g, 23.4mmol)的 DCM (100mL)溶液中，后加入 DMF (175mg, 2.4 mmol)。将所得反应液在 50℃下

5 搅拌 2h。TLC 监测反应完全后，浓缩，加入少量甲苯带蒸后，得到黄色固体 4,6-二氯-5-氟烟酰氯(4.5g, 收率 83%)，直接用于后续反应。

步骤 B: (4,6-二氯-5-氟烟酰基)氨基甲酰亚胺硫代甲酯

在 0℃ 搅拌下，将 4,6-二氯-5-氟烟酰氯(4.5g, 19.8mmol)与乙二醇二甲醚(20ml)的混合溶液缓慢滴加入 2-甲基异硫脲硫酸(15g, 49.5mmol)与 1M NaOH 水溶液(70ml)的混合溶液中，保持温度搅拌 1h。将析出的固体沉淀物过滤、干燥，得到产物(4,6-二氯-5-氟烟酰基)氨基甲酰亚胺硫代甲酯(5.0g, 收率 90%)。LCMS (m/z): 282.1 (M+H)。

10

步骤 C: 7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮

将(4,6-二氯-5-氟烟酰基)氨基甲酰亚胺硫代甲酯(5.0g, 17.8mmol)溶于 DMF (40mL)中，加热至 120℃ 搅拌反应 3h。LCMS 监测反应完全后，冷至室温，加入水(200mL)。将析出的固体过滤、干燥，得到产物(4,6-二氯-5-氟烟酰基)氨基甲酰亚胺硫代甲酯(3.6g, 收率 82%)。LCMS (m/z): 245.6 (M+H)。

15

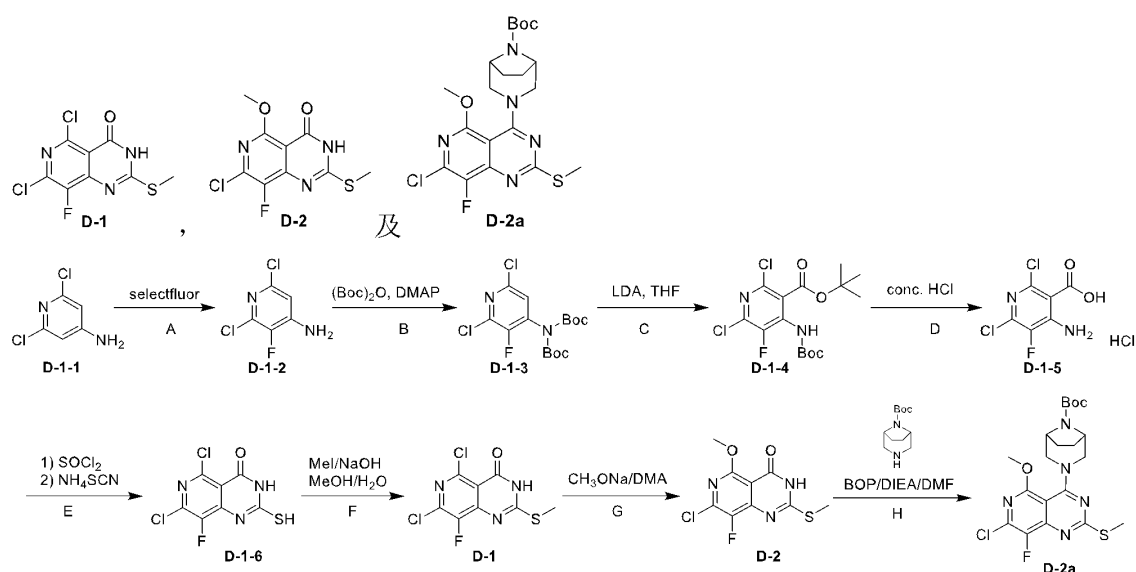
步骤 D: (1*R*,5*S*)-3-(7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在室温下，向化合物 7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(1.0g, 4.0mmol)的 DMF(15mL)溶液中加入 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.0g, 4.9mmol)、BOP(2.3g, 5.3mmol)和 DIEA(1.0g, 8.1mmol)。反应液在 50℃ 条件下搅拌 2h。LCMS 监测反应结束后，将反应液倒入 100 mL 冰水中淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并后，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩干，所得的粗产品经过 FCC(SiO₂, EtOAc/PE=0-20%)纯化，得黄色固体产物(1*R*,5*S*)-3-(7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(980mg, 收率 55%)。LCMS (m/z): 440.1 (M+H)。

20

25

中间体 D-1、D-2 及 D-2a



步骤 A: 2,6-二氯-3-氟吡啶-4-胺

在室温下, 将 Selectfluor(68g, 180mmol)加入到 2,6-二氯吡啶-4-胺(25g, 154mmol)的甲醇/水(V/V=5:1, 300mL)溶液中。所得混合物在 50°C 下搅拌 48h, 减压浓缩, 乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤浓缩, 所得粗品经 FCC (SiO₂, EA/PE=0-10%)纯化, 得到白色固体 2,6-二氯-3-氟吡啶-4-胺(10g)。LCMS (m/z): 180.9 (M+H)。

步骤 B: (叔丁氧基羰基)(2,6-二氯-3-氟吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

室温搅拌下, 将 4-二甲氨基吡啶(307mg, 2.75mmol)、二碳酸二叔丁酯(30g, 138 mmol)加入到 2,6-二氯-3-氟吡啶-4-胺 (10g, 55mmol)的四氢呋喃(100mL)溶液中。所得混合物加热至 60°C 搅拌 16h, TLC 监测反应完成, 浓缩, 得粗品, 经甲醇打浆, 得到白色固体(叔丁氧基羰基)(2,6-二氯-3-氟吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(16g)。LCMS (m/z): 381.2 (M+H)。

步骤 C: 4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,6-二氯-5-氟烟酸叔丁酯

干冰乙醇浴下, 将 LDA (2.0M, 63mL, 126mmol)缓慢加入到(叔丁氧基羰基)(2,6-二氯-3-氟吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(16g, 42mmol)的 THF(200mL)溶液中, 所得混合物保持温度搅拌 1h。TLC 监测反应完成, 加入适量醋酸淬灭反应, 用 EA 稀释, 水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩后所得粗品经 FCC(SiO₂, EA/PE= 0-20%)纯化, 得到 4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,6-二氯-5-氟烟酸叔丁酯(13g)。

步骤 D: 4-氨基-2,6-二氯-5-氟烟酸·盐酸盐

室温条件下将浓盐酸 (30ml)加入到 4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,6-二氯-5-氟烟酸叔丁酯 (13g, 34mmol)的二氧六环(90mL)溶液中。所得混合物在室温下搅拌 3h。LCMS 监测反应完成后, 浓缩得到 4-氨基-2,6-二氯-5-氟烟酸·盐酸盐(8g)。LCMS (m/z): 224.9 (M+H)。

步骤 E: 5,7-二氯-8-氟-2-巯基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮

将 4-氨基-2,6-二氯-5-氟烟酸 (8g, 30.8mmol)与氯化亚砷(200mL)的混合溶液在 50℃下搅拌 3h。然后浓缩,将残留物溶解在丙酮中(50mL)得到溶液 1。在室温下将硫氰酸铵(7g, 92mmol)与丙酮溶液(160mL)的混合溶液滴入溶液 1 中, 所得反应液在室温下继续搅拌 1h。LCMS 监测反应完成后, 将反应液倒入水中, 过滤, 滤饼干燥后, 得到 5,7-二氯-8-氟-2-巯基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(5g)。
5 LCMS (m/z): 265.9 (M+H).

步骤 F: 5,7-二氯-8-氟-2-(甲巯基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(中间体 **D-1**)

在室温下,将 5,7-二氯-8-氟-2-巯基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(5g, 18.8mmol)、甲醇(380mL)、氢氧化钠水溶液(0.1M, 380mL, 380mmol)及碘甲烷(5.3g, 380mmol)的混合溶液搅拌 2h。LCMS 监测反应完成后, 将反应液倒入 1000 ml 水中, 用浓盐酸酸化至 pH~6。将溶液过
10 滤, 滤饼干燥后, 得到产物 5,7-二氯-8-氟-2-(甲巯基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(4g)。LCMS (m/z): 279.9 (M+H).

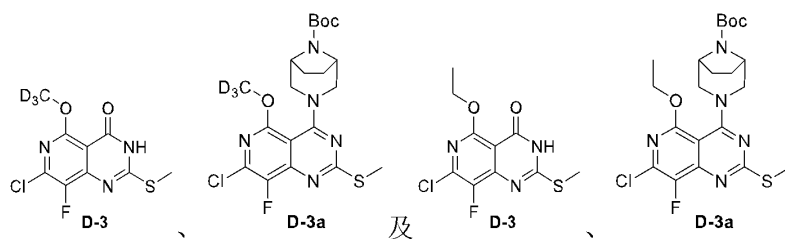
步骤 G: 7-氯-8-氟-5-甲氧基-2-(甲巯基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(中间体 **D-2**)

将 5,7-二氯-8-氟-2-(甲巯基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(400mg, 1.4mmol)、甲醇钠(0.38g, 7.5mmol)、DMA(10mL)与甲醇(2mL)的混合物在 50℃搅拌 16h。LCMS 监测反应完成后, 加水稀释, 用浓盐酸调节到 pH~3, 过滤, 收集滤饼, 干燥后, 得产品 7-氯-8-氟-5-甲氧基-2-(甲
15 巯基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(250mg)。LCMS (m/z): 276.0 (M+H).

步骤 H: (1*R*,5*S*)-3-(7-氯-8-氟-5-甲氧基-2-(甲巯基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(中间体 **D-2a**)

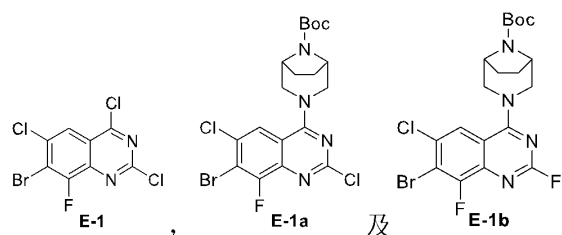
在 45℃ 下, 将 7-氯-8-氟-5-甲氧基-2-(甲巯基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(250mg, 0.91mmol)、(1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(290mg, 1.4mmol)、BOP(620mg, 1.4mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(361mg, 2.8mmol)的 DMF(5mL)混合溶液搅拌 3 h。LCMS 监测
20 反应完全后, 将反应液倒入水中, 过滤, 收集滤饼, 干燥, 得到黄色固体(1*R*,5*S*)-3-(7-氯-8-氟-5-甲氧基-2-(甲巯基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(300mg)。LCMS (m/z): 470.3 (M+H).

25 **中间体 D-3、D-3a 及 D-4、D-4a**



中间体 D-3、D-3a 及 D-4、D-4a 的合成参照上述中间 D-2、D-2a 的合成进行。

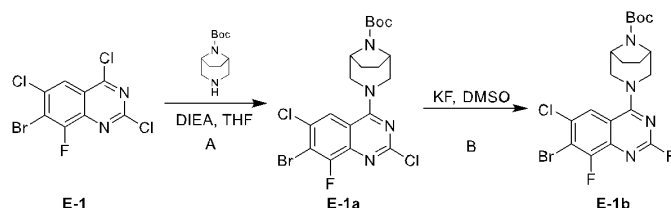
中间体 E-1、E-1a 及 E-1b



7-溴-2,4,6-三氯-8-氟喹唑啉(**E-1**)

((1*R*,5*S*)-3-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(**E-1a**)

((1*R*,5*S*)-3-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(**E-1b**)



5

步骤 A: ((1*R*,5*S*)-3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在室温条件下, 将((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.77g, 8.32mmol)加入到7-溴-2,4,6-三氯-8-氟喹唑啉(CAS:1698028-11-3, 2.50g, 7.57mmol)、DIEA(1.96g, 15.1mmol)和THF(50mL)的混合液中。所得混合物室温下搅拌1h。LCMS监测反应结束, 减压浓缩后进一步FCC(SiO₂, EA/PE=0-30%)纯化, 得到黄色固体((1*R*,5*S*)-3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(2.0g, 收率52%)。LCMS(m/z): 506.9。

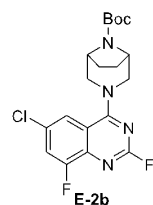
10

步骤 B: ((1*R*,5*S*)-3-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在室温条件下, 将KF(2.29g, 39.5mmol)加入到((1*R*,5*S*)-3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(2.00g, 3.95mmol)和DMSO(50mL)的混合液中。所得混合物加热至110°C搅拌16h。LCMS监测反应结束后, 反应液冷却到室温, 加入水(200mL), EA(50mL×3)萃取。合并有机相经饱和食盐水(200mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。得到的粗产品经过FCC(SiO₂, EA/PE=0-25%)纯化, 得到黄色固体((1*R*,5*S*)-3-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.6g, 收率83%)。LC-MS(m/z): 489.0(M+H)和491.0(M+H)。

15

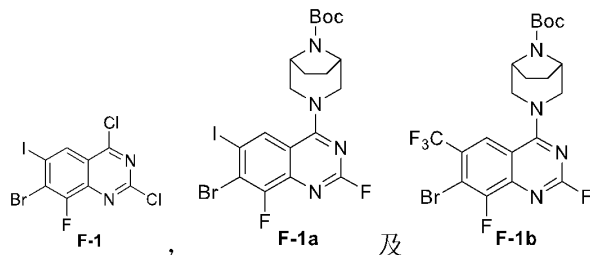
20 **中间体 E-2b**



((1*R*,5*S*)-3-(6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

中间体 E-2b 的合成参照中间体 E-1b 所述方案进行, 在步骤 A 中使用 2,4,6-三氯-8-氟喹啉(CAS: 2205387-69-3)代替 7-溴-2,4,6-三氯-8-氟喹啉。

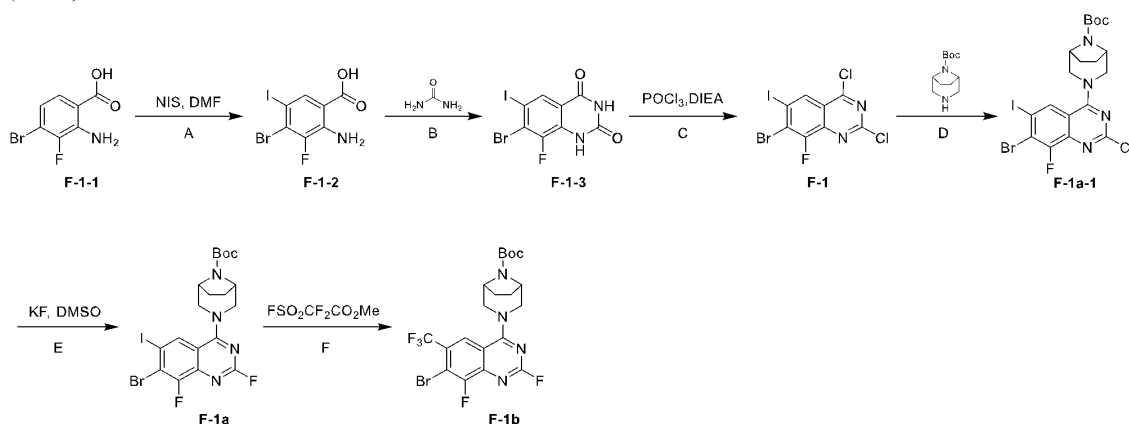
中间体 F-1、F-1a 及 F-1b



5 7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘喹啉(F-1)

(1R,5S)-3-(7-溴-2,8-二氟-6-碘喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(F-1a)

(1R,5S)-3-(7-溴-2,8-二氟-6-(三氟甲基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(F-1b)



10 步骤 A: 2-氨基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸

在室温下, 将 NIS(50.6g, 225mmol)加入化合物 2-氨基-4-溴-3-氟苯甲酸(50g, 215mmol)与 DMF(500mL)的混合溶液中, 所得混合物在 80°C 下搅拌 3h。LCMS 监测反应完成后。将反应液冷却, 倒入水(2L)中, 用乙酸乙酯(4L)萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到黄色固体 2-氨基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸(50g, 收率 65%)。LCMS (m/z): 360.2 (M+H)。

15 步骤 B: 7-溴-8-氟-6-碘喹啉-2,4-(1H,3H)-二酮

将化合物 2-氨基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸(50g, 139mmol)与尿素(168g)的混合物在 200°C 下搅拌 2h。反应完成后, 将体系冷至室温, 加入水打浆, 过滤收集固体, 干燥后得到黄色固体 7-溴-8-氟-6-碘喹啉-2,4-(1H,3H)-二酮(48g, 收率 90%)。LCMS (m/z): 384.8 (M+H)。

步骤 C: 7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘喹啉

20 在室温下, 将 DIEA(40mL)缓慢加入化合物 7-溴-8-氟-6-碘喹啉-2,4-(1H,3H)-二酮(20g, 52mmol)与三氯氧磷(160mL)的混合溶液中。将得到的混合物在 100°C 下搅拌 16h。TLC 监测

反应完全后, 将反应液浓缩, 缓慢倒入水中, 过滤收集滤饼, 干燥后得到黄色固体 7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘喹啉(18.5g, 收率 85%)。

步骤 D: (1R,5S)-3-(7-溴-2-氯-8-氟-6-碘喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

将化合物 7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘喹啉(18.5g, 44 mmol)、(1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(9.3g, 44mmol)、DIEA(17g, 132mmol)和四氢呋喃(200mL)在室温下搅拌 1h。LCMS 监测反应完全后, 将反应液倒入水中(2L), 过滤, 收集固体, 干燥后得到黄色固体 (1R,5S)-3-(7-溴-2-氯-8-氟-6-碘喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(17.6g, 收率 67%)。LCMS (m/z): 596.6 (M+H)。

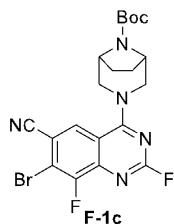
步骤 E: (1R,5S)-3-(7-溴-2,8-二氟-6-碘喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

将化合物(1R,5S)-3-(7-溴-2-氯-8-氟-6-碘喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(10g, 16.8mmol)、氟化钾(8g, 138mmol)和 DMSO(100mL)在 110°C 下搅拌 16h。LCMS 监测反应完全后, 将反应液倒入水(2L)中, 过滤, 收集固体, 干燥后得到黄色固体(1R,5S)-3-(7-溴-2,8-二氟-6-碘喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(9g, 收率 92%)。LCMS (m/z): 583.3 (M+H)。

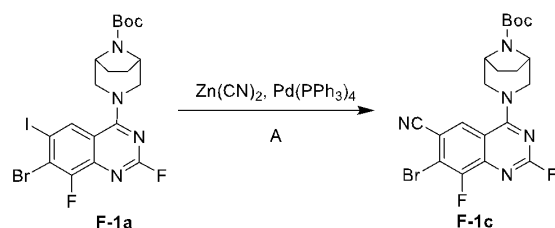
步骤 F: (1R,5S)-3-(7-溴-2,8-二氟-6-(三氟甲基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

将化合物(1R,5S)-3-(7-溴-2,8-二氟-6-碘喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1g, 1.7mmol)、氟磺酰基二氟乙酸甲酯(660mg, 0.44mL, 3.4mmol)、碘化亚铜(1g, 5.2 mmol)、HMPA(2mL)和 DMF(10mL)的混合物用微波辐加热至 110°C 反应 1h。反应完成后, 将反应液过滤, 加入乙酸乙酯与水萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得粗品经用 FCC(SiO₂, EA/PE=0-20%)纯化, 得到黄色固体(1R,5S)-3-(7-溴-2,8-二氟-6-(三氟甲基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(400mg, 收率 45%)。LCMS (m/z): 523.6 (M+H)。

中间体 F-1c



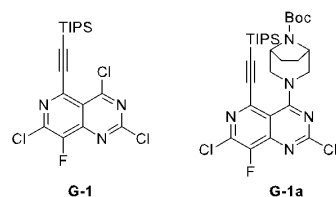
(1R,5S)-3-(7-溴-6-氰基-2,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯



步骤 A: (1*R*,5*S*)-3-(7-溴-6-氰基-2,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

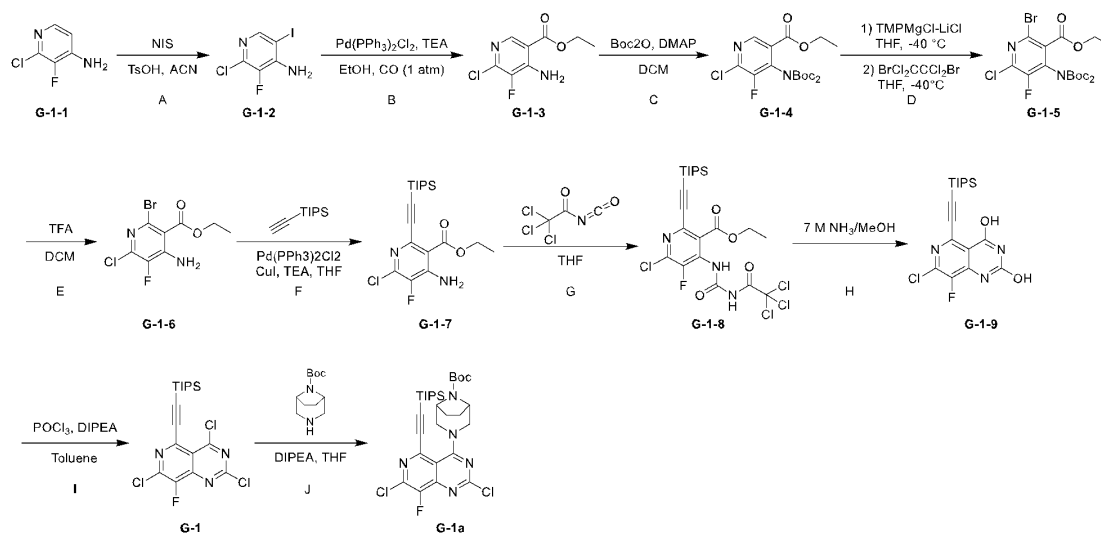
5 氮气保护下, 将化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-2,8-二氟-6-碘喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(600mg, 1.0mmol)、氰化锌(160mg, 0.5mmol)、Pd(PPh₃)₄ (120mg, 0.1mmol)和DMF(10mL)的混合溶液在 110°C 下搅拌 16h。LCMS 监测反应完成后, 将反应液过滤, 加入乙酸乙酯与水萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤及浓缩。所得粗品用 FCC(SiO₂, EA/PE=0-30%)纯化, 得到黄色固体产物(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-6-氰基-2,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(280mg, 收率 58%)。LCMS (m/z): 480.0 (M+H)。

10 中间体 G-1 及 G-1a



2,4,7-三氯-8-氟-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(**G-1**)

(1*R*,5*S*)-3-(2,7-二氯-8-氟-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(**G-1a**)



步骤 A: 2-氯-3-氟-5-碘吡啶-4-胺

室温条件下, 将 2-氯-3-氟-4-氨基吡啶(25.0g, 171mmol)溶解到 250mL 乙腈中。然后把 NIS(35.4g, 205mmol)和对甲苯磺酸一水合物(3.24g, 17.1mmol)分别加入上面体系中。所得混合物加热到 70°C, 搅拌反应过夜。LCMS 监测反应结束, 冷却到室温, 将反应液倒入水(500mL)中淬灭, 乙酸乙酯萃取(800mL×3)。合并有机相, 分别用饱和 NaHCO₃ 水洗, 饱和 Na₂S₂O₃ 水洗, 食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到的粗产品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-50%)纯化, 得到白色固体 2-氯-3-氟-5-碘吡啶-4-胺(42g, 收率 90%)。LCMS (m/z): 272.9 (M +H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.10 (s, 1H), 6.69 (s, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -138.90。

步骤 B: 4-氨基-6-氯-5-氟烟酸乙酯

室温条件下, 将 2-氯-3-氟-5-碘吡啶-4-胺(40g, 147mmol)溶解到 400mL 无水乙醇中。用 CO 置换体系, 反复三次。后将 Pd(PPh₃)₂Cl₂(10.3g, 14.7mmol)和 TEA(95.0g, 735mmol)加入反应瓶中, 置换 CO 气体三次。所得混合物在 CO 气体氛围中, 加热到 80°C 反应过夜。LCMS 监测反应结束, 冷却到室温, 将反应液用硅藻土过滤。滤液浓缩至干, 得到得粗品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-50%)纯化, 得到白色固体 4-氨基-6-氯-5-氟烟酸乙酯(30g, 收率 93%)。LCMS (m/z): 219.0 (M +H)。

步骤 C: 4-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-6-氯-5-氟烟酸乙酯

室温搅拌下, 将 Boc₂O(65.9g, 302mmol)滴加到 4-氨基-6-氯-5-氟烟酸乙酯(30.0g, 137mmol)和 DMAP(3.4g, 27.5mmol)的无水二氯甲烷(600mL)溶液中。滴加完成后加热到 45°C 反应过夜。向体系中加入咪唑(9.33g, 137mmol), 搅拌半小时后, 加入饱和氯化铵溶液洗涤(300mL×3), 分液, 有机相再用饱和食盐水(300mL×2)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 得到黄色固体 4-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-6-氯-5-氟烟酸乙酯(45.9g, 收率 80%)。LCMS (m/z): 419.1 (M +H)。

步骤 D: 4-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-2-溴-6-氯-5-氟烟酸乙酯

将 4-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-6-氯-5-氟烟酸乙酯(45.0g, 107mmol)的无水 THF(450mL)溶液用干冰乙腈浴冷却到 -40°C。此温度下搅拌滴加 TMPMgCl-LiCl 的 THF 溶液(161mL, 161mmol, 1M)。加毕后, 保持此温度继续搅拌 4h, 再滴加二溴四氯乙烷(42.0g, 129mmol)的 THF(100 mL)溶液。在 -40°C 下继续搅拌 4h。加入 500mL 饱和氯化铵溶液淬灭, 再用 EtOAc 萃取(500mL×3)。合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到的粗产品经 FCC(SiO₂, EA/DCM=0-50%)纯化, 得到白色固体 4-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-2-溴-6-氯-5-氟烟酸乙酯(17.0g, 收率 32%)。LCMS (m/z): 497.0 (M +H)。

步骤 E: 4-氨基-2-溴-6-氯-5-氟烟酸乙酯

室温搅拌下, 将 TFA(50mL)一次加入到 4-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-2-溴-6-氯-5-氟烟酸乙酯(9.5g, 19.1mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中。保持室温搅拌 2h 后浓缩干, 残留物用 200mL

饱和碳酸氢钠溶液中中和，再用 EtOAc(200 mL×3)萃取。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到白色固体 4-氨基-2-溴-6-氯-5-氟烟酸乙酯(5.6g, 收率 99%)。LCMS (m/z): 296.9 (M+H)。

步骤 F: 4-氨基-6-氯-5-氟-2-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)烟酸乙酯

5 室温条件下，将 4-氨基-2-溴-6-氯-5-氟烟酸乙酯(5.60g, 18.8mmol)，Pd(PPh₃)₂Cl₂(1.32g, 1.88mmol)和 CuI(717mg, 3.76mmol)溶解到无水 THF(150mL)中。反应瓶抽真空，氮气置换三次。加入三异丙基硅基乙炔(4.46g, 24.5mmol)和 TEA(5.71g, 56.5mmol)，氮气置换三次。所得混合物，加热至 45°C 反应 2h。LCMS 监测反应结束，冷却至室温，将反应液用硅藻土过滤。滤液浓缩干得到得粗品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-10%)纯化，得到白色固体 4-氨基-6-氯-5-氟-2-
10 ((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)烟酸乙酯(7g, 收率 93%)。LCMS (m/z): 399.1 (M+H)。

步骤 G: 6-氯-5-氟-4-(3-(2,2,2-三氯乙酰基)脲基)-2-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)烟酸乙酯

室温搅拌下，将 2,2,2-三氯乙酰基异氰酸酯(3.97g, 21.1mmol)加入到 4-氨基-6-氯-5-氟-2-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)烟酸乙酯(7.00g, 17.5mmol)的无水 THF(150mL)溶液中。所得混合物室温搅拌 1h。后浓缩干得到白色固体 6-氯-5-氟-4-(3-(2,2,2-三氯乙酰基)脲基)-2-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)烟酸乙酯(11g, 粗品)。无需纯化直接用于下一步。LCMS (m/z): 586.0 (M+H)。
15

步骤 H: 7-氯-8-氟-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2,4-二醇

室温条件下，将 6-氯-5-氟-4-(3-(2,2,2-三氯乙酰基)脲基)-2-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)烟酸乙酯(11g, 粗品)溶解到氨-甲醇溶液(50mL, 7M, 350mmol)中。所得混合物室温搅拌 2h。
20 后浓缩干，所得粗品用 PE/EA(100mL/10mL)打浆，过滤，得到白色固体 7-氯-8-氟-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2,4-二醇(5.8g, 收率 84%)。LCMS (m/z): 396.1 (M+H)。

步骤 I: 2,4,7-三氯-8-氟-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶

室温条件下，将三氯氧磷(1.55g, 10.1mmol)和 TEA(1.31g, 10.1mmol)加入到 7-氯-8-氟-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2,4-二醇(1.00g, 2.53mmol)的无水甲苯(20mL)
25 溶液中。所得混合物加热至 100°C 搅拌过夜，后浓缩，得到粗品 2,4,7-三氯-8-氟-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(粗品)直接用于下一步。

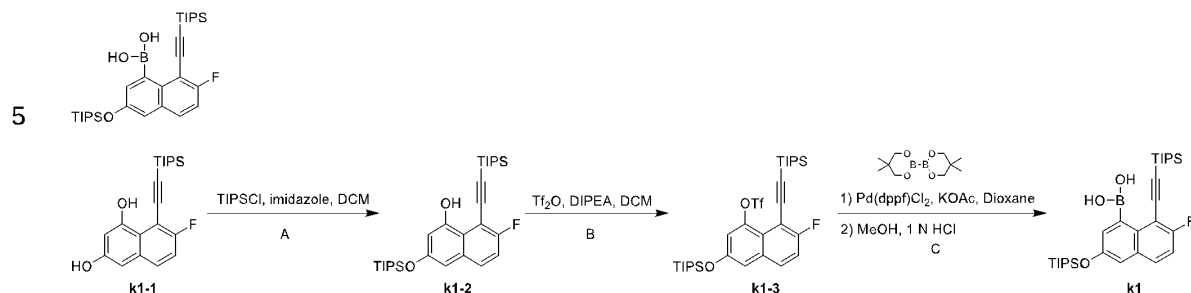
步骤 J: (1*R*,5*S*)-3-(2,7-二氯-8-氟-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯

氮气保护下，将 2,4,7-三氯-8-氟-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(步骤 I 所得粗品)的无水二氯甲烷(20mL)溶液冷却到-40°C，加入 DIPEA(976mg, 7.56mmol)，再加入
30 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(534mg, 2.52mmol)的 DCM(2mL)溶液。所得混合物-40°C 搅拌 1h。加入饱和氯化铵溶液(30mL)淬灭，用 DCM(30mL×3)萃取，有机相合并，干燥浓缩得粗产品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-10%)纯化，得到白色固体(1*R*,5*S*)-3-(2,7-二氯-8-氟-5-((三

异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(960mg, 两步收率 63%)。LCMS (m/z): 608.3 (M +H)。

中间体 k1

(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)硼酸



步骤 A: 7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-醇

冰浴搅拌下, 将 TIPSCl (177g, 920mmol)滴加到 7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1,3-二醇(300g, 837mmol)和咪唑(119g, 1.76mol)的 DCM(3L)溶液中。滴加完成后将体系缓慢升至室温并搅拌 6h。TLC 监测反应完成, 加入水(900mL), 搅拌 30min, 分液。水相用 DCM(900mL)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩至干, 经硅胶 Plug(PE/EA =50:1)纯化, 得到化合物 7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-醇(397g, 收率 92%)。

10

步骤 B: 7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基三氟甲磺酸酯

15

在-45~35℃条件下, 将三氟甲磺酸酐(326g, 1.16mol)滴加到 7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-醇(397g, 0.77mol)和 DIPEA(298g, 2.31mol)的 DCM(4L)溶液中。滴加完成后, 保持温度继续搅拌 0.5h, TLC 监测反应完成。将体系加入至水(800mL)中, 分液, 水相用 DCM(1.2L)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干。经硅胶 Plug(PE/EA=50:1)纯化, 得到化合物 7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基三氟甲磺酸酯(469g, 收率 94%)。

20

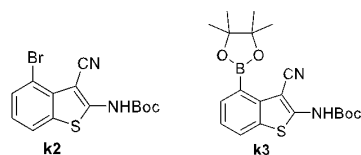
步骤 C: (7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)硼酸

氮气保护下, 将 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (13.2g, 18.2mmol)加入到 7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基三氟甲磺酸酯(235g, 0.36mol)、5,5',5'-四甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼烷)(164g, 0.73mol)和醋酸钾(107g, 1.1mol)的二氧六环(2.4L)溶液中。体系升至 85℃搅拌反应 20h。TLC 监测反应完成, 冷至室温, 硅藻土过滤, EA 冲洗, 浓缩后经硅胶柱 (EA/PE=0-5%)纯化, 得到粗品化合物。

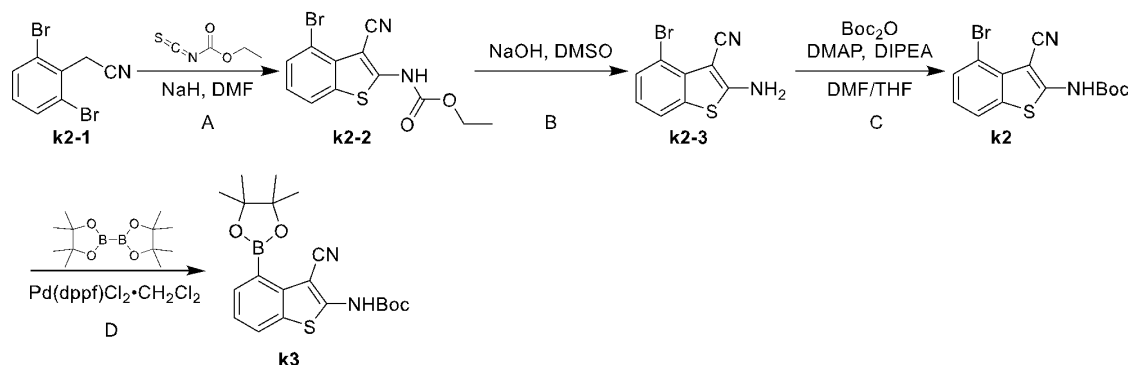
25

将上述粗品化合物溶于甲醇(1.2L)，加入 1N HCl(2.4L)，所得混合物室温搅拌 30min。加入 EA(2.4L)，继续搅拌 2h。静置分液，有机相依次用水(2.4L)和饱和食盐水(2.4L×2)洗涤，浓缩后，得到(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)硼酸(183g, 收率 92%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 1.35 – 1.29 (m, 3H), 1.24 – 1.21 (m, 3H), 1.20 – 1.17 (m, 18H), 1.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 18H). LCMS(*m/z*): 543.3 (M+H)。

中间体 k2 及 k3



(3-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(k3)



步骤A: (4-溴-3-氰基苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸乙酯

冰浴、氮气氛围条件下，向2-(2,6-二溴苯)乙腈(5.0g, 18mmol)的DMF(50mL)溶液中加入氢化钠(60%, 0.73g, 22mmol)，反应体系在0 °C下搅拌10min。将异硫氰酸酯甲酸乙酯(2.14mL, 18mmol)缓慢加入反应体系中，加毕，反应升至室温并持续搅拌1h。后将反应体系升至100 °C搅拌1h。减压浓缩移除DMF，加入水(100mL)及乙酸乙酯(10mL)，所得混合物室温条件下搅拌15min。搅拌结束后有大量黄色固体析出，过滤，水洗，干燥，得到黄色固体(4-溴-3-氰基苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸乙酯(3.9g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.69 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.28 – 7.14 (m, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

步骤B: 2-氨基-4-溴苯并[b]噻吩-3-腈

向(4-溴-3-氰基苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸乙酯(3.9g, 12mmol)的DMSO(12mL)和水(18mL)混合溶液中加入氢氧化钠(3.7g, 93mmol)。反应体系在125 °C下搅拌16h。将反应体系冷却至室温，倒入100mL的冰水中，过滤，水洗，干燥，得到淡黄色固体2-氨基-4-溴苯并[b]噻吩-3-腈(2.2g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (s, 2H), 7.70 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*

= 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.14 – 6.96 (m, 1H).

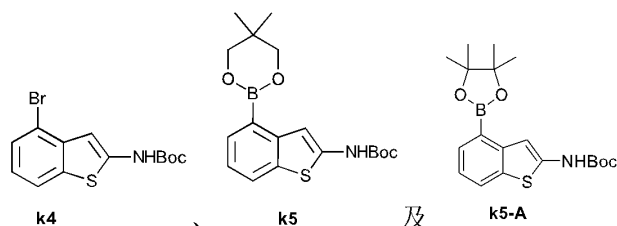
步骤C: (4-溴-3-氰基苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯

向溶有2-氨基-4-溴苯并[b]噻吩-3-腈(2.2g, 8.7mmol)的DMF(29mL)和THF(4.5mL)混合溶液中依次加入4-二甲氨基吡啶(104mg, 0.85mmol)和二异丙基乙基胺(2.3mL, 26mmol)。之后, 缓慢滴加二碳酸二叔丁酯(2.2mL, 9.5mmol)。加毕, 反应体系在室温条件下搅拌24h。反应结束后, 向反应体系加水(100mL), 有黄色固体析出, 过滤收集固体, 水洗, 干燥, 得到淡黄色固体(4-溴-3-氰基苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.4g)。

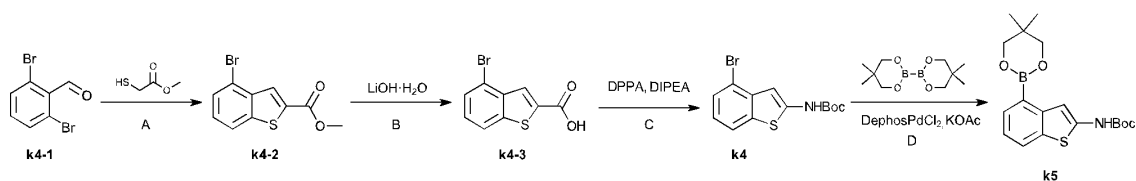
步骤D: (3-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯

将(4-溴-3-氰基苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.4g, 3.9mmol)、联硼酸频哪醇酯(1.5g, 5.9mmol)、乙酸钾(0.77g, 7.8mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(0.3g, 0.35mmol)依次加入到 50mL 的圆底烧瓶中, 并向反应瓶中加入 1,4-二氧六环(5mL)。之后, 将反应置换为氮气氛围。加热至 105°C 下反应 3h。反应结束后过滤收集滤液, 浓缩, 得粗品经过 FCC(SiO₂, 石油醚/四氢呋喃~0-30%)纯化, 得到淡黄色固体(3-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g)。LCMS(m/z): 423.0 (M+Na)。

中间体 k4、k5 及 k5-A



(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(k4)及(4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(k5)



步骤A: 4-溴苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯

室温下, 将化合物2,6-二溴苯甲醛(15.7g, 59.5mmol), 巯基乙酸甲酯(5.6mL, 65.4mmol), K₂CO₃(15.7g, 119.0mmol), DMF(200mL)依次加入到置有磁子的反应瓶中, 所得混合物升温至 110°C 并搅拌10h。TLC监测反应结束, 将反应液倒入300mL的水中, 有大量黄色固体析出, 过滤, 滤饼经水洗, 50 °C 烘干得到粗品4-溴苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(18g), LCMS(m/z): 270.9(M+H)。

步骤B: 4-溴苯并[b]噻吩-2-羧酸

将LiOH·H₂O(5.4mL, 129.7mmol), 4-溴苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(7.0g, 25.9mmol), 依次加入到THF(10mL)和H₂O(2mL)的混合溶液中, 所得混合物室温搅拌16h。LCMS监测反应结束后, 用1M盐酸将体系pH调至3, EA(60mL×3)萃取, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品1-
5 苯并噻吩-2-羧酸(8.0g), LCMS(m/z): 256.9(M+H).

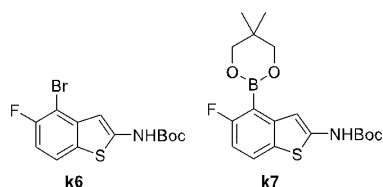
步骤C: (4-溴苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯

将4-溴苯并[b]噻吩-2-羧酸(2.5g), DPPA(3.2mL, 14.7mmol), DIEA(2.0mL, 19.5mmol), 甲苯(25mL), 叔丁醇(1.4mL, 14.7mmol)依次加入到反应瓶中, 所得混合物在100℃条件下搅拌16h。LCMS监测反应结束后, 减压浓缩, 粗产物经过FCC(SiO₂, EA/PE=0-30%)纯化得(4-溴-1-
10 苯并噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.0g), LCMS(m/z): 271.9(M-56).

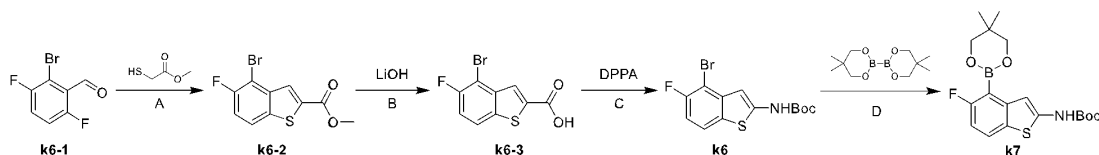
步骤D: (4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯

将(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.9g, 8.9mmol), 5,5,5',5'-四甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼烷)(5.0g, 22.3mmol), DephosPdCl₂(0.64g, 0.9mmol), KOAc(2.6g, 26.7mmol), 1,4-二氧六环(30mL)依次加入到反应瓶中, 氮气置换三次, 反应液在 95℃条件下搅拌 1h。LCMS
15 监测反应结束后, 减压浓缩, 粗产物经过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-30%)纯化得(4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.1g, 收率 98%)。

中间体 k5-A 的合成参照中间体 k5 的合成, 在步骤 D 中使用联硼酸频哪醇酯代替 5,5,5',5'-四甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼烷)。

中间体 k6 及 k7

(4-溴-5-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(k6)及(4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(k7)

**步骤A: 4-溴-5-氟-1-苯并噻吩-2-甲酸甲酯**

在室温氮气保护下, 向化合物 2-溴-3,6-二氟苯甲醛(30g, 135.7mmol)的 THF(500mL)溶液中加入碳酸钾(37.5g, 271.4mmol)和巯基乙酸甲酯 (17.3g, 169.2mmol)。所得反应液升温至 45℃搅拌反应 4h, 随后将反应液升温至 90℃搅拌反应 16h。LCMS 监测反应结束后, 反应液浓缩

干，将水加入浓缩液中，再用乙酸乙酯萃取。有机相合并，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩干，所得粗产品经过 FCC(SiO₂, DCM/PE=0-8%)纯化得类白色固体产物 4-溴-5-氟-1-苯并噻吩-2-甲酸甲酯(24.3g, 收率 62%)。LCMS(m/z): 288.9 (M+H)。

步骤 B: 4-溴-5-氟-1-苯并噻吩-2-甲酸

- 5 在氮气保护下，向化合物 4-溴-5-氟-1-苯并噻吩-2-甲酸甲酯(24.3g, 84.1mmol)的 THF(170mL)和水(57mL)溶液中，加入一水合氢氧化锂(10.6g, 252.2mmol)。所得混合物在室温条件下继续搅拌 3h。LCMS 监测反应结束后，反应液浓缩干，将稀盐酸水溶液(1N)加入浓缩残渣中至 pH≈5，固体析出，室温条件下继续搅拌 0.5h，过滤。滤饼用水淋洗，真空干燥得类白色固体物 4-溴-5-氟-1-苯并噻吩-2-甲酸(22.5g, 收率 98%)。LCMS (m/z): 274.9 (M+H)。

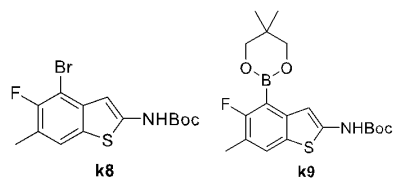
10 **步骤 C: (4-溴-5-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯**

- 在氮气保护下，向化合物 4-溴-5-氟-1-苯并噻吩-2-甲酸(22.5g, 82.4mmol)的无水甲苯(135mL)和无水叔丁醇(45mL)溶液中，加入三乙胺(11.6g, 115.4mmol)和叠氮磷酸二苯酯(27.2g, 98.9mmol)。所得混合物在 100℃ 条件下搅拌 16h。LCMS 监测反应结束后，将反应液倒入 100mL 饱和碳酸氢钠水溶液中，再用乙酸乙酯萃取。有机相合并后，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩干，所得粗产品经过 EA/PE=1/10 (80mL)打浆纯化，得到黄色固体产物(4-溴-5-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(28g, 收率 98%)。LCMS (m/z): 289.9 (M+H)。

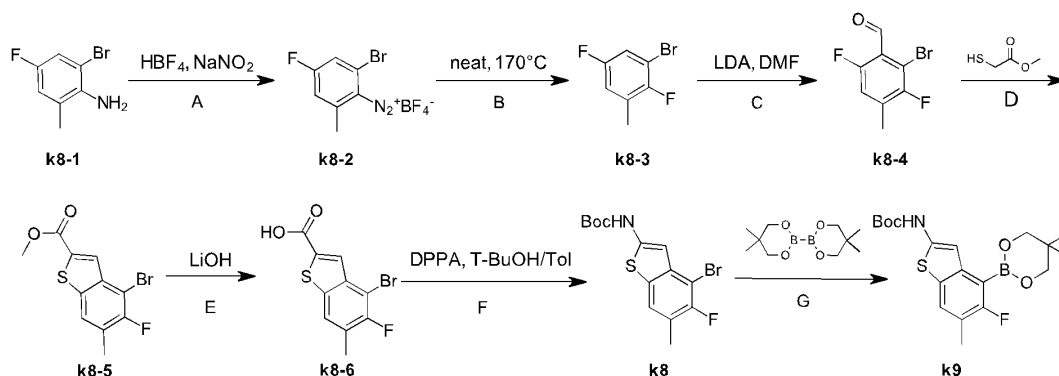
步骤 D: (4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯

- 在室温氮气保护下，向化合物(4-溴-5-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(5g, 14.5mmol)的 1,4-二氧六环(80mL) 加入联硼酸新戊二醇酯(4.88g, 21.7mmol)、醋酸钾(2.83g, 28.9mmol)和 DPEphosPdCl₂ (1.04g, 1.45mmol)。所得反应液升温至 90℃ 搅拌反应 16h。LCMS 监测反应结束后，反应液经硅藻土过滤，滤饼经乙酸乙酯淋洗，滤液浓缩干，所得粗产品经过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-10%)纯化，得白色固体产品(4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.2g, 收率 58%)。LCMS (m/z): 256.0 (M+H-68-56)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.73 (s, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 9.8, 8.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.02 (s, 6H)。

中间体 k8 及 k9



(4-溴-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(k8)及(4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂杂硼-2-基)-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(k9)



步骤 A: 1-(2-溴-4-氟-6-甲基苯基)重氮氟硼酸盐

在 0-5℃氮气保护下，向化合物 2-溴-4-氟-6-甲基苯胺(23.5g, 115.2mmol)的氟硼酸水溶液(140mL, 50wt%)中缓慢滴加亚硝酸钠(9.5g, 138.2mmol)的水(20mL)溶液。所得反应液 0℃搅拌反应 1h。LCMS 监测反应结束后，反应液过滤，滤饼经氟硼酸水溶液(50mL, 50wt%)和乙酸乙酯(50mL)冲洗。滤饼真空干燥得类白色固体产物 1-(2-溴-4-氟-6-甲基苯基)重氮氟硼酸盐(31g, 收率 89%)。LCMS(m/z): 216.9 (M+H)。

步骤 B: 1-溴-2,5-二氟-3-甲基苯

在氮气保护下，将 1-(2-溴-4-氟-6-甲基苯基)重氮氟硼酸盐加入到置有磁子的单口瓶中。所得体系加热至 170℃搅拌 7h。LCMS 监测反应结束后，所得粗产品经过 FCC(SiO₂, PE)纯化，得无色液体 1-溴-2,5-二氟-3-甲基苯(16g, 收率 76%)。GCMS (m/z): 206.0 (M). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 2.28 (s, 3H)。

步骤 C: 2-溴-3,6-二氟-4-甲基苯甲醛

在-70℃氮气保护下，向化合物 1-溴-2,5-二氟-3-甲基苯(16g, 77.3mmol)的无水 THF(150mL)溶液中，缓慢滴加入 LDA(46mL, 2M THF 溶液, 92.7mmol)，保持温度搅拌反应 40min 后，将无水 DMF(17g, 231.9mmol)加入到反应液中。所得混合物在-70℃条件下继续搅拌 1h。LCMS 监测反应结束后，将反应液倒入 100mL 饱和氯化铵水溶液中，用乙酸乙酯萃取。有机相合并后，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩干，所得粗产品经过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-4%)纯化，得到淡黄色固体产物 2-溴-3,6-二氟-4-甲基苯甲醛(15.5g, 收率 85%)。LCMS (m/z): 236.9 (M+H)。

步骤 D: 4-溴-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯

在室温氮气保护下，向化合物 2-溴-3,6-二氟-4-甲基苯甲醛(15.5g, 66.0mmol)的四氢呋喃(200mL)溶液中加入碳酸钾(18.2g, 131.9mmol)和巯基乙酸甲酯 (8.4g, 79.1mmol)。所得反应液升温至 45℃搅拌反应 4h，随后将反应液升温至 90℃搅拌反应 16h。LCMS 监测反应结束后，反应液浓缩干，将水加入浓缩液中，再用乙酸乙酯萃取。有机相合并，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩干，所得粗产品经过 EA(100mL)打浆纯化，得淡黄色固体产物 4-溴-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(7.5g, 收率 37%)。LCMS(m/z): 302.9 (M+H)。

步骤 E: 4-溴-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸

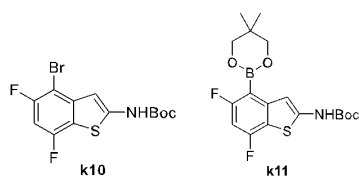
在氮气保护下, 向化合物 4-溴-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(7.5g, 24.7mmol)的四氢呋喃(60mL)和水(20mL)溶液中, 加入一水合氢氧化锂(3.1g, 74.3mmol)。所得混合物在室温条件下继续搅拌 3h。LCMS 监测反应结束后, 反应液浓缩干, 将稀盐酸水溶液(1N)加入浓缩液中至 pH≈5, 固体析出, 室温条件下继续搅拌 0.5h, 过滤。滤饼用水淋洗, 真空干燥得类白色固体物 4-溴-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸(6.7g, 收率 94%)。LCMS (m/z): 288.9 (M+H).

步骤 F: (4-溴-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯

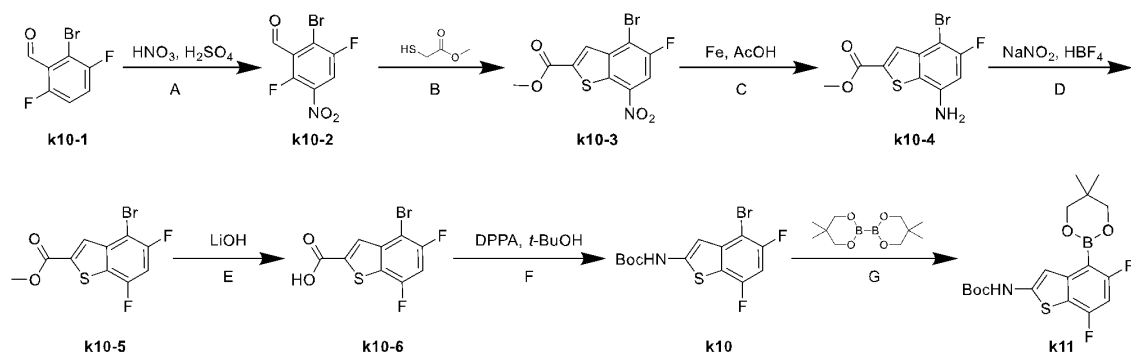
在氮气保护下, 向化合物 4-溴-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸(6.7g, 23.3mmol)的无水甲苯(40mL) 和无水叔丁醇(13mL)溶液中, 加入三乙胺(3.3g, 32.6mmol)和叠氮磷酸二苯酯(7.7g, 27.9mmol)。所得混合物在 100℃ 条件下搅拌 16h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液倒入 100mL 饱和碳酸氢钠水溶液中, 再用乙酸乙酯萃取。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 所得粗产品经过 EA/PE=1/10 (30mL)打浆纯化, 得到黄色固体产物(4-溴-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(7.1g, 收率 85%)。LCMS (m/z): 303.9 (M+H-56).

步骤 G: (4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂杂硼-2-基)-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯

在室温下, 向化合物(4-溴-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.0g, 8.3mmol)的 1,4-二氧六环(48mL) 加入联硼酸新戊二醇酯(2.8g, 12.5mmol)、醋酸钾(1.63g, 16.6mmol)和 DPEphosPdCl₂ (594mg, 0.83mmol)。所得反应液升温至 90℃ 搅拌反应 16h。LCMS 监测反应结束后, 反应液经硅藻土过滤, 滤饼经乙酸乙酯淋洗, 滤液浓缩干, 所得粗产品经过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-10%)纯化, 得白色固体产品(4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂杂硼-2-基)-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g, 收率 46%)。LCMS (m/z): 270.0 (M+H-68-56). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.65 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.80 (s, 4H), 2.24 (d, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.02 (s, 6H).

中间体 k10 及 k11

(4-溴-5,7-二氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(k10)及(4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5,7-二氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(k11)



步骤 A: 2-溴-3,6-二氟-5-硝基苯甲醛

在 0℃下, 向发烟硝酸(42.7g, 678.7mmol)的三口瓶中缓慢滴加浓硫酸(90mL)保持温度搅拌 10min 后, 将 2-溴-3,6-二氟苯甲醛(30g, 135.7mmol)分批次加入到反应液中, 0℃搅拌反应 10min。所得反应液在室温下继续搅拌 1h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液缓慢加入到冰水中, 用乙酸乙酯萃取。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 所得粗产品经过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-10%)纯化, 得淡黄色固体产物 2-溴-3,6-二氟-5-硝基苯甲醛 (31.3g, 收率 87%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.61 (dd, *J* = 8.0, 6.5 Hz, 1H)

步骤 B: 4-溴-5-氟-7-硝基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯

在 0℃下, 向化合物 2-溴-3,6-二氟-5-硝基苯甲醛(30.0g, 113mmol)的 DMF(300mL)溶液中加入碳酸钾(23.4g, 169mmol)、巯基乙酸甲酯(14.4g, 135mmol)。所得反应液室温搅拌反应 12h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液缓慢加入到冰水中, 过滤, 滤饼经过打浆(EA/PE=2/1)纯化, 得黄色固体产物 4-溴-5-氟-7-硝基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(15g, 收率 40%)。LCMS(*m/z*): 333.9(M+H)。

步骤 C: 7-氨基-4-溴-5-氟苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯

在 0℃下, 向化合物 4-溴-5-氟-7-硝基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(15.0g, 44.9mmol)的乙醇(130mL)和乙酸(20mL)溶液中, 加入还原铁粉(12.0g, 224mmol), 室温搅拌反应 2h。LCMS 监测反应结束后, 反应液经硅藻土过滤, 滤液经过水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 得目标产物 7-氨基-4-溴-5-氟苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(10.0g, 收率 74%)。LCMS (*m/z*): 303.9 (M+H)。

步骤 D: 4-溴-5,7-二氟苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯

在 0℃下, 向化合物 7-氨基-4-溴-5-氟苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(9.5g, 31.2mmol)的四氟硼酸(80mL, 40wt%的水溶液)溶液中, 加入亚硝酸钠(4.1g, 46.9mmol), 保持温度搅拌反应 1h。LCMS 监测原料完全转化为重氮盐后, 反应液过滤, 收集滤饼得到黄色固体。所得黄色固体在 200℃下搅拌反应 20min, LCMS 监测反应结束后, 粗产品经过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-45%)纯化, 得到黄色固体产物 4-溴-5,7-二氟苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(1.6g, 收率 17%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 9.8, 9.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376

MHz, DMSO- d_6) δ -106.95 ~ -106.97, -112.37 ~ -112.40 和 4-溴-5,7-二氟苯并[b]噻吩-2-羧酸(1.4g, 收率 15%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.11 (s, 1H), 8.01 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -107.30 ~ -107.32, -112.50 ~ -112.52.

步骤 E: 4-溴-5,7-二氟苯并[b]噻吩-2-羧酸

5 在室温下, 向化合物 4-溴-5,7-二氟苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(1.6g, 5.2mmol)的四氢呋喃(10mL), 甲醇(3mL)和水(3mL)溶液中, 加入氢氧化锂一水合物(656mg, 15.6mmol), 保持温度搅拌反应 2h。LCMS 监测反应结束后, 将水(30mL)和 1N 盐酸溶液(5mL)加入反应液中, 再用乙酸乙酯萃取。有机相合并, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 得粗产品 4-溴-5,7-二氟苯并[b]噻吩-2-羧酸(1.4g, 收率 92%)。

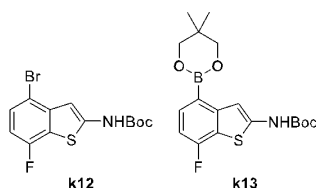
10 **步骤 F: (4-溴-5,7-二氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯**

在室温下, 向化合物 4-溴-5,7-二氟苯并[b]噻吩-2-羧酸(2.8g, 9.5mmol)的甲苯(40mL)和叔丁醇(10mL)溶液中, 加入三乙胺(2.9g, 28.4mmol)和叠氮磷酸二苯酯(3.7g, 14.3mmol), 所得反应液升温至 100°C 搅拌反应 12h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液浓缩干, 所得粗产品经过 FCC(SiO_2 , EA/PE=0-15%)纯化, 得到黄色固体产物(4-溴-5,7-二氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.0g, 收率 86%)。LCMS (m/z): 307.8 (M-56)。

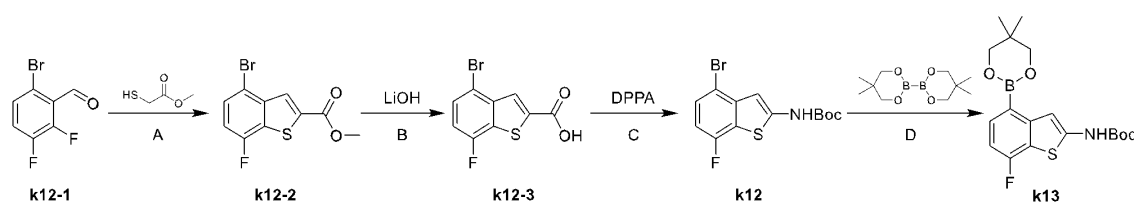
步骤 G: (4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5,7-二氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯

在室温氮气保护下, 向化合物(4-溴-5,7-二氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.5g, 6.8mmol)的 1,4-二氧六环(40mL)溶液中加入联硼酸新戊二醇酯(2.0g, 8.9mmol), 乙酸钾(2.0g, 20.6mmol)和 DPEphosPdCl₂(501mg, 0.7mmol)。所得反应液升温至 90°C 搅拌反应 5h。GCMS 20 监测反应结束后, 将反应液浓缩干, 所得粗产品经过 FCC(SiO_2 , EA/PE=0-10%)纯化, 得到黄色固体产物(4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5,7-二氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.4g, 收率 51%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 7.24 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 1H), 3.80 (s, 4H), 1.01 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -103.69 – -103.85, -111.30 – -111.46.

25 **中间体 k12 及 k13**



(4-溴-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(**k12**)及(4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(**k13**)



步骤A: 4-溴-7-氟苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯

室温下, 将化合物6-溴-2,3-二氟苯甲醛(15g, 68.2mmol), 巯基乙酸甲酯(6.7mL, 75mmol), K_2CO_3 (18.8g, 13.6mmol), DMF(150mL)依次加入到置有磁子的反应瓶中, 所得混合物升温至 110°C并搅拌10h。TLC监测反应结束, 将反应液倒入300mL的水中, 有大量黄色固体析出, 过滤, 滤饼经水洗, 50°C烘干得到化合物4-溴-7-氟苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(13g, 收率66%), GCMS(m/z):288/290 (M^{+}). 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.16 – 8.13 (m, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 1H), 3.98 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -116.23.

步骤B: 4-溴-7-氟苯并[b]噻吩-2-羧酸

将LiOH $\cdot$ H₂O(7.3g, 173.6mmol), 4-溴-7-氟苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(10g, 34.7mmol), 依次加入到THF(100mL)和H₂O(20mL)的混合溶液中, 所得混合物室温搅拌16h。LCMS监测反应结束后, 用1M盐酸将体系pH调至3, EA(80mL $\times$ 3)萃取。合并有机相用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物4-溴-7-氟苯并[b]噻吩-2-羧酸(9.3g, 收率98%)。

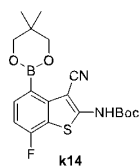
步骤C: (4-溴-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯

将4-溴-7-氟苯并[b]噻吩-2-羧酸(9.3g,), DPPA(11mL, 51mmol), DIPEA(8.8mL, 51mmol), 甲苯(100mL), 叔丁醇(4.8mL, 51mmol)依次加入到反应瓶中, 所得混合物在100°C条件下搅拌16h。LCMS监测反应结束后, 减压浓缩, 粗产物经过FCC(SiO₂, EA/PE=0-30%)纯化得(4-溴-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(10g, 收率85%)。 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 – 7.34 (m, 2H), 6.84 – 6.73 (m, 2H), 1.56 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -118.33.

步骤D: (4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯

将(4-溴-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(10g, 29mmol), 5,5,5',5'-四甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼烷)(24.9g, 110mmol), DPEPhosPdCl₂(2.1g, 2.9mmol), KOAc(8.5g, 87mmol), 1,4-二氧六环(150mL)依次加入到反应瓶中, 氮气反复置换三次, 所得反应液在95°C条件下搅拌1h。LCMS监测反应结束后, 减压浓缩, 粗产物经过FCC(SiO₂, EA/PE=0-30%)纯化得(4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(12g)。LCMS(m/z): 255.9(M+H-68-56).

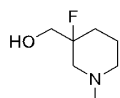
中间体 k14



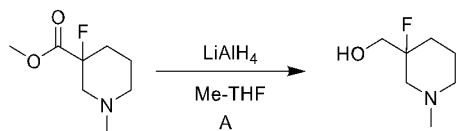
(3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯

中间体 **k14** 的合成参照文献 WO2021118877A1 所述方法进行合成及表征。

中间体 a1



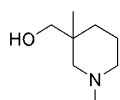
(3-氟-1-甲基哌啶-3-基)甲醇



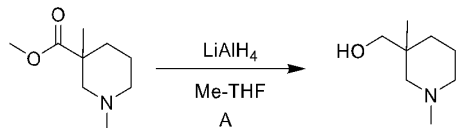
步骤 A: (3-氟-1-甲基哌啶-3-基)甲醇

在 N₂ 下, 向化合物 3-氟-1-甲基哌啶-3-羧酸甲酯(200mg, 0.76mmol)中加入 2-甲基四氢呋喃(5mL)。然后在 0℃下缓慢滴加四氢铝锂(1.5mL, 1.5mmol, 1.0mol/L 的四氢呋喃溶液)。所得反应液在 70℃下搅拌反应 5 小时。LCMS 监测反应结束后, 向反应液中依次加入 1mL 水和 30mL 乙酸乙酯淬灭反应。所得反应混合物经硅藻土过滤, 滤液浓缩干, 得无色油状粗产物 (3-氟-1-甲基哌啶-3-基)甲醇(130mg, 收率 77%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.89 (s, 1H), 3.53 – 3.27 (m, 3H), 2.48 – 2.22 (m, 2H), 2.21 – 2.04 (m, 4H), 1.65 – 1.42 (m, 4H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -165.75.

中间体 a2



(1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇

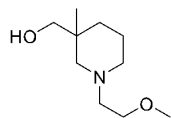


步骤 A: (1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇

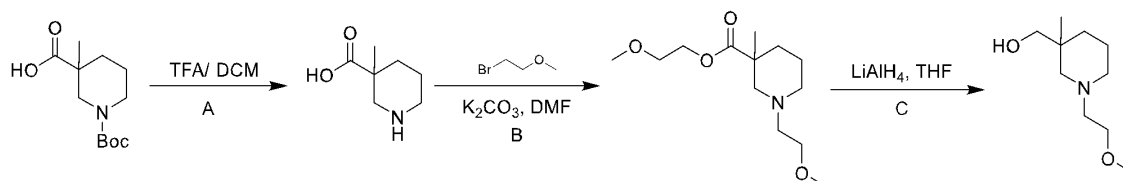
在 N₂ 下, 向化合物 3-氟-1-甲基哌啶-3-羧酸甲酯(300mg, 1.23mmol)中加入 2-甲基四氢呋喃(2mL)。然后在 0℃下缓慢滴加四氢铝锂(2.5mL, 2.5mmol, 1.0mol/L 的四氢呋喃溶液)。所得反应液在 70℃下搅拌反应 4 小时。LCMS 监测反应结束后, 向反应液中依次加入 1mL 水和 30mL 乙酸乙酯淬灭反应。所得反应混合物经硅藻土过滤, 滤液浓缩干, 得无色油状粗产物

(3-氟-1-甲基哌啶-3-基)甲醇(150 mg, 收率 85%)。LCMS (m/z): 144.0 (M+H).

中间体 a3



(1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲醇



5

步骤 A: 3-甲基哌啶-3-羧酸·三氟乙酸盐

在室温下, 向化合物 1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基哌啶-3-羧酸(700mg, 2.88mmol)中加入二氯甲烷(2mL)和三氟乙酸(2mL)。所得反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应液浓缩至干, 得黄色固体粗产品 3-甲基哌啶-3-羧酸·三氟乙酸盐(500mg, 粗品), 直接用于后续反应。

10 步骤 B: 1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶-3-羧酸 2-甲氧基乙基酯

在室温下, 向化合物 3-甲基哌啶-3-羧酸(300mg)中加入 DMF(5 mL)。然后再依次加入碳酸钾(1.45g, 10.5mmol)和 1-溴-2-甲氧基乙烷(728mg, 21.1mmol)。所得反应液在室温下搅拌反应 12 小时。TLC(100% EtOAc)监测反应结束后, 将反应液过滤浓缩干, 所得的粗产品经过 FCC(SiO₂, EtOAc/PE=50-100%)纯化得无色油状产物 1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶-3-羧酸 2-甲氧基乙基酯(290mg)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.28 – 4.18 (m, 2H), 3.59 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.49 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.14 – 3.02 (m, 1H), 2.66 – 2.43 (m, 3H), 2.26 – 1.87 (m, 4H), 1.72 – 1.55 (m, 2H), 1.15 (s, 3H).

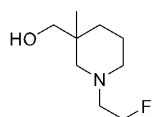
15

步骤 C: (1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲醇

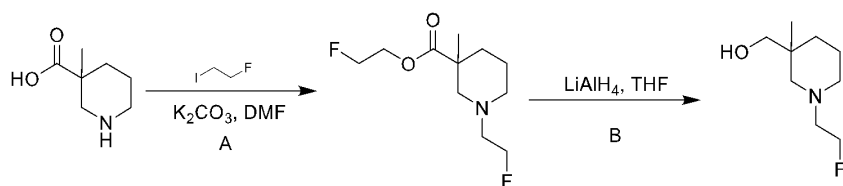
在 N₂ 下, 向化合物 2-甲氧基乙基 1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶-3-羧酸酯(230mg, 0.09mmol)中加入无水四氢呋喃(2mL)。然后在 0℃ 条件下缓慢滴加四氢铝锂(2.2mL, 2.2mmol, 1.0mol/L 的四氢呋喃溶液)。所得反应液在 0℃ 下搅拌反应半小时。LCMS 监测反应结束后, 向反应液中依次加入 1mL 水和 30mL 乙酸乙酯淬灭反应。所得反应混合物经硅藻土过滤, 滤液浓缩干, 得黄色油状粗产物(1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲醇(110mg, 收率 66%)。LCMS (m/z): 188.1 (M+H).

20

25 中间体 a4



(1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲醇



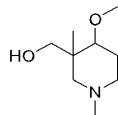
步骤 A: 1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-羧酸 2-氟乙基酯

在室温下, 向化合物 3-甲基哌啶-3-羧酸(200mg, 1.4mmol)中加入 DMF(5mL)。然后再依次加入碳酸钾(965mg, 6.9mmol)和 1-氟-2-碘乙烷(607mg, 3.5mmol)。所得反应液在室温下搅拌反应 12 小时。TLC(100% EtOAc)监测反应结束后, 将反应液过滤浓缩干, 所得的粗产品经过 FCC(SiO₂, EtOAc/PE=50-100%)纯化得无色油状产物 1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-羧酸 2-氟乙基酯(180mg, 收率 55%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.69 – 4.63 (m, 1H), 4.62 – 4.57 (m, 1H), 4.56 – 4.51 (m, 1H), 4.49 – 4.44 (m, 1H), 4.41 – 4.28 (m, 2H), 2.74 – 2.59 (m, 2H), 2.22 – 1.97 (m, 4H), 1.75 – 1.53 (m, 4H), 1.17 (s, 3H). LCMS (m/z): 236.0 (M+H).

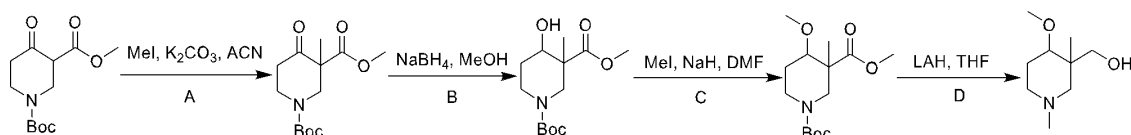
步骤 B: (1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲醇

在 N₂ 下, 向化合物 1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-羧酸 2-氟乙基酯(180mg, 0.76mmol)中加入无水四氢呋喃(2mL)。然后在 0℃ 条件下缓慢滴加四氢铝锂(2.3mL, 2.3mmol, 1.0mol/L 的四氢呋喃溶液)。所得反应液在 0℃ 下搅拌反应半小时。LCMS 监测反应结束后, 向反应液中依次加入 1mL 水和 30mL 乙酸乙酯淬灭反应。所得反应混合物经硅藻土过滤, 滤液浓缩干, 得黄色油状粗产物(1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲醇(100mg, 收率 74%)。LCMS (m/z): 176.1 (M+H).

中间体 a5



(4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇



步骤 A: 3-甲基-4-氧代哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯

室温条件下, 将 CH₃I(13.79g, 97.17mmol)滴加到搅拌的 4-氧代哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯(5.0g, 19.43mmol), K₂CO₃(8.06g, 58.30 mmol)和无水乙腈(50mL)的混合体系中, 滴加完毕后, 室温反应过夜。TLC 检测反应结束后, 将反应液倒入 NH₄Cl(100 mL)中, EA(100 mL×3)萃取, 收集的有机相用饱和 NaCl(50mL)洗涤, 有机液浓缩后得到的粗品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-20%)得到 3-甲基-4-氧代哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯(4.85g, 收率 92%)的无色油状液体。LCMS (m/z): 216.0 (M+H-56)。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.51 (d, *J* =

13.7 Hz, 1H), 4.23 – 4.05 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.47 – 3.27 (m, 1H), 3.17 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.57 – 2.41 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.28 (s, 3H).

步骤 B: 4-羟基-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯

冰浴条件下, 将 NaBH_4 (230mg, 6.08mmol) 分批加入到 3-甲基-4-氧代哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯(1.5g, 5.53mmol)和 MeOH (15mL)的混合溶液中, 室温拌 15 分钟, TLC 显示原料消失。将反应液倒入 NH_4Cl (50mL)中, EA(50 mL $\times$ 3)萃取, 收集的有机相用饱和 NaCl (30mL)洗涤, 有机液浓缩后得到的粗品经 FCC(SiO_2 , EA/PE=0-60%)得到 4-羟基-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯(800mg, 收率 53%)的无色油状液体。LCMS (m/z): 218.0 ($M+H$ -56)。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 3.91 – 3.83 (m, 1H), 3.71 – 3.66 (m, 3H), 3.64 – 3.47 (m, 3H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.73 – 1.56 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.14 (s, 3H).

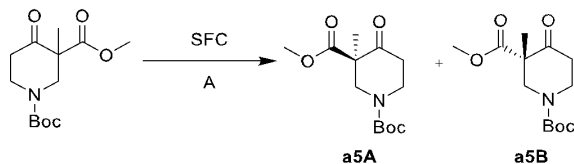
步骤 C: -4-甲氧基-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯

冰浴条件下, 将 NaH (219mg, 5.49mmol, 60%) 加入到 4-羟基-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯(500mg, 1.83mmol)和 DMF(12mL)的混合溶液中, 并搅拌 20 分钟, 然后将 CH_3I (1.3g, 9.15mmol)加入到上述反应液中, 并冰浴条件搅拌 3 h。TLC 检测反应结束后, 将反应液倒入 NH_4Cl (80mL)中, 加入 EA(50mL $\times$ 3)萃取, 收集的有机相用饱和 NaCl (20mL)洗涤, 有机液浓缩后的粗品经 FCC(SiO_2 , EA/PE=0-20%)得到 4-甲氧基-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯(350mg, 收率 67%)的无色油状液体。LCMS (m/z): 232.0 ($M+H$ -56)。

步骤 D: (4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇

室温条件下, 将 LiAlH_4 (5.39mL, 5.39mmol, 1M in THF)加到 4-甲氧基-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯(310mg, 1.08mmol)中并升温至 70°C 搅拌 2 小时。LCMS 检测反应结束后, 在冰浴条件下, 缓慢将 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 加入反应液中淬灭 LiAlH_4 , 直到反应不再生成气体为止, 再加入无水硫酸钠干燥溶液, 过滤, 收集母液浓缩得到(4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(170mg, 收率 91%)无色液体。LCMS (m/z): 174.0 ($M+H$)。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 3.69 – 3.52 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.22 – 3.03 (m, 1H), 2.80 – 2.42 (m, 2H), 2.33 – 2.17 (m, 4H), 2.13 – 1.50 (m, 4H), 1.08 – 0.88 (m, 3H)。

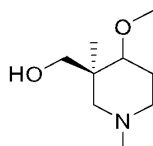
中间体 a5A



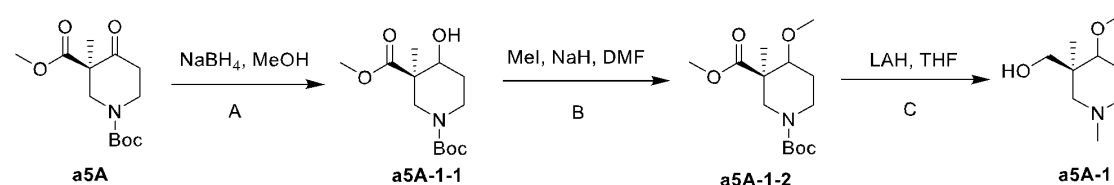
化合物 3-甲基-4-氧代哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯(120g)经 SFC(SFC150, Waters)拆分 (分离柱: DAICEL CHIRALPAK®IG, 250*50mm, 10 μ m; 流动相: $\text{CO}_2/\text{MeOH}=90/10$; 流速: 120mL/min), 得到首先洗脱出来的异构体 1, 为化合物 a5A (52.8g, 相对保留时间较小)。手性分析方法 SFC-3, $R_t=0.682\text{min}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ

4.59 – 4.42 (m, 1H), 4.26 – 3.98 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.42 – 3.24 (m, 1H), 3.16 – 3.01 (m, 1H), 2.93 – 2.63 (m, 1H), 2.58 – 2.40 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.31 (s, 3H)。LCMS (m/z): 216.1 (M-56+H)。随后洗脱出来的异构体 2, 为化合物 a5B (52.4g, 相对保留时间较大)。手性分析方法 SFC-3, Rt=1.035min。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.60 – 4.41 (m, 1H), 4.24 – 3.94 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.42 – 3.24 (m, 1H), 3.17 – 3.00 (m, 1H), 2.93 – 2.64 (m, 1H), 2.56 – 2.40 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.31 (s, 3H)。

中间体 a5A-1



(3S)-(4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇



步骤 A: (3R)-4-羟基-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯

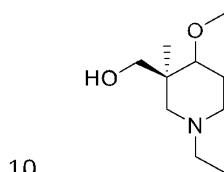
冰浴条件下, 将 NaBH₄ (279mg, 7.37mmol) 分批加入到 (R)-3-甲基-4-氧哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯(中间体 a5A, 2.0g, 7.37mmol) 和 MeOH (50mL) 的混合溶液中, 冰浴条件下搅拌 10min, TLC 显示原料消失。然后把反应液倒入 NH₄Cl (100 mL) 中, EA (100mL×3) 萃取, 收集的有机相用饱和 NaCl 水溶液 (30mL) 洗涤, 有机相浓缩后得到的粗品经 FCC (SiO₂, EA/PE=0% ~ 40%) 纯化得到无色油状液体 (3R)-4-羟基-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯 (1.7g, 收率 85%)。LCMS (m/z): 218.1 (M+H-56)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.05 – 3.93 (m, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 3H), 3.69 – 3.59 (m, 2H), 3.35 – 3.22 (m, 1H), 3.20 – 3.10 (m, 1H), 1.97 – 1.82 (m, 1H), 1.77 – 1.63 (m, 1H), 1.54 – 1.40 (m, 9H), 1.29 – 1.18 (m, 3H)。

步骤 B: (3R)-4-甲氧基-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯

冰浴条件下, 将 NaH (439mg, 10.94mmol, 60%) 加入到 (3R)-4-羟基-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯 (1.0g, 3.66mmol) 和 DMF (10mL) 的混合溶液中, 并搅拌 20 分钟。后将 CH₃I (1.56g, 10.94mmol) 加入到上述反应液中, 在冰浴条件下继续搅拌 3 h。TLC 监测反应结束后, 把反应液倒入饱和 NH₄Cl 水溶液 (80 mL) 中, 加入 EA (50mL×3) 萃取, 收集的有机相用饱和 NaCl 水溶液 (20mL) 洗涤, 浓缩后的粗品经 FCC (SiO₂, EA/PE=0 ~ 40%) 纯化得到白色固体 (3R)-4-甲氧基-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯 (1.0g, 收率 95%)。LCMS (m/z): 232.1 (M+H-56)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*₃) δ 3.98 – 3.78 (m, 1H), 3.75 – 3.61 (m, 4H), 3.56 – 3.47 (m, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.19 – 2.86 (m, 1H), 1.89 – 1.56 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.16 (s, 3H)。

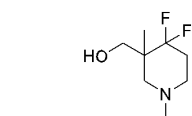
步骤 C: (3S)-(4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇

室温条件下, 将 LiAlH_4 (2.04mL, 2.04mmol, 1M in THF) 加到 (3R)-4-甲氧基-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯 (200mg, 0.696mmol) 中并升温至 70°C 搅拌 2h。LCMS 监测反应结束后, 在冰浴条件下, 缓慢将 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 加入反应液中淬灭 LiAlH_4 , 直到反应不再生成气体为止, 加入少量 EA 稀释, 再加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 收集母液浓缩得到无色液体 (3S)-(4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇 (120mg, 收率 99%)。LCMS (m/z): 174.1 (M+H)。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d_3) δ 3.95 – 3.53 (m, 4H), 3.30 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.13 – 2.55 (m, 2H), 2.16 (s, 1H), 2.13 (s, 2H), 2.04 – 1.81 (m, 3H), 0.89 (s, 1H), 0.83 (s, 2H).

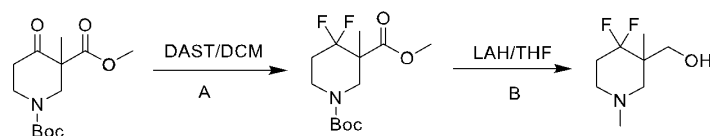
中间体 a5A-2

((3S)-1-乙基-4-甲氧基-3-甲基哌啶-3-基)甲醇

中间体 a5A-2 的合成参照中间体 a6A-2 所述方法进行。

中间体 a6

(4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇

**步骤 A: 1-(叔丁基)3-甲基 4,4-二氟-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸酯**

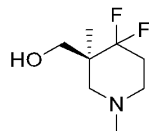
室温条件下, 将 DAST (4.87mL, 5.94g, 36.86mmol) 加入到 3-甲基-4-氧代哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯 (1.0g, 3.69mmol) 和 DCM (10mL) 的混合溶液中, 并升温到 50°C 反应过夜。检测反应结束后, 将反应液恢复到室温, 慢慢加入到饱和 NaHCO_3 水溶液中, EA (100mL $\times$ 3) 萃取, 收集的有机相用饱和 NaCl (50mL) 洗涤, 有机液浓缩后得到的粗品经 FCC (SiO_2 , EA/PE=0-10%) 得到 4,4-二氟-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯 (290mg, 收率 27%) 的无色油状液体。LCMS (m/z): 238.0 (M+H-56)。

步骤 B: (4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇

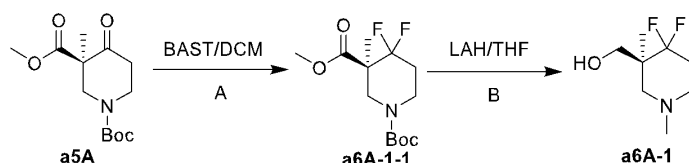
25 室温条件下, 将 LiAlH_4 (4.94mL, 4.94mmol, 1 M in THF) 加到 4,4-二氟-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯 (290mg, 989 μmol) 中并升温至 70°C 搅拌 2.5 小时。LCMS 检测反应结束后, 在冰浴条件下, 缓慢将 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 加入反应液中淬灭 LiAlH_4 , 直到反应不再生成

气体为止, EA 稀释溶液, 再加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 收集母液浓缩得到(4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(170mg, 收率 96%)无色液体。LCMS (m/z): 180.0 (M+H)。

中间体 a6A-1



5 (S)-(4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇



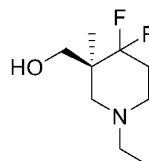
步骤 A: (S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)酯 3-甲基酯

冰浴条件下, 将 BAST (19.57g, 16.3mL, 88.46mmol)滴加到(R)- 3-甲基-4-氧代哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯(中间体 a5A, 8.0g, 29.49mmol)和 DCM(40mL)的混合溶液中, 滴加完毕后恢复室温搅拌过夜。TLC 监测反应结束后, 将反应液缓慢倒入半饱和的 NaHCO₃(100mL)溶液中, 用 DCM(100 mL×3)萃取。有机相合并后浓缩后通过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-10%)得到无色油状物(S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)酯 3-甲基酯(3.2 g, 收率 37%)。LCMS (m/z): 238.1 (M-56+H)。

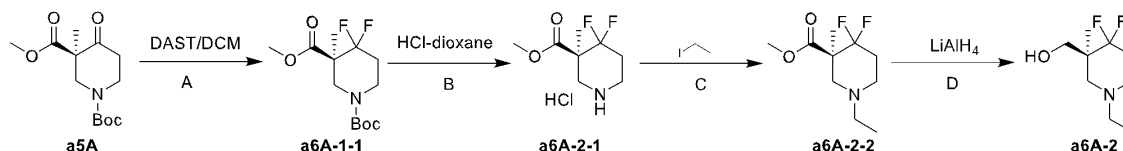
步骤 B: (S)- (4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇

15 室温条件下, 将 LiAlH₄(18.62 mL, 18.62 mmol, 1 M in THF)加到(S)- 4,4-二氟-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯(1.82 g, 6.21 mmol)中并升温至 70°C 搅拌 2h。LCMS 监测反应结束后, 在冰浴条件下, 缓慢将 Na₂SO₄·10H₂O 加入反应液中淬灭 LiAlH₄, 直到反应不再生成气体为止, 再加入无水硫酸钠干燥溶液, 过滤, 收集母液浓缩, 得到无色油状液体(S)-(4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(1g, 收率 91%)。LCMS (m/z): 180.1 (M+H)。

20 中间体 a6A-2



(S)-(4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇



步骤 A: (S)- 4,4-二氟-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)酯 3-甲基酯

将(R)-3-甲基-4-氧代哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯(a5A, 10g, 36.86mmol) 溶解到 100 mL 无水四氢呋喃中, 氮气置换三次。在冰浴条件下, 将反应液的温度降至 0°C, 接着将 [双(2-甲氧基乙基)胺]三氟化硫(24.46g, 20.39mL, 110.57mmol)滴加到反应体系中。最后恢复到室温, 搅拌反应过夜。TLC 监测反应结束后, 将反应液缓慢倒入 500mL 半饱和的碳酸氢钠水溶液中, 搅拌 10min, 直到没有气泡产生。再用二氯甲烷萃取 3 次。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 得到粗产品。粗产物通过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-17%), 得到无色油状产物(S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)酯 3-甲基酯 (4.88g, 收率 43%)。LCMS (m/z): 187.9 (M-56+H)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 4.09 – 3.79 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 – 3.15 (m, 3H), 2.60 – 2.18 (m, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (s, 3H)。

步骤 B: (S)-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯)盐酸盐

室温条件下, 将 4 M HCl-二噁烷(30 mL)加入到(S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)酯 3-甲基酯(3.1g, 10.57mmol)中, 搅拌 1h。减压浓缩, 再用 EA (20mL) 带蒸两遍, 得到白色固体(S)-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯)盐酸盐(2.3g, 收率 95%)。

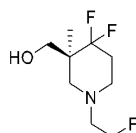
步骤 C: (S)-1-乙基-4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯

室温条件下, 依次将碳酸钾(429.22 mg, 3.11 mmol)和碘乙烷(484.38 mg, 3.11 mmol) 加入到 (S)-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯)盐酸盐(200mg, 1.04mmol)的乙腈(2mL)溶液中, 所得混合物在 90°C 下的搅拌过夜。TLC 监测反应结束后, 将反应液用硅藻土过滤, 滤饼用乙腈洗涤两遍。收集滤液, 浓缩至干, 得无色油状产物(S)-1-乙基-4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯 (110mg, 收率 48%), 无需纯化直接用于下一步反应。LCMS (m/z): 222.1 (M+H)。

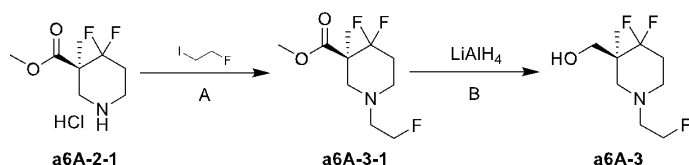
步骤 D: (S)-(4,4-二氟-1-(乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲醇

在冰浴条件下, 将 1M 的 LiAlH₄-THF 溶液(0.95mL, 0.95mmol)逐滴地滴加到(S)-1-乙基-4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯(110mg, 0.474mmol) 的无水四氢呋喃(5mL) 溶液中。所得混合物在室温下搅拌 20 分钟。TLC 监测反应结束后, 加入 Na₂SO₄•10H₂O 淬灭反应, 直到没有气泡产生, 加入约 5 克的无水硫酸钠干燥。反应液用硅藻土过滤, 滤饼用无水四氢呋喃洗涤三遍。收集滤液, 浓缩至干, 得无色油状产物(S)-(4,4-二氟-1-(乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲醇(90mg, 收率 98%)。无需纯化直接用于下一步反应。LCMS (m/z): 194.1 (M+H)。

中间体 a6A-3



(S)-(4,4-二氟-1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲醇



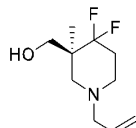
步骤 A: (S)-4,4-二氟-1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯

室温条件下, 依次将碳酸钾(429mg, 3.11mmol)和 1-氟-2-碘乙烷(540mg, 3.11mmol)加入到 (S)-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯)盐酸盐(200mg, 1.04mmol) 的乙腈 (2 mL) 溶液中, 所得混合物在 90°C 下搅拌过夜。TLC 监测反应结束后, 将反应液用硅藻土过滤, 滤饼用乙腈洗涤两遍。收集滤液, 浓缩至干, 得无色油状产物(S)-4,4-二氟-1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯(180mg, 收率 73%), 无需纯化直接用于下一步反应。LCMS (m/z): 240.1 (M+H)。

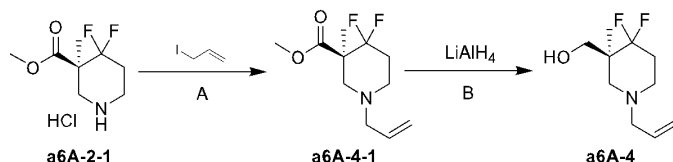
步骤 B: (S)-(4,4-二氟-1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲醇

在冰浴条件下, 把 1M 的 LiAlH₄-THF 溶液(1.5mL, 1.50mmol)逐滴地滴加到(S)-(甲基 4,4-二氟-1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-羧酸酯) (180mg, 0.752 mmol) 的无水四氢呋喃(5mL) 溶液中。在室温下搅拌 20min。TLC 监测反应结束后, 加入 Na₂SO₄•10H₂O 淬灭, 直到没有气泡产生, 加入约 5 克的无水硫酸钠干燥。反应液用硅藻土过滤, 滤饼用无水四氢呋喃洗涤三遍。收集滤液, 浓缩至干, 得无色油状产物(S)-(4,4-二氟-1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲醇(155mg, 收率 98%)。无需纯化直接用于下一步反应。LCMS (m/z): 212.1 (M+H)。

中间体 a6A-4



(S)-(4,4-二氟-1-烯丙基-3-甲基哌啶-3-基)甲醇



步骤 A: (S)-1-烯丙基-4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯

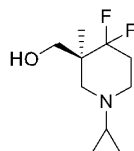
室温条件下, 将 3-溴丙-1-烯(316 mg, 2.61 mmol) 加入到(S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯盐酸盐(200mg, 0.871mmol), K₂CO₃(463mg, 2.61mmol) 和 ACN (5mL) 的混合溶液中, 升温至 90°C 搅拌过夜。TLC 监测反应结束后, 反应液经硅藻土过滤, 收集滤液浓缩后通过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-20%)纯化, 得到无色油状产物(S)-1-烯丙基-4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯 (160mg, 收率 79%)。LCMS (m/z): 234.1(M+H)。

步骤 B: (S)-(1-烯丙基-4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-基)甲醇

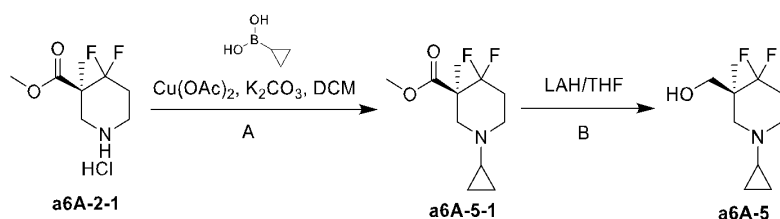
室温条件下, 将 LiAlH₄(1.37mL, 1.37mmol, 1 M THF 溶液)加到(S)-1-烯丙基-4,4-二氟-3-甲

基哌啶-3-羧酸甲酯(160mg, 0.686mmol)中并在室温搅拌 10min。TLC 监测反应结束后, 在冰浴条件下, 缓慢将 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 加入反应液中淬灭 LiAlH_4 , 直到反应不再生成气体为止, 再加入无水硫酸钠干燥溶液, 过滤, 收集母液浓缩得到无色油状液体(S)-(1-烯丙基-4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-基)甲醇(140mg, 收率 99%)。LCMS (m/z): 206.1 (M+H)。

5 中间体 a6A-5



(S)-(4,4-二氟-1-环丙基-3-甲基哌啶-3-基)甲醇



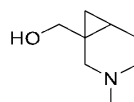
步骤 A: (S)-1-环丙基-4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯

- 10 空气氛围下, 将(S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯盐酸盐(300mg, 1.31mmol)、环丙基硼酸(449mg, 5.23mmol)、 K_2CO_3 (542mg, 3.92mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (23.73mg, 0.131mmol) 和 DCM(20mL)的混合液在 40℃ 搅拌反应 3 天。LCMS 监测产物生成后, 将反应液倒入 H_2O (20 mL)中, 用 DCM(30mL $\times$ 3)萃取。合并有机相, 浓缩后通过 FCC(SiO_2 , EA/PE=0-15%)纯化, 得到无色油状液体(S)-1-环丙基-4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯(67mg, 收率 22%)。LCMS
- 15 (m/z): 234.1 (M+H)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63 (s, 3H), 3.04 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 2.82 – 2.63 (m, 1H), 2.61 – 2.37 (m, 2H), 2.35 – 2.12 (m, 1H), 1.96 – 1.79 (m, 1H), 1.64 – 1.53 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.44 – 0.32 (m, 2H), 0.30 – 0.13 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -106.32, -106.96。

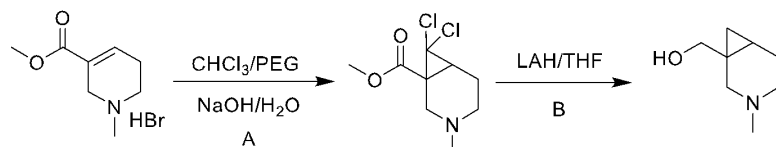
步骤 B: (S)-(4,4-二氟-1-环丙基-3-甲基哌啶-3-基)甲醇

- 20 室温条件下, 将 LiAlH_4 (0.18mL, 0.18mmol, 1 M THF 溶液)加到(S)-1-环丙基-4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯(42mg, 0.18mmol)和无水 THF(3mL)的混合溶液中并在室温搅拌 10min。TLC 监测反应结束后, 在冰浴条件下, 缓慢将 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 加入反应液中淬灭 LiAlH_4 , 直到反应不再生成气体为止, 加入少量 EA 稀释, 再加入无水硫酸钠干燥溶液, 过滤, 收集母液浓缩, 得到无色油状液体(S)-(4,4-二氟-1-环丙基-3-甲基哌啶-3-基)甲醇(32mg, 收率 87%)。
- 25 LCMS (m/z): 206.1 (M+H)。

中间体 a7



(3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-1-基)甲醇



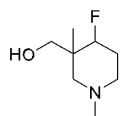
步骤 A: 7,7-二氯-3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-1-羧酸甲酯

室温下, 将聚乙二醇(1.0g)加入到 1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸甲酯溴化氢(1.3g, 5.5mmol)、氢氧化钠(45mL, 50%wt)和 CHCl_3 (150mL)的混合溶液中, 加完后加热到 80°C 搅拌过夜。LCMS 检测反应结束后, 加入水(50mL), DCM (50mL $\times$ 3)萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 收集有机相浓缩并进一步 FCC (SiO_2 , EA/PE=0-25%), 得到无色液体 7,7-二氯-3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-1-羧酸甲酯(150mg, 收率 11%)。LC-MS (m/z): 238.0(M+H)。

步骤 B: (3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-1-基)甲醇

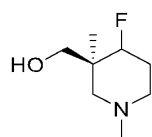
室温下, 将 LiAlH_4 (3.16 mL, 1 M THF 溶液, 3.16 mmol)滴入 7,7-二氯-3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-1-羧酸甲酯(150mg, 0.63mmol)和 THF(2mL)的混合溶液中, 加完后加热到 70°C 搅拌过夜。LCMS 检测反应结束后, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 淬灭反应直到没有气体产生为止, 反应液通过硅藻土过滤, 得到的滤液低温(35°C)浓缩, 得到无色液体(3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-1-基)甲醇(40mg, 收率 45%), 直接用于后续反应。LC-MS (m/z): 142.0 (M+H)。

15 中间体 a8

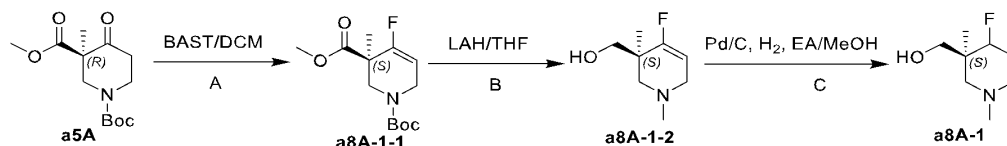


(4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇

中间体 a8A-1



20 (3S)-(4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇



步骤 A: (S)-4-氟-3-甲基-3,6-二氢吡啶-1,3(2H)-二羧酸-1-(叔丁基)酯-3-甲基酯

冰浴条件下, 将 BAST (19.57g, 16.3mL, 88.46mmol)滴入到(R)-3-甲基-4-氧代哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯-3-甲基酯(中间体 a5A, 8.0g, 29.49mmol)和 DCM(40mL)的混合溶液中, 滴加完毕后恢复室温搅拌过夜。TLC 监测反应结束后, 将反应液缓慢倒入半饱和的

NaHCO₃(100mL)溶液中, 用 DCM(100 mL×3)萃取。合并有机相浓缩后通过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-10%)纯化, 得到无色油状物(*S*)-4-氟-3-甲基-3,6-二氢吡啶-1,3(2*H*)-二羧酸-1-(叔丁基)酯-3-甲基酯 (1.0g, 收率 12%)。LCMS (*m/z*): 218.1 (*M*-56+*H*)。

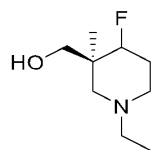
步骤 B: (*S*)-(4-氟-1,3-二甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-3-基)甲醇

- 5 室温条件下, 将 LiAlH₄(4.02mL, 4.02mmol, 1 MTHF 溶液)加到(*S*)-4-氟-3-甲基-3,6-二氢吡啶-1,3(2*H*)-二羧酸-1-(叔丁基)酯-3-甲基酯(500mg, 1.83mmol)中并升温至 70°C 搅拌 1h。LCMS 监测反应结束后, 在冰浴条件下, 缓慢将 Na₂SO₄·10H₂O 加入反应液中淬灭 LiAlH₄, 直到反应不再生成气体为止, 再加入无水硫酸钠干燥溶液, 过滤, 收集母液浓缩得到无色油状液体(*S*)-(4-氟-1,3-二甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-3-基)甲醇(284mg, 收率 98%)。LCMS (*m/z*): 160.1 (*M*+*H*)。

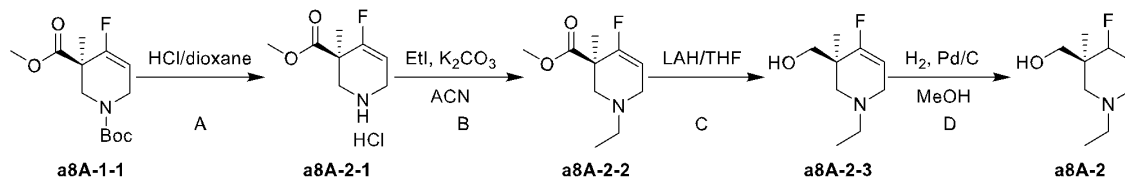
- 10 **步骤 C:** (3*S*)-(4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇

- 室温氮气保护下, 将 Pd/C(5% wt, 374 mg, 0.176 mmol)加入到(*S*)-(4-氟-1,3-二甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-3-基)甲醇(280mg, 1.76mmol)和 EA:MeOH=1:1(20 mL)的混合溶液中, 所的混合物氢气置换, 后在 60 psi H₂ 压力下室温反应 2 h。TLC 监测反应结束后, 反应液经硅藻土过滤, EA(50 ml)洗涤, 有机相浓缩得到无色油状液体(3*S*)-(4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(220mg, 收率 78%)。LCMS (*m/z*): 162 (*M*+*H*)。

中间体 a8A-2



((3*S*)-1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲醇



- 20 **步骤 A:** (*S*)-4-氟-3-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-3-羧酸甲酯·盐酸盐

室温条件下, 将 4 M HCl-dioxane(15mL)加入到(*S*)-4-氟-3-甲基-3,6-二氢吡啶-1,3(2*H*)-二羧酸-1-(叔丁基)酯-3-甲基酯(1g, 3.66mmol)中搅拌 1 h, LCMS 监测反应结束, 减压浓缩除去酸液, 得到淡黄色固体(*S*)-4-氟-3-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-3-羧酸甲酯·盐酸盐(760mg, 收率 99%)。LCMS (*m/z*): 174.1(*M*+*H*)。

- 25 **步骤 B:** (*S*)-1-乙基-4-氟-3-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-3-羧酸甲酯

室温条件下, 将碘乙烷(1.7g, 10.88mmol)加入到(*S*)-4-氟-3-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-3-羧酸甲酯·盐酸盐(760mg, 3.63mmol), K₂CO₃(1.5g, 10.88mmol)和 ACN(10mL)的混合溶液中, 升温至 90°C 搅拌 5h。TLC 监测反应结束后, 反应液硅藻土过滤, 收集滤液浓缩后通过 FCC(SiO₂,

EA/PE=0-20%)纯化, 得到无色油状产物(*S*)-1-乙基-4-氟-3-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-3-羧酸甲酯(317mg, 收率 43%)。LCMS (*m/z*): 202.1(*M*+*H*)。

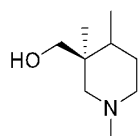
步骤 C: (*S*)-(1-乙基-4-氟-3-甲基 1,2,3,6-四氢吡啶-3-基)甲醇

室温条件下, 将 LiAlH_4 (1.58mL, 1.58mmol, 1 M THF 溶液)加到(*S*)-1-乙基-4-氟-3-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-3-羧酸甲酯(317mg, 1.58mmol)的 THF(3mL)溶液中并在室温搅拌 10min。TLC 监测反应结束后, 在冰浴条件下, 缓慢将 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 加入反应液中淬灭 LiAlH_4 , 直到反应不再生成气体为止, 加入适量 EA 稀释, 加入无水硫酸钠干燥。过滤, 收集母液浓缩, 得到无色油状液体(*S*)-(1-乙基-4-氟-3-甲基 1,2,3,6-四氢吡啶-3-基)甲醇(250 mg, 收率 92%)。LCMS (*m/z*): 174.1 (*M*+*H*)。

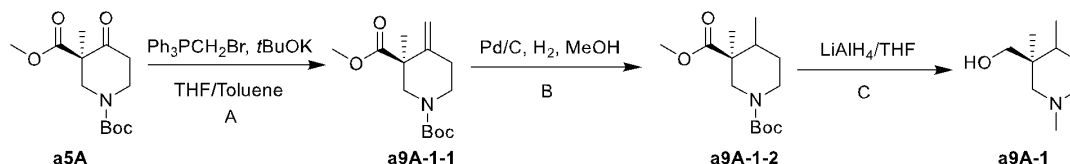
步骤 D: ((3*S*)-1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲醇

室温氮气保护下, 将 Pd/C(10% wt, 154mg, 144 μmol)加入到(*S*)-(1-乙基-4-氟-3-甲基 1,2,3,6-四氢吡啶-3-基)甲醇(250mg, 1.44mmol)的 MeOH(50mL)溶液中, H_2 置换 2 次, 在氢气氛围下 25°C 搅拌反应 2h。LCMS 监测反应结束后, 反应液硅藻土过滤, EA(50ml)洗涤, 合并滤液浓缩, 得到无色油状液体((3*S*)-1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲醇(200mg, 收率 79%)。LCMS (*m/z*): 176.1 (*M*+*H*)。

中间体 a9A-1



(3*S*)-(1,3,4-三甲基哌啶-3-基)甲醇



步骤 A: (*S*)-3-甲基-4-亚甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)酯-3-甲基酯

冰浴条件下, 将叔丁醇钾的 THF 溶液(5.25mL, 1M, 5.25mmol)滴加到甲基三苯基溴化磷(1.89g, 5.25mmol)的甲苯(10mL)溶液中, 所得体系在冰浴下搅拌 0.5h。将(*R*)-3-甲基-4-氧代哌啶-1,3-二羧酸 1-(叔丁基)酯 3-甲基酯(中间体 **a5A**, 1.00g, 3.50mmol)的甲苯(5mL)溶液滴加到上述体系中, 保持温度反应 1h。后缓慢升至 110°C 后保持温度搅拌反应过夜。TLC 监测反应完成, 冷却至室温, 减压浓缩至干, 得到粗产品, 通过 FCC(SiO_2 , EA/PE=0-100%)纯化, 得到无色油状产物(*S*)-3-甲基-4-亚甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)酯-3-甲基酯(750mg, 收率 75%)。LCMS (*m/z*): 214.1(*M*-56+*H*), 292.1(*M*+*Na*)。

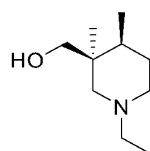
步骤 B: (3*S*)-3,4-二甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)酯-3-甲基酯

室温氮气保护下,将 Pd/C(500mg, 10%w/w, 0.47mmol)加入到(*S*)-3-甲基-4-亚甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)酯-3-甲基酯(750mg, 2.78mmol)的甲醇(20mL)溶液中。用氢气球置换体系,后在氢气氛围中搅拌反应过夜。TLC 监测反应结束后,用硅藻土过滤,滤液浓缩得到粗产品,通过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-50%)纯化,得到无色油状产物(3*S*)-3,4-二甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)酯-3-甲基酯(600mg, 收率 79%)。LCMS (*m/z*): 216.1(*M*-56+*H*), 294.1(*M*+*Na*)。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.08 – 4.02 (m, 0.23H), 3.98 (dd, *J* = 13.7, 1.5 Hz, 1H), 3.91 – 3.78 (m, 1.23H), 3.72 (s, 0.69H), 3.67 (s, 3H), 3.21 – 2.76 (m, 2.46H), 2.20 – 2.06 (m, 0.23H), 1.81 – 1.29 (m, 14.9H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 0.69H), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.69H)。

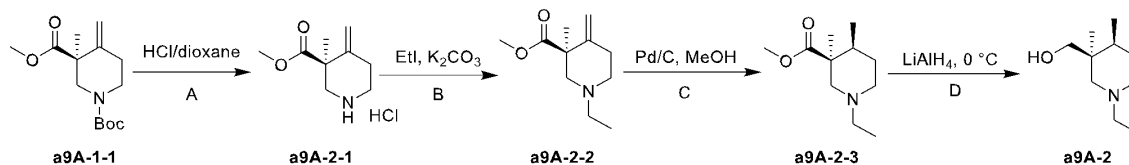
步骤 C: (3*S*)-(1,3,4-三甲基哌啶-3-基)甲醇

室温下,将 LiAlH₄-THF(1 M, 5.26mmol, 5.26mL)滴加入(3*S*)-3,4-二甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)酯-3-甲基酯(500mg, 1.75mmol)的 THF(5mL)溶液中,所得体系加热到 70°C 搅拌 3h。LCMS 监测反应结束后,加入 Na₂SO₄·10H₂O 淬灭反应直到没有气体产生为止,反应液通过硅藻土过滤,得到的滤液低温(35°C)减压浓缩,得到无色液体(3*S*)-(1,3,4-三甲基哌啶-3-基)甲醇(250mg, 收率 91%)。LC-MS (*m/z*): 158.2 (*M*+*H*)。

中间体 a9A-2



((3*S*,4*S*)-1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲醇



步骤 A: (*S*)-3-甲基-4-亚甲基哌啶-3-羧酸甲酯·盐酸盐

室温下,将(*S*)-3-甲基-4-亚甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)酯-3-甲基酯(400 mg, 1.48 mmol)加入到 HCl/Dioxane(4M) (5mL)中,室温下搅拌 1 小时。LCMS 监测反应结束后,反应液浓缩,得到白色固体(*S*)-3-甲基-4-亚甲基哌啶-3-羧酸甲酯·盐酸盐(304mg, 收率 100%)。LC-MS (*m/z*): 170.1(*M*+*H*)。

步骤 B: (*S*)-1-乙基-3-甲基-4-亚甲基哌啶-3-羧酸甲酯

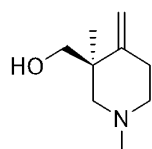
室温下,将碳酸钾(1.02g, 7.43mmol)加入到(*S*)-3-甲基-4-亚甲基哌啶-3-羧酸甲酯·盐酸盐(304 mg, 1.49 mmol)、碘乙烷(695mg, 4.45mmol)和无水乙腈(10mL)的混合溶液中,所得混合物加热到 90°C 搅拌过夜。LCMS 监测反应结束后,过滤,用 EA(20mL)淋洗。收集滤液浓缩并进一步 FCC (EA/PE=0-80%),得到无色液体(*S*)-1-乙基-3-甲基-4-亚甲基哌啶-3-羧酸甲酯(120mg, 收率 48%)。LC-MS (*m/z*): 198.1(*M*+*H*)。

步骤 C: (3*S*,4*S*)-1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-羧酸甲酯

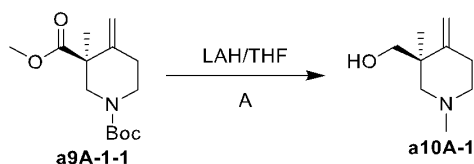
室温下, 将 Pd/C (18mg, 10% wt) 加入到 (*S*)-1-乙基-3-甲基-4-亚甲基哌啶-3-羧酸甲酯 (180 mg, 0.910 mmol) 和 MeOH (5mL) 的混合溶液中, 加完后在 H₂ (60 Psi) 下室温搅拌过夜。LCMS 监测反应结束后, 过滤, 用 MeOH (20mL) 淋洗。收集滤液, 浓缩, 得到无色液体 (3*S*)-1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-羧酸甲酯 (150mg, 收率 82%)。LC-MS (m/z): 200.1 (M+H)。

步骤 D: ((3*S*,4*S*)-1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲醇

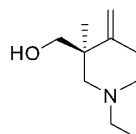
冰浴下, 将 LiAlH₄ (1M, 0.75mmol, 0.75mL) 滴入 (3*S*)-1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-羧酸甲酯 (150mg, 0.75mmol) 和 THF (5mL) 的混合溶液中, 加完后在冰浴搅拌 0.5 小时。LCMS 监测反应结束后, 加入 Na₂SO₄·10H₂O 淬灭反应直到没有气体产生为止, 反应液通过硅藻土过滤, 得到的滤液低温 (35°C) 浓缩, 得到无色液体 ((3*S*)-1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-基) 甲醇 (100 mg, 收率 78%)。LC-MS (m/z): 172.1 (M+H)。

中间体 a10A-1

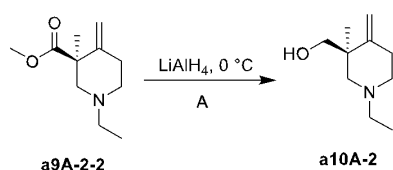
(*S*)-(1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲醇

**步骤 A: (*S*)-(1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲醇**

室温下, 将 LiAlH₄ (0.7mL, 2.5M THF 溶液, 1.75mmol) 滴加到 (*S*)-3-甲基-4-亚甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)酯-3-甲基酯 (150mg, 0.56mmol) 和 THF (2mL) 的混合体系中, 滴加完毕后, 加热至 70°C 搅拌 3h。TLC 监测反应结束后, 加入 Na₂SO₄·10H₂O 淬灭反应, 再加入无水硫酸钠干燥, 乙酸乙酯稀释, 反应液过滤硅藻土除去固体, 滤液浓缩后得到无色油状液体 (*S*)-(1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基) 甲醇 (120 mg, 收率 80%), 直接用于后续反应。

中间体 a10A-2

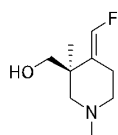
((*S*)-1-乙基-3-甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲醇



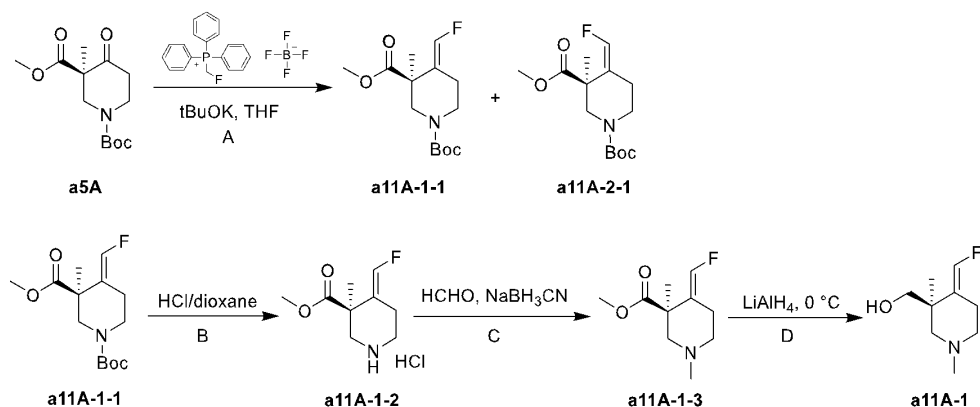
步骤 A: ((*S*)-1-乙基-3-甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲醇

冰浴下, 将 LiAlH_4 (1M, 0.66mmol, 0.66mL) 滴入 (*S*)-1-乙基-3-甲基-4-亚甲基哌啶-3-羧酸甲酯 (130mg, 0.66mmol) 和 THF (5mL) 的混合溶液中, 加完后在冰浴搅拌 0.5 小时。LCMS 监测反应结束后, 加入 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 淬灭反应直到没有气体产生为止, 反应液通过硅藻土过滤, 得到的滤液低温 (35°C) 浓缩, 得到无色液体 ((*S*)-1-乙基-3-甲基-4-亚甲基哌啶-3-基) 甲醇 (90 mg, 81% 收率)。LC-MS (m/z): 170.1 ($M+H$)。 5

中间体 a11A-1



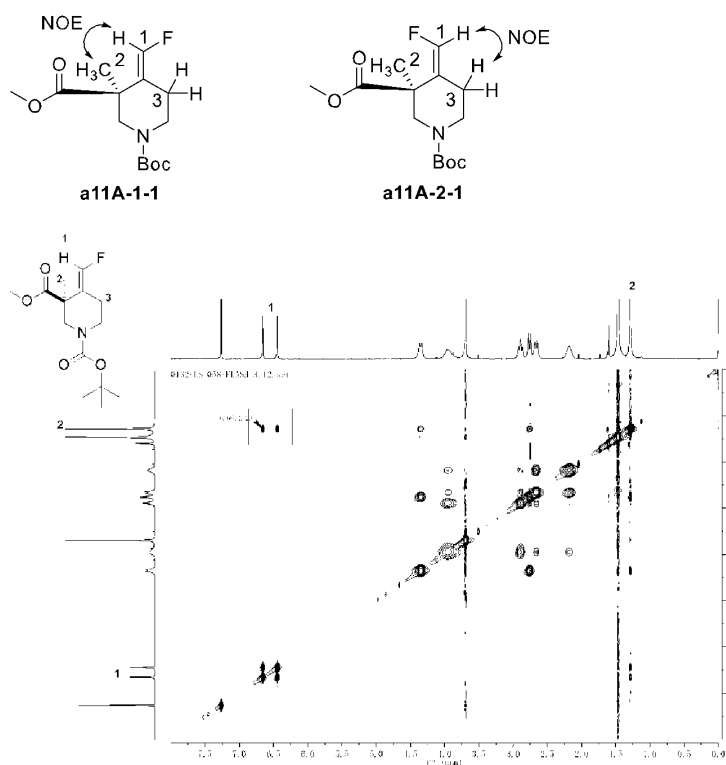
10 (*S,E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇

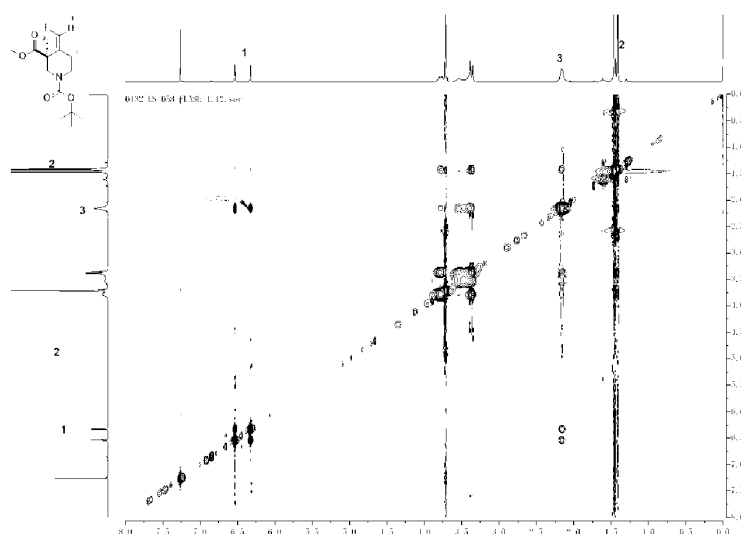


步骤 A: (*S,E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-叔丁基酯-3-甲基酯及(*S,Z*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-叔丁基酯-3-甲基酯

将 (氟亚甲基) 三苯基磷四氟硼酸盐 (10.56g, 27.64mmol) 溶解到无水 THF (50mL) 中, 氮气置换三次。在干冰乙醇条件下, 把反应液的温度降至 -70°C, 将叔丁醇钾-四氢呋喃 (27.64mL, 1M, 27.64mmol) 溶液逐滴地滴加到反应体系中。保持温度继续搅拌 1h。后将 (*R*)-3-甲基-4-氧代哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)-3-甲基酯 (中间体 a5A, 5.0g, 18.43mmol) 的无水四氢呋喃 (15mL) 溶液滴加到反应体系中。滴加完成后, 所得混合物缓慢升至室温搅拌过夜。TLC 监测反应结束后, 将反应液缓慢倒入水 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 3 次。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 得到粗产品。粗产物通过 FCC (SiO_2 , EA/PE=0-15%) 纯化, 得到无色油状产物 (*S,E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-叔丁基酯-3-甲基酯 (1.98g, 收率 20

- 37%)。LCMS (m/z): 232.1 (M-56+H)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.55 (d, $J = 84.7$, 1H), 4.35 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.10 – 3.82 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.76 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 2.31 – 2.08 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.29 (s, 3H); 化合物 a11A-1-1 双键构型由 H1 与 H2 的 NOE 信号确定; 及无色油状产物(*S,Z*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-叔丁基酯-3-甲基酯 (600mg, 收率 11%)。LCMS (m/z): 232.1 (M-56+H)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.43 (d, $J = 83.7$, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.62 – 3.47 (m, 1H), 3.42 – 3.29 (m, 2H), 2.24 – 2.06 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.43 – 1.39 (m, 3H); 化合物 a11A-2-1 双键构型由 H1 与 H3 的 NOE 信号确定。





步骤 B: (S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯 · 盐酸盐

室温条件下, 将 4M HCl-二氧六环(10mL)加入到(S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-叔丁基酯-3-甲基酯(600mg, 2.09mmol)中, 保持室温搅拌 1h。浓缩除去酸溶液, 得到白色固体(S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯 · 盐酸盐(572mg, 收率 100%)。LCMS (m/z): 188.1 (M+H)。

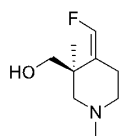
步骤 C: (S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-羧酸甲酯

室温条件下, 将(S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯 · 盐酸盐(370mg, 1.98mmol)溶解至甲醇(5mL)中, 滴加三乙胺至反应液 pH~10, 搅拌 10 分钟, 后滴加冰醋酸至反应液 pH~4。将甲醛水溶液(481.15mg, 5.93mmol)加入反应液中, 在室温下搅拌 30min。将氰基硼氢化钠(136.62mg, 2.17mmol)加入反应液中, 在室温下搅拌 2h。LCMS 监测反应结束后, 减压浓缩除去溶剂, 无水四氢呋喃带蒸两遍后, 得到白色固体(S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-羧酸甲酯(380mg, 收率 96%)。LCMS (m/z): 202.1 (M+H)。

步骤 D: (S,E)-(4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇

在冰浴条件下, 将 1M 的 LiAlH₄-THF 溶液(2.83mL, 107.5mg, 2.83mmol)滴加到(E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-羧酸甲酯(380mg, 1.89mmol)的无水四氢呋喃(5mL)溶液中。所得混合物在室温下搅拌 20min。LCMS 监测反应结束后, 反应液用十水合硫酸钠淬灭, 直到没有气泡产生。加入约 5g 无水硫酸钠脱水。反应液用硅藻土过滤, 滤饼用无水四氢呋喃洗涤三遍。收集滤液, 浓缩至干, 得无色油状产物(S,E)-(4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(300mg, 收率 92%)。LCMS (m/z): 174.1 (M+H)。

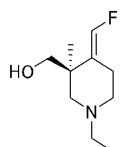
中间体 a11A-2



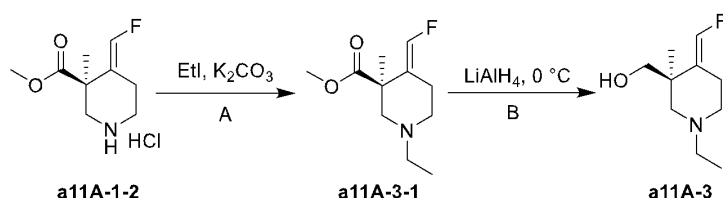
(*S,Z*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇

中间体 a11A-2 的合成参照中间体 a11A-1 所述方案进行, 在步骤 B 中使用(*S,Z*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-叔丁基酯-3-甲基酯(化合物 a11A-2-1)代替(*S,E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-叔丁基酯-3-甲基酯(化合物 a11A-1-1)。

中间体 a11A-3



(*S,E*)- (1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲醇



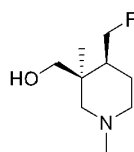
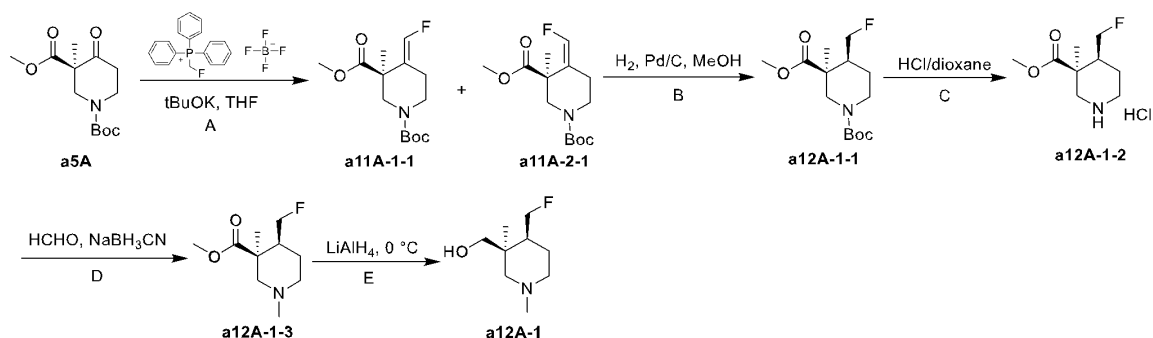
10 步骤 A: (*S,E*)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯

室温条件下, 依次将碳酸钾(370.73mg, 2.68mmol)和碘乙烷(278.92mg, 1.79mmol)加入到(*S,E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯盐酸盐(200mg, 0.894mmol)的乙腈(6mL)溶液中, 所得混合物加热至 90°C 搅拌过夜。LCMS 监测反应结束后, 反应液用硅藻土过滤, 滤饼用乙腈洗涤两遍。收集滤液, 浓缩至干, 得到粗产品。粗产物通过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-90%)纯化, 得到无色油状产物(*S,E*)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯(100mg, 收率 69%)。LCMS (m/z): 216.1 (M+H)。

步骤 B: (*S,E*)- (1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲醇

在冰浴条件下, 将 1M 的 LiAlH₄-THF 溶液(0.7mL, 0.7mmol)滴加到(*S,E*)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯(100mg, 0.46mmol)的无水四氢呋喃(5mL)溶液中。所得混合物在室温下搅拌 20min。LCMS 监测反应结束后, 加入十水合硫酸钠淬灭反应至没有气泡产生。后加入约 5g 无水硫酸钠干燥。反应液用硅藻土过滤, 滤饼用无水四氢呋喃洗涤三遍。收集滤液, 浓缩至干, 得无色油状产物(*S,E*)-(1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲醇(80mg, 收率 92%)。LCMS (m/z): 188.1 (M+H)。

中间体 a12A-1

((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇

步骤 A: (*S,E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-叔丁基酯-3-甲基酯及(*S,Z*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-叔丁基酯-3-甲基酯

步骤 A 的合成参照中间体 **a11A-1** 步骤 A 合成所述进行。

步骤 B: (3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸酯-1-(叔丁基)-3-甲基酯

室温氮气保护下, 将湿 Pd/C(400mg, 10%w/w)加入到(*S,E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-叔丁基酯-3-甲基酯及(*S,Z*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-叔丁基酯-3-甲基酯混合物(850mg, 2.96 mmol)的甲醇(10mL)溶液中。用氢气球置换体系, 在氢气氛围中搅拌反应过夜。TLC 监测反应结束后, 用硅藻土过滤, 滤液浓缩至干, 得到粗产品, 通过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-10%)纯化, 得到无色油状产物(3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸酯-1-(叔丁基)-3-甲基酯(600mg, 收率 70%)。LCMS (*m/z*): 234.1 (*M*-56+*H*), 312.1 (*M*+*Na*)。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.76 – 4.70 (m, 0.5 H), 4.64 – 4.52 (m, 1H), 4.46 – 4.41 (m, 0.5 H), 4.23 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.08 – 3.99 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.06 – 2.86 (m, 1H), 2.86 – 2.70 (m, 1H), 1.95 – 1.81 (m, 1H), 1.80 – 1.68 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, Methanol-*d*₄) δ 221.80.

步骤 C: (3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯·盐酸盐

室温下, 将 3M 盐酸-二氧六环(10mL, 30mmol)滴加到(3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸酯-1-(叔丁基)-3-甲基酯(600mg, 2.07mmol)的乙酸乙酯(10mL)溶液中, 所得混合物在室温搅拌反应 1h。LCMS 监测反应完成, 减压浓缩, 得到白色固体(3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯·盐酸盐(500mg, 粗品)。LCMS (*m/z*): 190.1 (*M*+*H*)。

步骤 D: (3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-羧酸甲酯

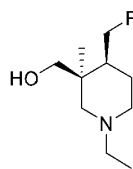
室温下, 将(3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯盐酸盐(500mg, 上步粗品)溶于甲醇(10mL), 加入甲醛水溶液(2mL, 35~40%w/w, ~24 mmol), 室温搅拌 2h。分批加入氰基硼氢化

钠(696mg, 11.1mmol), 所得混合物室温搅拌反应 2h。LCMS 监测反应结束, 饱和 NH_4Cl 水溶液加入反应液中, 用乙酸乙酯提取产物三次, 合并有机相浓缩得到粗产品, 通过 FCC(SiO_2 , $\text{EA/PE}=0-100\%$)纯化, 得到无色油状产物(3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-羧酸甲酯(200mg, 收率 44%)。LCMS (m/z): 204.1 ($M+H$)。

5 步骤 E: ((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇

在室温条件下, 将 $\text{LiAlH}_4\text{-THF}$ (1.7mL, 1M, 1.7mmol)慢慢滴加到(3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-羧酸甲酯(200mg, 0.869mmol)的无水 THF(2mL)溶液中, 所得混合物室温搅拌反应 0.5 小时。TLC 监测反应结束, 冰浴冷却, 加入十水硫酸钠淬灭反应直至无气泡产生。补加适量的乙酸乙酯, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩至干, 得到无色油状粗产物((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(100mg, 收率 58%)。LCMS (m/z): 176.1 ($M+H$)。

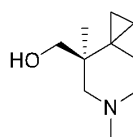
中间体 a12A-2



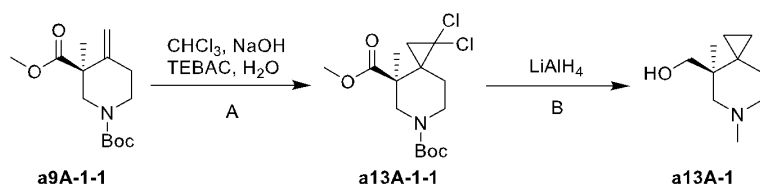
((3*S*,4*S*)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲醇

中间体 a12A-2 的合成参照中间体 a11A-3 的方案进行, 在步骤 A 中使用(3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯·盐酸盐(a12A-1-2)代替(*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯盐酸盐(a11A-1-2)。

中间体 a13A-1



(*S*)-(4,6-二甲基-6-氮杂螺[2.5]辛-4-基)甲醇



20

步骤 A: (4*S*)-1,1-二氯-4-甲基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4,6-二羧酸-6-叔丁基-4-甲基酯

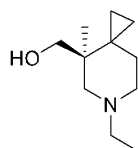
室温下, 将 TEBAAC(25.4 mg, 0.11 mmol)加入到(*S*)-3-甲基-4-亚甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)酯-3-甲基酯(250 mg, 0.93 mmol), 氢氧化钠(7.5mL, 50%wt)和 CHCl_3 (25 mL)的混合溶液中, 加完后加热到 80°C 搅拌过夜。LCMS 监测反应结束后, 加入水(50 mL)、DCM (50mL $\times$ 3)

萃取。有机相用饱和食盐水洗涤，收集有机相浓缩并进一步 FCC (SiO₂, EA/PE=0-25%)纯化，得到无色液体(4*S*)-1,1-二氯-4-甲基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4,6-二羧酸-6-叔丁基-4-甲基酯(320 mg, 收率 98%)。LC-MS (*m/z*): 296.0(M-56)。

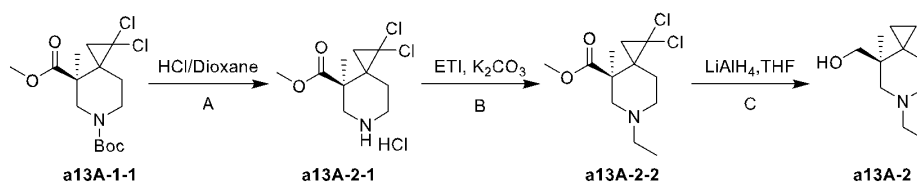
步骤 B: (*S*)-(4,6-二甲基-6-氮杂螺[2.5]辛-4-基)甲醇

- 5 室温下，将 LiAlH₄(1M, 2.2mmol, 2.2mL)滴入(4*S*)-1,1-二氯-4-甲基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4,6-二羧酸-6-叔丁基-4-甲基酯(130mg, 0.37mmol)和 THF(2mL)的混合溶液中，滴加完成后将体系加热到 70°C 搅拌过夜。LCMS 监测反应结束后，加入 Na₂SO₄•10H₂O 淬灭反应直到没有气体产生为止，反应液通过硅藻土过滤，得到的滤液低温(35°C)浓缩，得到无色液体(*S*)-(4,6-二甲基-6-氮杂螺[2.5]辛-4-基)甲醇(40mg, 收率 62%)。LC-MS (*m/z*): 170.1 (M+H)。

10 中间体 a13A-2



(*S*)-(6-乙基-4-甲基-6-氮杂螺[2.5]辛-4-基)甲醇



步骤 A: (4*S*)-1,1-二氯-4-甲基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-羧酸甲酯 • 盐酸盐

- 15 室温下，将(4*S*)-1,1-二氯-4-甲基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4,6-二羧酸-6-叔丁基-4-甲基酯(200mg, 0.58mmol)加入到 HCl/Dioxane(4M, 5mL)中，所得混合物室温搅拌 1h。LCMS 监测反应结束，减压浓缩，得到白色固体((4*S*)-1,1-二氯-4-甲基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-羧酸甲酯 • 盐酸盐(140 mg, 收率 100%)。LC-MS (*m/z*): 252.0 (M+H)。

步骤 B: (4*S*)-1,1-二氯-6-乙基-4-甲基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-羧酸甲酯

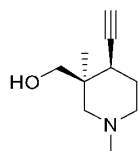
- 20 室温下，将碳酸钾(230 mg, 1.67mmol)加入到(4*S*)-1,1-二氯-4-甲基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-羧酸甲酯 • 盐酸盐(140mg, 0.56mmol)、碘乙烷(95mg, 0.61mmol)的 ACN(5mL)溶液中。所得混合物加热至 90°C 搅拌过夜。LCMS 监测反应结束，过滤收集滤液，用 EA(20mL)淋洗滤饼并收集。合并滤液浓缩后经 FCC (SiO₂, EA/PE=0-80%)纯化，得到淡黄色液体(4*S*)-1,1-二氯-6-乙基-4-甲基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-羧酸甲酯(120 mg, 收率 77%)。LC-MS (*m/z*): 280.0(M+H)和
- 25 282.0(M+H)。

步骤 C: (*S*)-(6-乙基-4-甲基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)甲醇

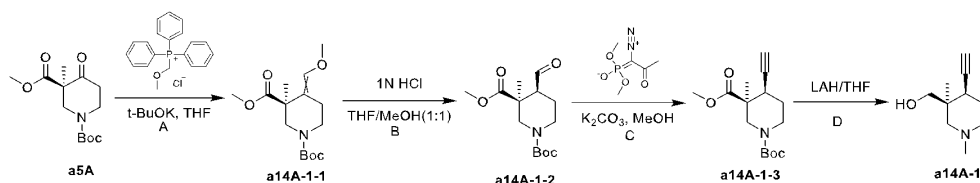
室温下，将 LiAlH₄(2.1mL 1 M THF 溶液, 2.1mmol) 滴入(4*S*)-1,1-二氯-6-乙基-4-甲基-6-氮

杂螺[2.5]辛烷-4-羧酸甲酯(120mg, 0.43mmol)的 THF(5mL)溶液中。加完后加热至 70°C 搅拌 16h。LCMS 监测反应结束, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 淬灭反应直到没有气体产生为止, 反应液通过硅藻土过滤, 所得滤液低温(35°C)浓缩, 得到无色液体(*S*)-(6-乙基-4-甲基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)甲醇(70 mg, 收率 89%)。LC-MS (m/z): 184.1 ($M+H$)。

5 中间体 a14A-1



((3*S*,4*R*)-4-乙炔基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇



步骤 A: (*S*)-4-(甲氧基亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)-3-甲基酯

- 10 室温下, 将叔丁醇钾的 THF 溶液(22.1mL, 1M, 22.1mmol)滴加到(甲氧基亚甲基)三苯基氯化磷(6.95g, 20.3mmol)的无水 THF(25mL)溶液中, 所得体系在室温下搅拌 1h。将(*R*)-2-甲基-3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸-1-(叔丁基)酯 2-乙基酯(5.00g, 18.4mmol)一次加到上述体系中, 室温搅拌反应过夜。TLC 监测反应完成, 减压浓缩至干, 得到粗产品, 通过 FCC(SiO_2 , EA/PE=0-10%)纯化, 得到无色油状产物(*S*)-4-(甲氧基亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)-3-甲基酯
- 15 (2.15g, 收率 39%)。LCMS (m/z): 244.1 ($M-56+H$), 322.1 ($M+Na$)。

步骤 B: (3*S*,4*S*)-4-甲酰基-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)-3-甲基酯

- 室温下, 将(*S*)-4-(甲氧基亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)-3-甲基酯 (2.15g, 7.18mmol)溶解到 THF/MeOH($v/v=1:1$, 22mL)的混合溶液中。然后将 1N HCl 水溶液(21.5mL, 21.5mmol)滴加到上述反应溶液中, 所得体系在室温下搅拌 8h。LCMS 监测原料反应完后, 体系中加入水(50mL), 然后用乙酸乙酯(50mL $\times$ 3)萃取。有机相合并, 浓缩至干, 得到粗产品, 通过 FCC(SiO_2 , EA/PE=0-50%)纯化, 得到无色油状产物(3*S*,4*S*)-4-甲酰基-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)-3-甲基酯(850mg, 收率 41%)。LCMS (m/z): 230.1 ($M-56+H$), 308.1 ($M+Na$)。
- 20

步骤 C: (3*S*,4*R*)-4-乙炔基-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)-3-甲基酯

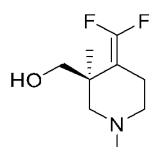
- 室温下, 将(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(454mg, 2.37mmol)和碳酸钾(437mg, 3.16mmol)加入到(3*S*,4*S*)-4-甲酰基-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)-3-甲基酯(450mg, 1.58mmol)的甲醇(5mL)溶液中。LCMS 监测反应完成, 减压浓缩, 得到粗产品, 通过 FCC(SiO_2 , EA/PE=0-50%)纯化, 得到无色油状产物(3*S*,4*R*)-4-乙炔基-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)-
- 25

3-甲基酯 (70mg, 收率 17%)。LCMS (m/z): 226.1 (M-56+H), 304.1 (M+Na)。

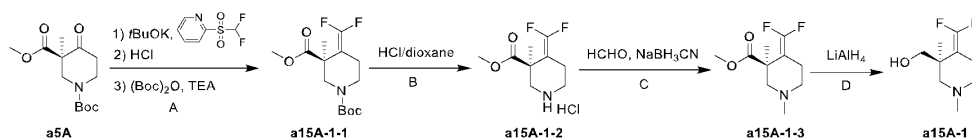
步骤 D: ((3*S*,4*R*)-4-乙炔基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇

室温下, 将 LiAlH_4 -THF(0.8mmol, 1M, 0.8mL)滴加入(3*S*,4*R*)-4-乙炔基-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)-3-甲基酯(75mg, 0.26mmol)的 THF(0.8mL)溶液中, 所得体系加热到 70°C 搅拌 3h。LCMS 监测反应结束后, 加入 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 淬灭反应直到没有气体产生为止, 反应液通过硅藻土过滤, 滤液低温(35°C)浓缩, 得到无色液体((3*S*,4*R*)-4-乙炔基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(35mg, 收率 84%)。LC-MS (m/z): 168.1 (M+H)。

中间体 a15A-1



10 (S)-4-(2,2-二氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇



步骤 A: (S)-4-(2,2-二氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)-3-甲基酯

将(R)-3-甲基-4-氧哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)-3-甲基酯(3.00g, 11.06mmol)和 2-((二氟甲基)磺酰基)吡啶(3.20g, 16.59mmol)溶解到 30mL 无水 DMF 中, 氮气置换三次。所得混合物用干冰乙醇浴冷却, 将叔丁醇钾-四氢呋喃溶液(19.90 mL, 1M, 19.90 mmol)滴加到反应体系中, 保持温度, 搅拌反应 1h。向反应体系中滴加饱和的氯化铵水溶液(30 mL), 后升温至-40°C, 向反应体系中滴加盐酸溶液(6M, 20mL)。滴加完成后, 反应液缓慢升温至 70°C, 搅拌反应两天。LCMS 监测结束后, 向反应液中缓慢加入饱和碳酸钾水溶液调节 pH 值至 9。用二氯甲烷和甲醇的混合液(体积比=10/1)萃取 3 次。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 得到粗产品。将粗产品溶解至二氯甲烷 20 mL 中, 在室温下加入二碳酸二叔丁酯(5mL), 三乙胺(5mL), 所得混合物室温搅拌 1h。TLC 监测反应结束后, 将反应液浓缩至干, 粗产物经 FCC(SiO_2 , EA/PE=0-7%)纯化, 得到无色固体产物(S)-4-(2,2-二氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)-3-甲基酯(1.0g, 收率 30%)。LCMS (m/z): 250.1 (M-56+H)。

步骤 B: (S)-4-(2,2-二氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯·盐酸盐

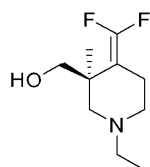
室温条件下, 将 4 M HCl-二氧六环(10mL)加入到 (S)-4-(2,2-二氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)-3-甲基酯(400mg, 1.31mmol)中, 所得混合物室温搅拌 1h, 浓缩除去酸溶液, 得到白色固体(S)-4-(2,2-二氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯·盐酸盐(300mg, 收率 95%)。LCMS (m/z): 206.1 (M+H)。

步骤 C: (S)-4-(二氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-羧酸甲酯

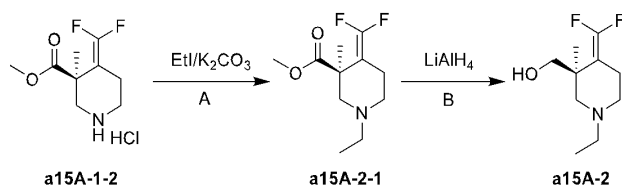
室温下, 将(S)-4-(二氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯·盐酸盐(300mg, 1.46mmol)溶解至甲醇(5mL)中, 滴加三乙胺至反应液 pH~10, 搅拌 10min, 滴加冰醋酸 pH~4。加入甲醛水溶液(355.9mg, 4.39mmol), 所得混合物在室温下搅拌 30min。加入氰基硼氢化钠(101.1mg, 1.61mmol), 所得混合物在室温下搅拌 2h。LCMS 监测反应结束后, 将体系浓缩干, 用无水四氢呋喃带蒸两遍后, 得到白色固体 (S)-4-(二氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-羧酸甲酯(320mg, 收率 100%)。LCMS (m/z): 220.1 (M+H)。

步骤 D: (S)-(4-(二氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇

在冰浴条件下, 将 1M 的 LiAlH₄-THF(2.19mL, 2.19mmol)滴加到(S)-4-(二氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-羧酸甲酯(320mg, 1.46mmol) 的无水 THF(10mL)溶液中。所得混合物在室温下搅拌 15min。LCMS 监测反应结束后, 加入十水合的硫酸钠淬灭反应, 直到没有气泡产生。加入约 5g 无水硫酸钠, 硅藻土过滤, 滤饼用无水四氢呋喃洗涤三遍。收集滤液, 浓缩至干, 得无色油状产物(S)-(4-(二氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(240mg, 收率 86%)。LCMS (m/z): 192.1 (M+H)。

中间体 a15A-2

(S)-(4-(二氟亚甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲醇

**步骤 A: (S)-4-(二氟亚甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯**

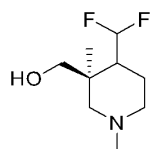
室温条件下, 将碘乙烷(258mg, 1.66mmol)加入到(S)-4-(二氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯·盐酸盐(200mg, 0.828mmol), K₂CO₃(343mg, 2.48mmol)和 ACN(5mL)的混合溶液中, 升温至 90°C 搅拌过夜。TLC 监测反应结束后, 反应液经硅藻土过滤, 收集滤液浓缩后通过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-20%)纯化, 得到无色油状产物(S)-4-(二氟亚甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯(80mg, 收率 41%)。LCMS (m/z): 234.1(M+H)。

步骤 B: (S)-(4-(二氟亚甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲醇

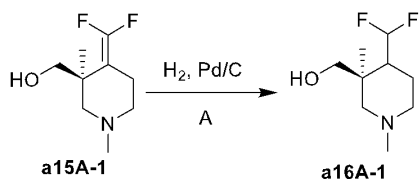
冰浴条件下, 将 LiAlH₄(0.69 mL, 0.69 mmol, 1 M in THF)加到(S)-4-(二氟亚甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯(80mg, 0.343mmol)中并搅拌 10min。TLC 监测反应结束后, 缓慢将

Na₂SO₄•10H₂O 加入反应液中,直到反应不再生成气体为止。加入 EA 稀释,再加入无水硫酸钠干燥溶液,过滤,收集母液浓缩,得到无色油状液体(*S*)-(4-(二氟亚甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲醇(60mg, 收率 86%)。LCMS (m/z): 206.1 (M+H)。

中间体 a16A-1



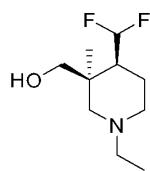
((*3S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇



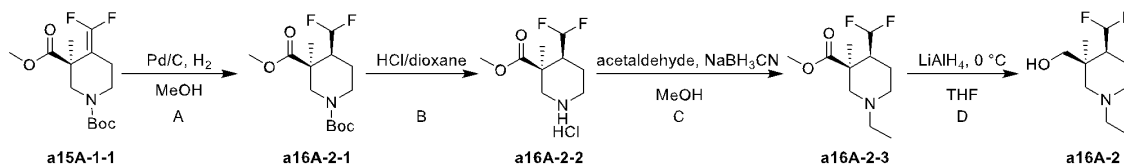
步骤 A: ((*3S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇

室温条件下,将(*S*)-4-(二氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(240mg, 1.26mmol)溶解到
10 甲醇(20mL)中,用氮气置换三次。加入钯碳 (267mg, 0.126mmol),用氢气置换三次,在 0.4 MPa
的氢气氛围下室温搅拌过夜。LCMS 监测反应结束后,反应液用硅藻土过滤,滤饼用甲醇洗
涤三遍。收集滤液,浓缩至干,得到无色油状产物 ((*3S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲
醇(240mg, 收率 99%)。LCMS (m/z): 194.1 (M+H)。

中间体 a16A-2



((*3S,4S*)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲醇



步骤 A: (*3S,4S*)-4-(二氟甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)-3-甲基酯

室温条件下,将(*S*)-4-(二氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)-3-甲基酯 (250mg,
20 0.82mmol)溶解到甲醇(20mL)中,用氮气置换三次。加入钯碳(87mg, 0.08mmol),用氢气置换
三次。在 15 Psi 的氢气氛围下室温搅拌过夜。LCMS 监测反应结束后,反应液用硅藻土过滤,

滤饼用甲醇洗涤三遍。收集滤液，浓缩干，得到无色油状产物(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)-3-甲基酯(200mg, 收率 79%)。LCMS (*m/z*): 252.1 (*M*+*H*)。

步骤 B: (3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯•盐酸盐

室温条件下，将 4 M HCl-二氧六环(5mL) 加入到 (3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-(叔丁基)-3-甲基酯(190mg, 0.62mmol)中，所得混合物室温搅拌 30min，浓缩除去酸溶液，得到白色固体(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯•盐酸盐(150mg, 收率 100%)。LCMS (*m/z*): 208.1 (*M*+*H*)。

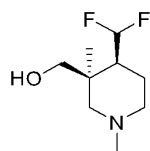
步骤 C: (3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯

室温下，将(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯•盐酸盐(150mg, 0.62mmol)，溶解至甲醇(5mL)中，加入乙醛水溶液(184mg, 1.85mmol, 40%)，所得混合物在室温下搅拌 30min。加入氰基硼氢化钠(46mg, 0.74mmol)，所得混合物在室温下搅拌 3h。LCMS 监测反应结束后，将体系浓缩干，用无水四氢呋喃带蒸两遍后，得到无色油状产物(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯 (140 mg, 收率 97%)。LCMS (*m/z*): 236.1 (*M*+*H*)。

步骤 D: ((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲醇

在冰浴条件下，将 1 M 的 LiAlH₄-THF(0.9mL, 0.89mmol) 滴加到(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯(140mg, 0.60mmol)的无水 THF(5mL)溶液中。所得混合物在室温下搅拌 15min。LCMS 监测反应结束后，加入十水合的硫酸钠淬灭反应，直到没有气泡产生。加入约 5g 无水硫酸钠，硅藻土过滤，滤饼用无水四氢呋喃洗涤三遍。收集滤液，浓缩至干，得无色油状产物((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲醇(120mg, 收率 97%)。LCMS (*m/z*): 208.1 (*M*+*H*)。

中间体 a16A-3



((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇

中间体 a16A-3 的合成参照中间体 a16A-2 所述方案进行，在步骤 D 中使用甲醛水溶液代替乙醛水溶液。

中间体 **a16A-3** 晶体结构的确定：

样品由化合物 **a16A-3** 的 THF 浓缩液静置两天获得。检测仪器：德国布鲁克 D8 Venture

仪器参数：

光源：Cu 靶

X 射线：Cu-K α (λ = 1.54178 Å)

30 探测器：CMOS 面探测器

分辨率：0.80Å

电流电压：50 kV, 1.2 mA

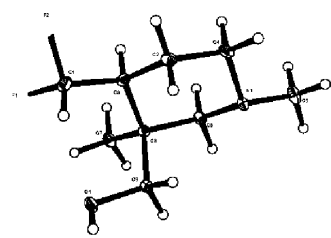
曝光时间：10s

面探测器至样品距离：40 mm

测试温度：100(2) K

结构解析与精修过程：

5 采用 SAINT 程序对衍射数据进行积分还原后，采用 SADABS 程序对数据进行经验吸收校正；采用 SHELXT2014 通过直接法解析单晶结构，并采用最小二乘法对结构进行精修，氢原子精修过程采取各向同性计算处理获得，C-H 上氢原子通过计算加氢获得，并采取骑式模型对其精修处理。Flack 常数为 0.02 (9)，C3 和 C8 为 S 构型。



单晶数据：

C ₉ H ₁₇ F ₂ NO	<i>F</i> (000) = 416
<i>M_r</i> = 193.23	<i>D_x</i> = 1.292 Mg m ⁻³
Orthorhombic, <i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	Cu <i>K</i> α radiation, <i>λ</i> = 1.54178 Å
<i>a</i> = 8.3870 (2) Å	Cell parameters from 5188 reflections
<i>b</i> = 10.1415 (2) Å	<i>q</i> = 5.8–72.3 °
<i>c</i> = 11.6792 (3) Å	<i>m</i> = 0.92 mm ⁻¹
<i>V</i> = 993.39 (4) Å ³	<i>T</i> = 100 K
<i>Z</i> = 4	

10 数据收集：

Bruker APEX-II CCD diffractometer	<i>R</i> _{int} = 0.064
<i>f</i> and <i>w</i> scans	<i>q</i> _{max} = 74.4 °, <i>q</i> _{min} = 5.8 °
6966 measured reflections	<i>h</i> = -10®9
1969 independent reflections	<i>k</i> = -12®12
1887 reflections with <i>I</i> > 2 <i>s</i> (<i>I</i>)	<i>l</i> = -14®12

精修：

Refinement on <i>F</i> ²	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
Least-squares matrix: full	H-atom parameters constrained
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2 <i>s</i> (<i>F</i> ²)] = 0.042	<i>w</i> = 1/[<i>s</i> ² (<i>F</i> _o ²) + (0.0605 <i>P</i>) ² + 0.2541 <i>P</i>] where <i>P</i> = (<i>F</i> _o ² + 2 <i>F</i> _c ²)/3

$wR(F^2) = 0.111$	$(D/s)_{\max} = 0.002$
$S = 1.06$	$D_{\max} = 0.27 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
1969 reflections	$D_{\min} = -0.29 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
121 parameters	Absolute structure: Flack x determined using 746 quotients $[(I+)-(I-)]/[(I+)+(I-)]$ (Parsons, Flack and Wagner, Acta Cryst. B69 (2013) 249-259).
0 restraints	Absolute structure parameter: 0.01 (8)

原子分数坐标和各向同性或等效各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2$) for (cu_20231347_0m)

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
F1	0.76298 (19)	0.60599 (15)	0.59005 (13)	0.0295 (4)
F2	0.5960 (2)	0.70504 (14)	0.47647 (14)	0.0327 (4)
O1	0.7102 (2)	0.31035 (17)	0.54075 (15)	0.0217 (4)
H1	0.718014	0.262822	0.482116	0.033*
N1	0.2151 (2)	0.36986 (18)	0.64304 (16)	0.0153 (4)
C4	0.1932 (3)	0.4965 (2)	0.5840 (2)	0.0191 (5)
H4A	0.170185	0.566348	0.640814	0.023*
H4B	0.101165	0.490333	0.531158	0.023*
C7	0.6333 (3)	0.4271 (2)	0.7624 (2)	0.0200 (5)
H7A	0.740340	0.435845	0.729641	0.030*
H7B	0.629692	0.349595	0.812423	0.030*
H7C	0.607655	0.506209	0.806865	0.030*
C2	0.3424 (3)	0.5324 (2)	0.51676 (19)	0.0183 (5)
H2A	0.326345	0.618688	0.478787	0.022*
H2B	0.360853	0.465488	0.456509	0.022*
C3	0.4896 (3)	0.5400 (2)	0.59515 (19)	0.0154 (5)
H3	0.468387	0.611800	0.651816	0.018*
C1	0.6311 (3)	0.5839 (2)	0.5244 (2)	0.0212 (5)
H1A	0.654879	0.517744	0.463232	0.025*
C9	0.5575 (3)	0.2921 (2)	0.5912 (2)	0.0162 (5)
H9A	0.558771	0.211587	0.639084	0.019*
H9B	0.477089	0.279606	0.530070	0.019*
C6	0.3504 (3)	0.3809 (2)	0.72256 (19)	0.0162 (5)
H6A	0.360074	0.297185	0.765643	0.019*
H6B	0.327017	0.451618	0.778512	0.019*
C8	0.5107 (3)	0.4107 (2)	0.66504 (18)	0.0141 (5)
C5	0.0708 (3)	0.3351 (3)	0.7059 (2)	0.0241 (5)
H5A	0.048455	0.402996	0.763395	0.036*
H5B	0.085988	0.249903	0.743978	0.036*

H5C	-0.019098	0.328993	0.652521	0.036*
-----	-----------	----------	----------	--------

原子位移参数 ($\text{\AA}^2$) for (cu_20231347_0m)

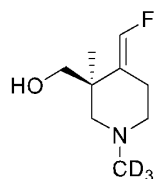
	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
F1	0.0226 (9)	0.0322 (8)	0.0336 (8)	-0.0116 (6)	0.0014 (6)	-0.0025 (7)
F2	0.0415 (10)	0.0209 (7)	0.0357 (9)	-0.0089 (6)	0.0031 (7)	0.0099 (6)
O1	0.0139 (9)	0.0260 (8)	0.0254 (9)	-0.0004 (7)	0.0034 (7)	-0.0107 (7)
N1	0.0114 (10)	0.0190 (9)	0.0154 (9)	0.0000 (7)	0.0007 (7)	0.0008 (7)
C4	0.0167 (12)	0.0205 (11)	0.0201 (11)	0.0053 (9)	-0.0039 (9)	-0.0001 (9)
C7	0.0152 (12)	0.0269 (11)	0.0181 (11)	0.0013 (9)	-0.0033 (9)	-0.0030 (9)
C2	0.0200 (13)	0.0185 (10)	0.0165 (11)	0.0027 (9)	-0.0020 (9)	0.0027 (8)
C3	0.0183 (12)	0.0123 (9)	0.0156 (10)	-0.0013 (8)	0.0015 (8)	-0.0016 (8)
C1	0.0234 (13)	0.0177 (10)	0.0224 (11)	-0.0049 (9)	0.0035 (10)	0.0008 (9)
C9	0.0146 (11)	0.0160 (9)	0.0179 (10)	0.0008 (8)	0.0013 (9)	-0.0012 (8)
C6	0.0150 (12)	0.0196 (10)	0.0140 (10)	0.0012 (8)	0.0010 (8)	0.0000 (8)
C8	0.0139 (12)	0.0147 (10)	0.0136 (10)	0.0001 (8)	0.0001 (8)	-0.0011 (8)
C5	0.0145 (13)	0.0395 (13)	0.0184 (11)	-0.0014 (10)	0.0014 (9)	-0.0034 (10)

几何参数 ($\text{\AA}$, $^\circ$) for (cu_20231347_0m)

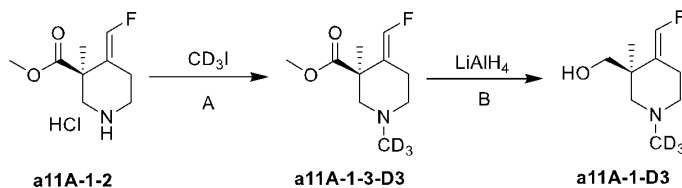
F1—C1	1.365 (3)	C2—H2B	0.9900
F2—C1	1.382 (3)	C2—C3	1.539 (3)
O1—H1	0.8400	C3—H3	1.0000
O1—C9	1.421 (3)	C3—C1	1.513 (3)
N1—C4	1.469 (3)	C3—C8	1.555 (3)
N1—C6	1.470 (3)	C1—H1A	1.0000
N1—C5	1.459 (3)	C9—H9A	0.9900
C4—H4A	0.9900	C9—H9B	0.9900
C4—H4B	0.9900	C9—C8	1.531 (3)
C4—C2	1.521 (3)	C6—H6A	0.9900
C7—H7A	0.9800	C6—H6B	0.9900
C7—H7B	0.9800	C6—C8	1.534 (3)
C7—H7C	0.9800	C5—H5A	0.9800
C7—C8	1.541 (3)	C5—H5B	0.9800
C2—H2A	0.9900	C5—H5C	0.9800
C9—O1—H1	109.5	F1—C1—C3	112.16 (19)
C4—N1—C6	109.07 (18)	F1—C1—H1A	110.5
C5—N1—C4	110.10 (19)	F2—C1—C3	108.4 (2)
C5—N1—C6	109.91 (17)	F2—C1—H1A	110.5
N1—C4—H4A	109.6	C3—C1—H1A	110.5

N1—C4—H4B	109.6	O1—C9—H9A	109.4
N1—C4—C2	110.42 (18)	O1—C9—H9B	109.4
H4A—C4—H4B	108.1	O1—C9—C8	111.22 (18)
C2—C4—H4A	109.6	H9A—C9—H9B	108.0
C2—C4—H4B	109.6	C8—C9—H9A	109.4
H7A—C7—H7B	109.5	C8—C9—H9B	109.4
H7A—C7—H7C	109.5	N1—C6—H6A	108.6
H7B—C7—H7C	109.5	N1—C6—H6B	108.6
C8—C7—H7A	109.5	N1—C6—C8	114.51 (17)
C8—C7—H7B	109.5	H6A—C6—H6B	107.6
C8—C7—H7C	109.5	C8—C6—H6A	108.6
C4—C2—H2A	109.3	C8—C6—H6B	108.6
C4—C2—H2B	109.3	C7—C8—C3	111.86 (18)
C4—C2—C3	111.41 (17)	C9—C8—C7	109.22 (18)
H2A—C2—H2B	108.0	C9—C8—C3	113.32 (17)
C3—C2—H2A	109.3	C9—C8—C6	108.45 (17)
C3—C2—H2B	109.3	C6—C8—C7	106.44 (18)
C2—C3—H3	106.7	C6—C8—C3	107.25 (18)
C2—C3—C8	111.20 (18)	N1—C5—H5A	109.5
C1—C3—C2	108.60 (18)	N1—C5—H5B	109.5
C1—C3—H3	106.7	N1—C5—H5C	109.5
C1—C3—C8	116.5 (2)	H5A—C5—H5B	109.5
C8—C3—H3	106.7	H5A—C5—H5C	109.5
F1—C1—F2	104.72 (18)	H5B—C5—H5C	109.5
O1—C9—C8—C7	-60.9 (2)	C2—C3—C8—C7	-167.36 (18)
O1—C9—C8—C3	64.5 (2)	C2—C3—C8—C9	68.6 (2)
O1—C9—C8—C6	-176.49 (17)	C2—C3—C8—C6	-51.0 (2)
N1—C4—C2—C3	-57.9 (2)	C1—C3—C8—C7	67.5 (2)
N1—C6—C8—C7	176.46 (18)	C1—C3—C8—C9	-56.5 (3)
N1—C6—C8—C3	56.6 (2)	C1—C3—C8—C6	-176.13 (18)
N1—C6—C8—C9	-66.1 (2)	C6—N1—C4—C2	60.2 (2)
C4—N1—C6—C8	-62.0 (2)	C8—C3—C1—F1	-59.8 (2)
C4—C2—C3—C1	-176.68 (17)	C8—C3—C1—F2	-174.95 (18)
C4—C2—C3—C8	53.9 (2)	C5—N1—C4—C2	-179.15 (18)
C2—C3—C1—F1	173.76 (17)	C5—N1—C6—C8	177.22 (18)
C2—C3—C1—F2	58.6 (2)		

中间体 a11A-1-D3

**a11A-1-D3**

(*S,E*)-(4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基)甲醇



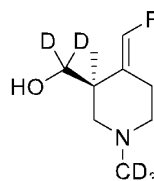
步骤 A: (*S,E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-甲酸甲酯

- 5 室温下, 将碳酸钾(5.55g, 40.2mmol)加入到(*S,E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯盐酸盐(3.00g, 13.4mmol)、氘代碘甲烷(2.33g, 16.1mmol)和 ACN(100 mL)的混合溶液中, 加完后加热至 90°C 搅拌过夜。LCMS 监测反应结束后, 过滤, 用 EA(50mL)淋洗滤饼。收集滤液浓缩并进一步 FCC(SiO₂, EA/PE=0-20%)纯化, 得到无色液体(*S,E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-甲酸甲酯(1.9g, 收率 69%)。LC-MS (*m/z*): 205.1(*M*+*H*)。

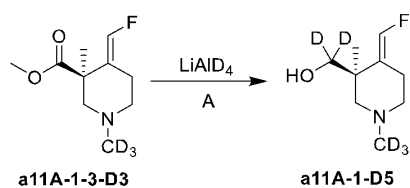
- 10 **步骤 B:** (*S,E*)-(4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基)甲醇

- 冰浴下, 将 LiAlH₄(1M-THF, 9.3mmol, 9.3mL)滴入(*S,E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-甲酸甲酯(1.9g, 9.3mmol)和 THF(50mL)的混合溶液中, 加完后在 0°C 冰浴搅拌 0.5h。LCMS 监测反应结束后, 用 Na₂SO₄•10H₂O 淬灭反应直到没有气体产生为止, 反应液通过硅藻土过滤, 得到的滤液低温(35°C)浓缩, 得到 4-氟亚甲基-3-甲基-1-甲基-*D*₃-哌啶-3-甲醇(1.3 g, 79%收率)无色液体。LC-MS (*m/z*): 177.1(*M*+*H*)。

中间体 a11A-1-D5

**a11A-1-D5**

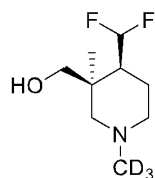
(*S,E*)-(4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基)亚甲基-*d*₂-醇



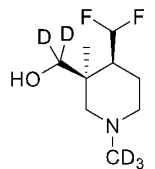
步骤 A: *(S,E)*-(4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- d_3)哌啶-3-基)亚甲基- d_2 -醇

- 5 在冰浴条件下, 将 LiAlD_4 粉末(271.28mg, 6.46mmol)加入到*(S,E)*-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- d_3)哌啶-3-甲酸甲酯(1.10g, 5.39mmol)的无水四氢呋喃(15mL)溶液中。所得混合物在室温下搅拌 15min。LCMS 监测反应结束后, 反应液用十水合硫酸钠淬灭, 直到没有气泡产生。再向反应液中加入约 5 克的无水硫酸钠除水。反应液用硅藻土过滤, 滤饼用无水四氢呋喃洗涤三遍。收集滤液, 浓缩至干, 得到无色油状产物*(S,E)*-(4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- d_3)哌啶-3-基)亚甲基- d_2 -醇(951mg, 收率 99%)。该产品没有经过纯化直接用于下一步反应。LCMS (m/z): 179.1 ($M+H$)。

- 10 参照上述合成方案制备下列中间体:

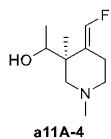


a16A-3-D3 ((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- d_3)哌啶-3-基)甲醇

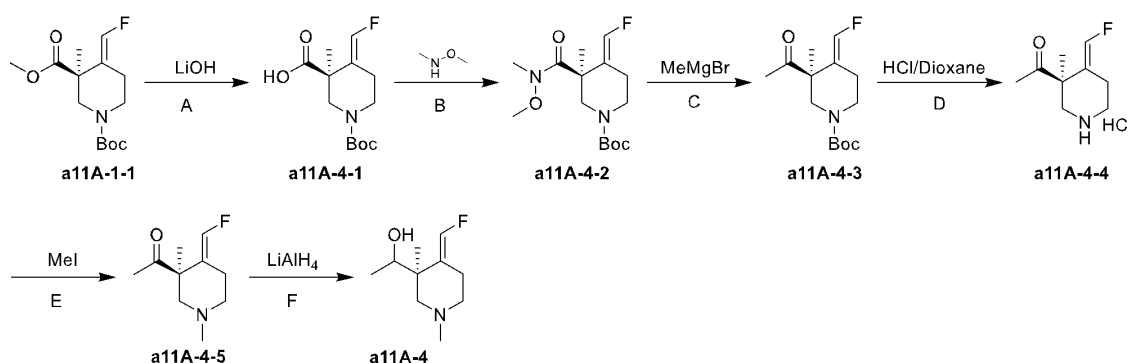


a16A-3-D5 ((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- d_3)哌啶-3-基)甲- d_2 -醇

中间体 **a11A-4**



- 15 1-((*S,E*)-4-氟亚甲基-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙基-1-醇



步骤 A: (S,E)-1-叔丁氧羰基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸

室温条件下, 将 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.32g, 31.4mmol) 加入到 (S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-叔丁基酯-3-甲基酯 (3.00g, 10.5mmol) 和 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (30 mL / 30mL) 的混合液中。将反应体系室温下搅拌 16h。LCMS 监测反应结束, 反应液浓缩后用 HCl (1N) 调至 $\text{pH} \approx 5$ 。DCM (50mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相用饱和 NaCl 水溶液 (50mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤后浓缩得到白色固体 (S,E)-1-叔丁氧羰基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸 (2.7g, 收率 95%)。LCMS (m/z): 296.1 (M+Na)。

步骤 B: (S,E)-4-(氟亚甲基)-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯

室温条件下, 将 TEA (2.52g, 24.9mmol) 加入到 (S,E)-1-叔丁氧羰基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-羧酸 (1.70g, 6.22mmol), 二甲羟胺盐酸盐 (0.91g, 9.33mmol), HATU (4.73g, 12.4mmol) 和 DCM (50mL) 的混合液中。将反应体系室温下搅拌 16h。LCMS 监测反应结束, 反应液浓缩后得到的粗品经 $\text{FCC}(\text{SiO}_2, \text{EA}/\text{PE} = 0-25\%)$ 纯化得到无色油状物 (S,E)-4-(氟亚甲基)-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (2.0g, 收率 100%)。LCMS (m/z): 261.0 (M-56)。

步骤 C: (S,E)-3-乙酰基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯

在干冰-乙醇浴条件下, 将 MeMgBr (6.30mL, 19.0mmol) 滴加到 (S,E)-4-(氟亚甲基)-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (2.00g, 6.33mmol) 和 THF (50mL) 的混合液中。加毕后将反应体系升至室温并继续搅拌 16h。LCMS 监测反应结束, 将反应液倒入饱和 NH_4Cl 水溶液 (30mL) 中, EA (30mL $\times$ 3) 萃取。收集有机相, 饱和 NaCl 水溶液 (70mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩有机相经 $\text{FCC}(\text{SiO}_2, \text{EA}/\text{PE} = 0-25\%)$ 纯化得到无色油状物 (S,E)-3-乙酰基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.4g, 收率 81%)。LCMS (m/z): 216.0 (M-56)。

步骤 D: (S,E)-1-(4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)乙基-1-酮·盐酸盐

室温条件下, 将 $\text{HCl}/\text{Dioxane}$ (4M) (28mL, 20V) 加入到 (S,E)-3-乙酰基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.40g, 5.16mmol) 中。将反应体系室温下搅拌 1h。LCMS 监测反应结束, 反应液浓缩后得到白色固体 (S,E)-1-(4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)乙基-1-酮·盐酸盐 (1.08g, 收率 100%)。LCMS (m/z): 172.1 (M+H)。

步骤 E: (*S,E*)-1-(4-氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙基-1-酮

室温下, 将 K_2CO_3 (2.87g, 20.8mmol) 加入到 (*S,E*)-1-(4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)乙基-1-酮·盐酸盐 (1.08g, 5.20mmol), CH_3I (812mg, 5.72mmol) 和 ACN (20mL) 的混合溶液中, 加完后升温至 $60^\circ C$ 搅拌 3h。LCMS 监测反应结束后, 过滤, 用 EA (10 mL) 淋洗。收集滤液浓缩经

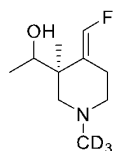
5 FCC(SiO_2 , EA/PE=0-25%) 纯化得到无色油状物 (*S,E*)-1-(4-氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙基-1-酮 (560mg, 收率 58%)。LCMS (m/z): 186.1 (M+H)。

步骤 F: 1-((*S,E*)-4-氟亚甲基-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙基-1-醇

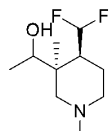
冰水浴条件下, 将 $LiAlH_4$ (2.5 M/THF, 1.1 mmol, 0.43 mL) 滴入 (*S,E*)-1-(4-氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙基-1-酮 (200mg, 1.08mmol) 和 THF (5mL) 的混合溶液中, 加完后在冰水浴继续

10 搅拌 1h。LCMS 监测反应结束, 用 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ 淬灭反应至没有气体产生, 反应液通过硅藻土过滤, 所得滤液低温 ($35^\circ C$) 浓缩得到无色油状物 1-((*S,E*)-4-氟亚甲基-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙基-1-醇 (150mg, 收率 74%)。LCMS (m/z): 188.1 (M+H)。

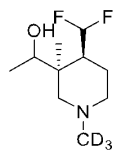
参照上述 **a11A-4** 合成方案制备下列中间体:



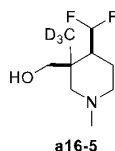
a11A-4-D3 1-((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- d_3)哌啶-3-基)乙基-1-醇



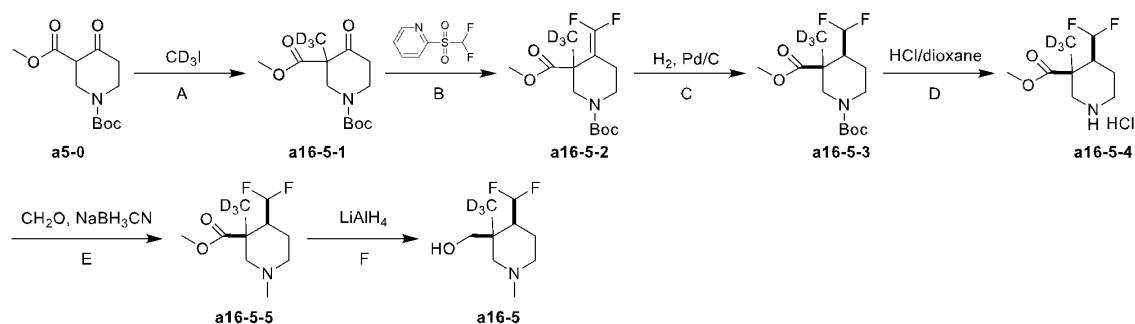
15 **a16A-4** 1-((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙基-1-醇



a16A-4-D3 1-((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- d_3)哌啶-3-基)乙基-1-醇

中间体 a16-5

((±)-(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1-甲基-3-(甲基- d_3)哌啶-3-基)甲醇



步骤 A: 3-(甲基- d_3)-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯

室温条件下, 先后将碳酸铯 (15.2g, 46.64mmol) 和 氘代碘甲烷 (8.4g, 58.30mmol) 加入到 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯 (10g, 38.87mmol) 的乙腈 (100mL) 溶液中。将所得的混合液在 35°C 下搅拌 2 h。LCMS 监测反应结束后, 反应液用硅藻土过滤, 滤饼用乙腈洗涤两遍。收集滤液, 浓缩干得到粗产品, 粗产品经 FCC (SiO_2 , EA/PE=0-20%) 纯化得到无色油状产物 3-(甲基- d_3)-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯 (7.4g, 收率 69%)。LCMS (m/z): 219.1 (M-56+H)。

步骤 B: 4-(二氟亚甲基)-3-(甲基- d_3)哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯

将 3-(甲基- d_3)-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯 (2.0g, 7.29mmol) 和 2-((二氟甲基)磺酰基)吡啶 (2.11g, 10.94mmol) 溶解到无水 DMF (20mL) 中, 氮气置换三次。在干冰乙醇条件下, 把所得反应液降至 -60°C , 滴加 1 摩尔的叔丁醇钾四氢呋喃溶液 (14.6 mL, 14.6 mmol)。所得混合液在 -60°C 下搅拌 1 h, 再缓慢升至室温, 所得混合液在室温下搅拌过夜。LCMS 监测反应结束后, 用饱和的氯化铵水溶液 (50mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 5 次。用 LiCl 水溶液 (30mL, 4wt%) 洗涤 3 次, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干。所得粗品经 FCC (SiO_2 , EA/PE=0-20%) 纯化得到黄色油状产物。将该产物溶解在甲醇 (20mL), 加入活性炭 (840mg), 在 30°C 下搅拌过夜, 反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩干得到淡黄色油状产物 4-(二氟亚甲基)-3-(甲基- d_3)哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯 (1.1g, 收率 49%) LCMS (m/z): 253.1 (M-56+H)。

步骤 C: (±)-(3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-(甲基- d_3)哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯

室温条件下, 将 4-(二氟亚甲基)-3-(甲基- d_3)哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯 (1.1g, 3.57mmol) 溶解到甲醇 (20mL) 中, 用氮气吹扫瓶口。加入钯碳 (760mg, 0.71mmol, 10wt%), 用氢气置换三次。在 15 Psi 的氢气氛围下 30°C 搅拌 2 h。LCMS 监测反应结束后, 反应液用硅藻土过滤, 收集滤液, 浓缩干, 得到无色油状产物 (±)-(3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-(甲基- d_3)哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯 (600 mg, 收率 54%)。LCMS (m/z): 255.1 (M-56+H)。

步骤 D: (±)-(3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-(甲基- d_3)哌啶-3-羧酸甲酯·盐酸盐

室温条件下, 将 (±)-(3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-(甲基- d_3)哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯

(600mg, 1.93mmol)溶解于 4 M 盐酸-二氧六环(10mL)中, 所得混合液室温搅拌 30min, 浓缩除去酸溶液, 得到白色固体(±)-(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-(甲基-*d*₃)哌啶-3-羧酸甲酯·盐酸盐(475mg, 收率 100%)。LCMS (m/z): 211.1 (M+H)。

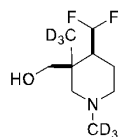
步骤 E: (±)-(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1-甲基-3-(甲基-*d*₃)哌啶-3-羧酸甲酯

- 5 室温下, 将(±)-(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-(甲基-*d*₃)哌啶-3-羧酸甲酯·盐酸盐(475mg, 1.93mmol)溶解至甲醇(10mL)中, 加入甲醛水溶液(469mg, 5.78mmol, 37wt%)。所得混合物在室温下搅拌 10min。加入氰基硼氢化钠 (157mg, 2.50 mmol), 所得混合液在室温下搅拌 1h。LCMS 监测反应结束后, 将体系浓缩干, 加入乙酸乙酯溶解粗产物, 硅藻土过滤。所得滤液经 FCC(SiO₂, MeOH/DCM=0-5%)纯化、浓缩、用无水四氢呋喃带蒸两遍后得到无色油状产物(±)-(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1-甲基-3-(甲基-*d*₃)哌啶-3-羧酸甲酯(180 mg, 收率 42%)。LCMS (m/z): 225.1 (M+H)。
- 10

步骤 F: ((±)-(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1-甲基-3-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基)甲醇

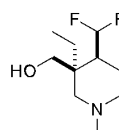
- 在冰浴条件下, 将 1 M 的 LiAlH₄-THF(0.80mL, 0.80mmol)滴加到(±)-(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1-甲基-3-(甲基-*d*₃)哌啶-3-羧酸甲酯(180mg, 0.80mmol)的无水 THF(10mL)溶液中。所得混合液在 0°C 搅拌 15min。LCMS 监测反应结束后, 加入十水合硫酸钠淬灭反应, 直到没有气泡产生。加入约 5 g 无水硫酸钠干燥。硅藻土过滤, 滤饼用无水四氢呋喃洗涤 3 次。收集滤液, 浓缩干得到无色晶状固体产物((±)-(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1-甲基-3-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基)甲醇(150mg, 收率 95%)。LCMS (m/z): 197.1 (M+H)。
- 15

参照上述中间体 **a16-5** 合成方案制备下列中间体:

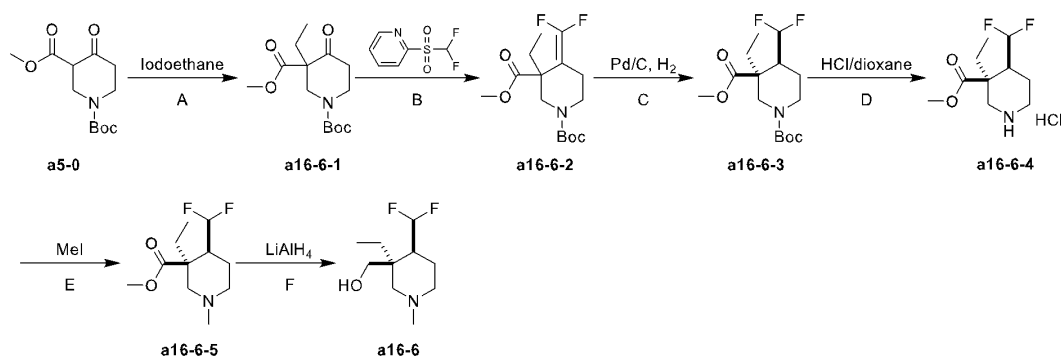


a16-5 ((±)-(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1-(甲基-*d*₃)-3-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基)甲醇

20 中间体 **a16-6**



a16-6 ((±)-(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基哌啶-3-基)甲醇



步骤 A: 3-乙基-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯

在室温下, 向化合物 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯(10.0g, 38.9mmol)和碳酸铯(15.2g, 46.6mmol)的乙腈(100mL)溶液中, 加入碘乙烷(9.1g, 58.3mmol), 体系加热至 45°C 搅拌
5 反应过夜。LCMS 监测反应结束后, 反应液经硅藻土过滤, 滤液浓缩干, 所得粗产品经过
FCC(SiO₂, EA/PE=0-20%)纯化得无色油状产物 3-乙基-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯
(7.0g, 收率 63%)。LCMS(m/z): 230.0(M-56+H)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.52 –
4.29 (m, 1H), 4.04 – 3.89 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.53 – 3.37 (m, 1H), 3.37 – 3.18 (m, 1H), 2.76 – 2.57
(m, 1H), 2.57 – 2.40 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 1H), 1.75 – 1.62 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.93 (t, *J* = 7.5
10 Hz, 3H)。

步骤 B: 4-(二氟亚甲基)-3-乙基哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯

在室温下, 将 3-乙基-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯(7.0g, 24.5mmol)和 2-((二氟甲
基)磺酰基)吡啶(7.11g, 36.8mmol)溶解到无水 DMF(70mL)中, 氮气置换三次。在干冰乙醇条件
下, 把所得反应液降至-60°C, 滴加 1M 叔丁醇钾-四氢呋喃溶液(49.1mL, 49.1mmol)。所得混
15 合液在-60°C 下搅拌 1h, 再缓慢升至室温搅拌过夜。LCMS 监测反应结束后, 用饱和的氯化
铵水溶液(150mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(200mL×4)萃取。合并有机层用 LiCl 水溶液 (100mL,
4wt%) 洗涤 2 次, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干。所得粗品经 FCC (SiO₂,
EA/PE=0-50%)纯化得到无色油状产物 4-(二氟亚甲基)-3-乙基哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯
(3.5g, 收率 45%) LCMS (m/z): 264.0 (M-56+H)。

20 步骤 C: (±)-(3*S*,4*S*)-4-二氟甲基-3-乙基哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯

室温条件下, 将 4-(二氟亚甲基)-3-乙基哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯(3.50g, 11.0mmol)
溶解到甲醇(50mL)中, 用氮气吹扫瓶口。加入湿钯碳 (5.0g, 2.35mmol, 10wt%), 用氢气置换
三次。在 15 Psi 的氢气氛围下 30°C 搅拌 2 h。LCMS 监测反应结束后, 反应液用硅藻土过滤,
收集滤液, 浓缩干。所得粗品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-10%)纯化得到无色油状产物(±)-(3*S*,4*S*)-
25 4-二氟甲基-3-乙基哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯(3.50g, 收率 99%) LCMS (m/z): 266.0 (M-
56+H)。

步骤 D: (±)-(3*S*,4*S*)-4-二氟甲基-3-乙基哌啶-3-羧酸甲酯·盐酸盐

室温条件下, 将 $(\pm)$ -(3*S*,4*S*)-4-二氟甲基-3-乙基哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯(3.50g, 10.9mmol)溶解于 4 M 盐酸-二氧六环(50mL)中, 所得混合液室温搅拌 1h, 浓缩除去酸溶液, 得到白色固体 $(\pm)$ -(3*S*,4*S*)-4-二氟甲基-3-乙基哌啶-3-羧酸甲酯·盐酸盐(2.81g, 收率 100%)。LCMS (m/z): 222.1 (M+H)。

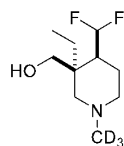
5 步骤 E: $(\pm)$ -(3*S*,4*S*)-4-二氟甲基-3-乙基-1-甲基哌啶-3-羧酸甲酯

在室温下, 向化合物 $(\pm)$ -(3*S*,4*S*)-4-二氟甲基-3-乙基哌啶-3-羧酸甲酯·盐酸盐(500mg, 1.94mmol)和碳酸钾(804mg, 5.82mmol)的乙腈(5mL)溶液中, 加入碘甲烷(413mg, 2.91mmol), 体系加热到 50°C 搅拌反应 3h。LCMS 监测反应结束后, 反应液经硅藻土过滤, 滤液浓缩干, 所得粗产品经过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-50%)纯化, 得无色油状产 $(\pm)$ -(3*S*,4*S*)-4-二氟甲基-3-乙基-1-甲基哌啶-3-羧酸甲酯(150mg, 收率 33%)。LCMS(m/z): 236.1(M+H)。

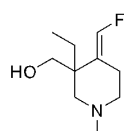
步骤 F: $((\pm))$ -(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基哌啶-3-基)甲醇

在冰浴条件下, 将 1 M 的 LiAlH₄-THF(0.64mL, 0.64mmol)滴加到 $(\pm)$ -(3*S*,4*S*)-4-二氟甲基-3-乙基-1-甲基哌啶-3-羧酸甲酯(150mg, 0.638mmol)的无水 THF(2mL)溶液中。所得混合液在 0°C 搅拌 30min。LCMS 监测反应结束后, 加入十水合硫酸钠淬灭反应至没有气泡产生。加入无水硫酸钠干燥。硅藻土过滤, 滤饼用无水四氢呋喃洗涤 3 次。收集滤液, 浓缩干得到无色油状产物 $((\pm))$ -(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基哌啶-3-基)甲醇(90mg, 收率 68%)。LCMS (m/z): 208.1 (M+H)。

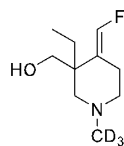
参照上述合成方案制备下列中间体:



a16-6-D3 $((\pm)$ -(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基)甲醇

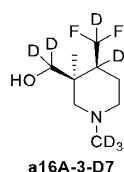


a11-5 (*E*)-(3-乙基-4-(氟亚甲基)-1-甲基哌啶-3-基)甲醇

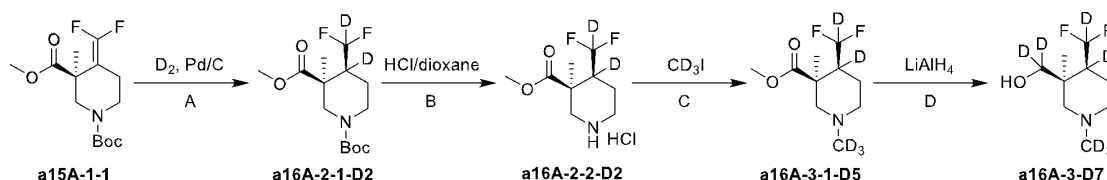


a11-5-D3 (*E*)-(3-乙基-4-(氟亚甲基)-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基)甲醇

中间体 **a16A-3-D7**



((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基-*d*)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基-4-*d*)亚甲基-*d*₂-醇



步骤 A: (3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基-*d*)-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯-4-*d*

5 室温条件下, 将(*S*)-4-(二氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁基酯-3-羧酸甲酯(1.20g, 3.93mmol)溶解到氘代甲醇(12mL)中, 用氮气吹扫瓶口。加入钯碳(1.25g, 1.18mmol, 10wt%), 用氘气置换三次。在 15 Psi 的氘气氛围下 30°C 搅拌 2 h。LCMS 监测反应结束后, 反应液用硅藻土过滤, 收集滤液, 浓缩干, 得到粗产品。粗产品经 FCC (SiO₂, EtOAc/PE=0-20%)纯化得到浅黄色油状产物(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基-*d*)-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯-4-*d* (936mg, 10 收率 77%)。LCMS (m/z): 254.1 (M-56+H)。

步骤 B: (3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基-*d*)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯-4-*d*•盐酸盐

室温条件下, 将(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基-*d*)-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯-3-羧酸甲酯-4-*d* (936mg, 3.03mmol)溶于 4 M 盐酸-二氧六环(10mL)中, 所得混合液室温搅拌 30min, 浓缩除去酸溶液, 得到白色固体(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基-*d*)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯-4-*d*•盐酸盐(740mg, 收率 100%)。 15 LCMS (m/z): 210.1 (M+H)。

步骤 C: (3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基-*d*)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-羧酸甲酯-4-*d*

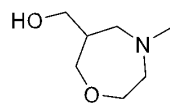
室温条件下, 先后将碳酸钾(2.08g, 15.06mmol)和氘代碘甲烷(524mg, 3.61mmol)加入到 (3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基-*d*)-3-甲基哌啶-3-羧酸甲酯-4-*d*•盐酸盐(740mg, 3.01mmol)的乙腈(10mL) 溶液中, 所得混合物在 50°C 的搅拌下 5h。LCMS 监测反应结束后, 反应液用硅藻土过滤, 20 滤饼用乙腈洗涤两遍。收集滤液, 浓缩干得到粗产品。粗产品经 FCC(SiO₂, MeOH/DCM=0-5%) 纯化得到浅黄色油状液体(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基-*d*)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-羧酸甲酯-4-*d* (410mg, 收率 60%)。LCMS (m/z): 227.1 (M+H)。

步骤 D: ((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基-*d*)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基-4-*d*)亚甲基-*d*₂-醇

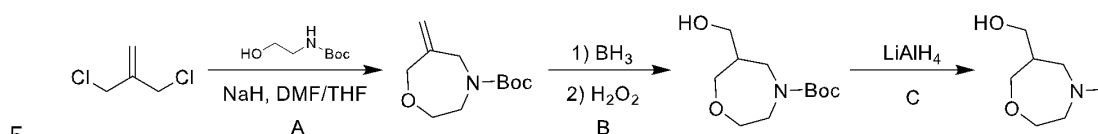
在冰浴条件下, 将 LiAlD₄ (76mg, 1.81mmol)加入到(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基-*d*)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-羧酸甲酯-4-*d* (410mg, 1.81mmol)的无水 THF(10mL)溶液中。所得混合液在 0°C 搅 25 拌 15min。LCMS 监测反应结束后, 加入十水合的硫酸钠淬灭反应, 直到没有气泡产生。加入 约 5g 无水硫酸钠干燥。硅藻土过滤, 滤饼用无水四氢呋喃洗涤 3 次。收集滤液, 浓缩干得到 无色油状产物((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基-*d*)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基-4-*d*)亚甲基-*d*₂-醇(280mg,

收率 77%)。GCMS (m/z): 200 (M^+)。

中间体 b1



(4-甲基-1,4-氧杂氮-6-基)甲醇



步骤 A: 6-亚甲基-1,4-氧杂环戊-4-羧酸叔丁酯

在 0℃ 下, 向 3-氯-2-(氯甲基)丙-1-烯(5.0g, 0.04mol)的 DMF(50 mL)溶液中加入 NaH(3.52g, 60%w/w, 0.088mol)。搅拌下, 将(2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯(6.44 g, 0.04 mol)的 THF (50 mL)溶液加入到反应体系中, 所得混合物在室温下搅拌 3h。将混合物倒入 H₂O(100mL)中并用 EA(100mL×3)萃取。有机相用饱和 NaCl 水溶液(200mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, FCC 纯化 (SiO₂, EA/PE=0-100%), 得到无色液体 6-亚甲基-1,4-氧杂环戊-4-羧酸叔丁酯(3.5g, 收率 41%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.10 – 4.91 (m, 2H), 4.20 – 4.05 (m, 4H), 3.79 – 3.67 (m, 2H), 3.56 – 3.43 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

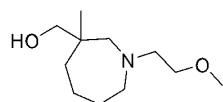
步骤 B: 6-(羟甲基)-1,4-氧杂环戊-4-羧酸叔丁酯

15 在室温下, 向 6-亚甲基-1,4-氧杂环戊-4-羧酸叔丁酯(1.0g, 4.69mmol)的 THF (10 mL)溶液中加入硼烷-四氢呋喃溶液(5.0mL, 1.0M, 5.0mmol)。室温下搅拌反应 3 小时后, 将体系用冰浴冷却, 依次加入 3M 的 NaOH 水溶液(1.6mL, 4.8mmol)和双氧水(0.7mL, ~30%w/w, 6.86mmol)。所得混合物, 升至室温搅拌反应 16 小时。TLC(R_f=0.4, EA/PE=1:1)监测反应完成, 用正戊烷 (20mL×3)萃取, 有机相用饱和 NaCl 水溶液(50mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩得无色液体 6-(羟甲基)-1,4-氧杂环戊-4-羧酸叔丁酯(粗品), 直接用于后续反应。

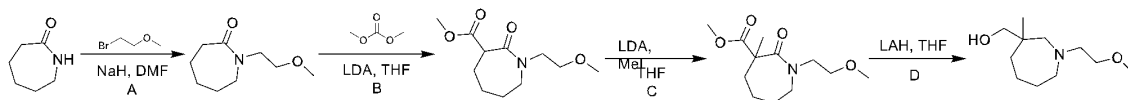
步骤 C: (4-甲基-1,4-氧杂氮-6-基)甲醇

25 在室温下, 向 6-(羟甲基)-1,4-氧杂环戊-4-羧酸叔丁酯(crude, 4.69 mmol)的 THF (5.0mL)溶液中加入 LiAlH₄-四氢呋喃(2.3mL, 3M, 6.9mmol)。所得混合物加热至 80℃ 搅拌反应 1 小时。TLC(R_f=0.2, EA/PE=2:1)监测反应完成, 体系降至室温, 加入过量十水硫酸钠至无气泡产生, 过滤除去固体。滤液减压浓缩, 得无色液体(4-甲基-1,4-氧杂氮-6-基)甲醇(600mg, 粗品), 直接用于后续反应。

中间体 b2



(1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基氮杂环庚烷-3-基)甲醇



步骤 A: 1-(2-甲氧基乙基)氮杂环庚烷-2-酮

在冰浴下, 将己内酰胺(10.0g, 88mmol)溶解到 100mL 无水 DMF 中, 然后将氢化钠(7.07g, 176mmol)慢慢加到反应体系中, 保持温度搅拌反应半小时后将 1-溴-2-甲氧基乙烷(18.4g, 132mmol)加入到反应液中。所得反应液在室温条件下继续反应 12 小时。TLC(100% EtOAc)监测反应结束后, 反应液倒入 200 mL 冰水中淬灭反应。再用乙酸乙酯萃取 3 次。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 所得的粗产品经过 FCC(SiO₂, EtOAc/PE=30-100%)纯化, 得黄色固体产物 1-(2-甲氧基乙基)氮杂环庚烷-2-酮(9.0g, 收率 59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.47 – 3.33 (m, 6H), 3.23 (s, 3H), 2.44 – 2.35 (m, 2H), 1.68 – 1.45 (m, 6H).

10 步骤 B: 1-(2-甲氧基乙基)-2-氧氮杂-3-羧酸甲酯

在 N₂ 下, 向化合物 1-(2-甲氧基乙基)氮杂环庚烷-2-酮(7.0g, 41mmol)中加入四氢呋喃(70mL)。然后在 -78℃ 条件下缓慢滴加 LDA(30.5mL, 61mmol, 2.0mol/L 的四氢呋喃溶液)。所得反应液在 -78℃ 下搅拌反应 0.5 小时后加入碳酸二甲酯(5.5g, 61mmol), 所得反应液在室温下继续搅拌 5 小时。TLC(100% EtOAc)监测反应结束后, 将反应液倒入 50mL 冰水中淬灭反应。再用乙酸乙酯萃取 3 次。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 所得的粗产品经过 FCC(SiO₂, EtOAc/PE=10-40%)纯化, 得黄色油状产物 1-(2-甲氧基乙基)-2-氧氮杂-3-羧酸甲酯(2.8g, 收率 30%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.58 – 3.45 (m, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 3H), 3.30 – 3.24 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.95 – 1.76 (m, 2H), 1.73 – 1.64 (m, 1H), 1.62 – 1.44 (m, 2H), 1.42 – 1.29 (m, 1H).

20 步骤 C: 1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-2-氧代氮杂-3-羧酸甲酯

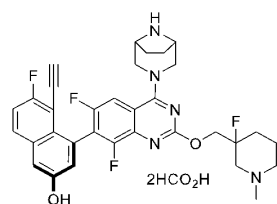
在 N₂ 下, 向化合物 1-(2-甲氧基乙基)-2-氧氮杂-3-羧酸甲酯(0.5g, 2.2mmol)中加入四氢呋喃(5mL)。然后在 0℃ 条件下缓慢滴加 LDA(2.2mL, 4.4mmol, 2.0mol/L 的四氢呋喃溶液)。所得反应液在 0℃ 下搅拌反应 0.5 小时后加入碘甲烷(625mg, 4.4mmol), 所得反应液在室温下继续搅拌 3 小时。TLC(EtOAc/PE=1/1)监测反应结束后, 将反应液倒入 30 mL 冰水中淬灭反应。再用乙酸乙酯萃取 3 次。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 所得的粗产品经过 FCC(SiO₂, EtOAc/PE=20-50%)纯化, 得黄色油状产物 1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-2-氧代氮杂-3-羧酸甲酯(150mg, 收率 28%)。LCMS (m/z): 244.1 (M+H).

步骤 D: (1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基氮杂环庚烷-3-基)甲醇

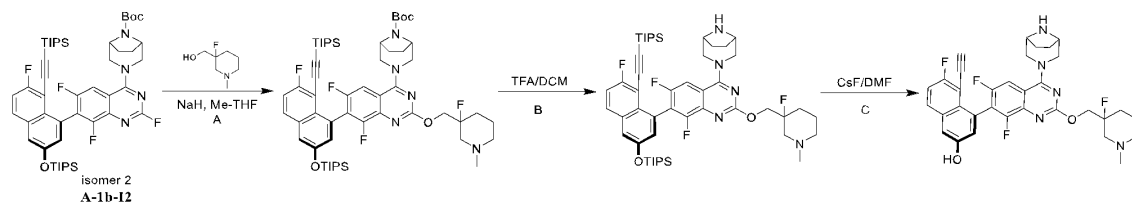
在 N₂ 下, 向化合物 1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-2-氧代氮杂-3-羧酸甲酯(150mg, 0.62mmol)中加入四氢呋喃(2mL)。然后在 0℃ 条件下缓慢滴加四氢铝锂(3.0mL, 3.08mmol, 1.0mol/L 的四氢呋喃溶液)。所得反应液在 70℃ 下搅拌反应 12 小时。LCMS 监测反应结束后, 向反应液中依次加入 1mL 水和 30mL 乙酸乙酯淬灭反应。所得反应混合物经硅藻土过滤, 滤液浓缩干, 得无色油状粗产物(1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基氮杂环庚烷-3-基)甲醇(120mg, 收率 96%)。LCMS

(m/z): 202.2 (M+H).

实施例 1



(*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(3-氟-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇·二甲酸盐



步骤 A: (*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-2-((3-氟-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在冰浴下, 将(3-氟-1-甲基哌啶-3-基)甲醇(50mg, 0.34mmol)溶解到 3mL 无水 2-甲基四氢呋喃中, 然后将氢化钠(13mg, 0.34mmol)慢慢加到反应体系中, 保持温度搅拌反应半小时后将(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(2,6,8-三氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(150mg, 0.17mmol)加入到反应液中。所得反应液在室温条件下继续反应 3 小时。LCMS 监测反应结束后, 将反应液倒入 30 mL 冰水中淬灭反应。再用乙酸乙酯萃取 3 次。有机相合并, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩至干, 得黄色固体粗产物 (*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-2-((3-氟-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(200mg)。LCMS (m/z): 1018.5 (M+H).

步骤 B: (*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟-2-((3-氟-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹啉

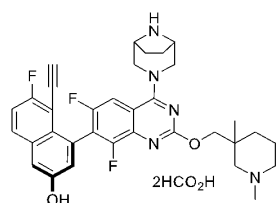
在室温下, 向化合物 (*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-2-((3-氟-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(200mg)中加入二氯甲烷(2mL)和三氟乙酸(1mL)。所得反应液在室温下搅拌反应 2 小时。LCMS 监测反应结束后, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 30 mL。再用乙酸乙酯萃取 3 次。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩至干, 得黄色固体粗产品(*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟-2-((3-氟-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-

1-基)喹唑啉(190mg)。LCMS (m/z): 918.5 (M+H).

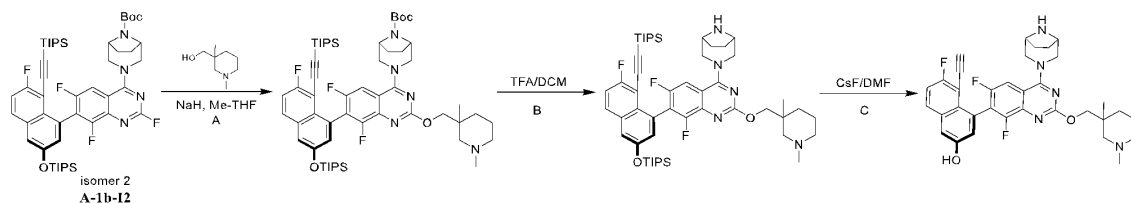
步骤 C: (*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(3-氟-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇•二甲酸盐

在室温下, 向化合物(*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟-2-((3-氟-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹唑啉(190mg)中加入 DMF(2 mL)和氟化铯(314mg, 2.0mmol)。所得反应液在 50℃ 下搅拌反应 12 小时。LCMS 监测反应结束后, 反应液经 Pre-HPLC(C18, CAN/(0.1%FA/H₂O)=20-40%)纯化, 得黄色固体(*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(3-氟-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇•二甲酸盐(67.2 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 2H), 7.99 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.62 – 4.18 (m, 6H), 3.99 – 3.92 (m, 4H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 2.39 – 2.30 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.98 – 1.62 (m, 8H), 1.59 – 1.46 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73.19 – -73.84, -73.52, -110.20, -117.90 – -118.50, -124.35。LCMS (m/z): 606.3 (M+H)。

实施例 2



(*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇•二甲酸盐



步骤 A: (*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(2-((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在冰浴下, 将(3-氟-1-甲基哌啶-3-基)甲醇(50mg, 0.34mmol)溶解到 3mL 无水四氢呋喃中, 然后将氢化钠(14mg, 0.34mmol)慢慢加到反应体系中, 保持温度搅拌反应半小时后将 (*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(2,6,8-三氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(150mg, 0.17mmol)加入到反应液中。所得反应液在室温条件下继续反应 2 小时。LCMS 监测反应结束后, 反应液倒入 30mL 冰

水中淬灭反应。再用乙酸乙酯萃取 3 次。有机相合并后，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩干，得黄色固体粗产物(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(2-((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(130mg)。LCMS (*m/z*): 1014.5 (*M*+*H*).

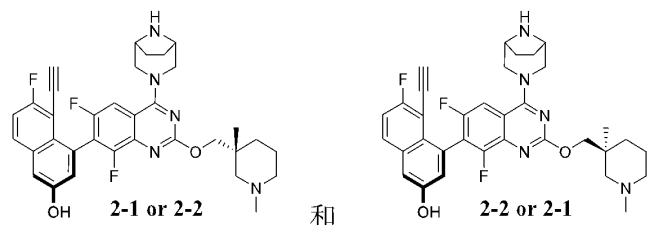
- 5 **步骤 B:** (*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹唑啉

在室温下，向化合物(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(2-((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(130mg)中加入二氯甲烷(1mL)和三氟乙酸(1mL)。所得反应液在室
10 温下搅拌反应 1 小时。LCMS 监测反应结束后，向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 20mL。再用乙酸乙酯萃取 3 次。有机相合并后，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩干，得黄色固体粗产品(*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹唑啉(120mg)。LCMS (*m/z*): 914.5 (*M*+*H*).

- 15 **步骤 C:** (*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇

在室温下，向化合物(*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹唑啉(120mg)中加入 DMF(2mL)和氟化铯(199mg, 1.3mmol)。所得反应液在 50℃ 下搅
20 拌反应 2 小时。LCMS 监测反应结束后，反应液经 Pre-HPLC(C18, CAN/(0.1%FA/H₂O)=15-45%)纯化，得黄色固体产品(*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇·二甲酸盐(30mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (s, 2H), 7.98 (dd, 1H), 7.55 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.32 – 4.23 (m, 4H), 4.14 – 4.10 (m, 1H), 3.99 – 3.97 (m, 1H),
25 3.74 – 3.68 (m, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 2H), 2.40 – 1.96 (m, 7H), 1.91 – 1.41 (m, 8H), 1.02 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73.45, -110.26, -110.27, -110.29, -118.68 – -118.98, -124.40 – -124.70. LCMS (*m/z*): 602.3 (*M*+*H*).

实施例 2-1 及 2-2

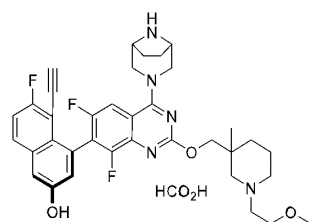


- 30 将化合物(*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(实施例 2, 50mg)经手性 HPLC(BRIX-2860)

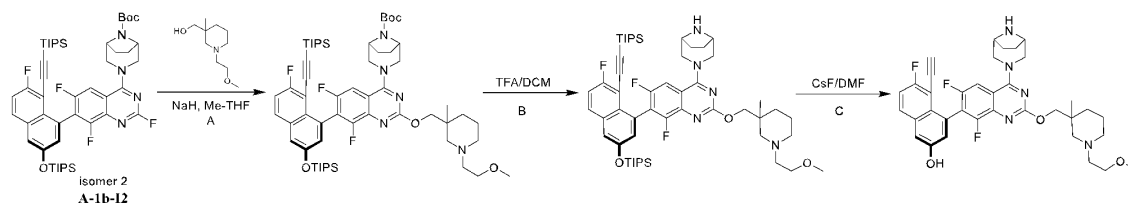
拆分(分离柱: DAICEL CHIRALPAK®IG, 250*25mm, 10μm; 流动相: 正己烷/(EtOH/DCM=7/3)=75/25; 流速: 40mL/min), 得到首先洗脱出来的异构体 1 为实施例 2-1(20mg, 相对保留时间较小)。手性分析方法-2, $R_t=2.319\text{min}$ 。LCMS(m/z): 602.3 ($M+H$)。随后洗脱出来的异构体 2 为实施例 2-2(15 mg, 相对保留时间较大)。手性分析方法-2, $R_t=4.176\text{min}$ 。

5 LCMS(m/z): 602.3 ($M+H$)。

实施例 3



(*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇·甲酸盐



10

步骤 A: (*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

15

在冰浴下, 将(1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲醇(47mg, 0.25mmol)溶解到 3mL 无水四氢呋喃中, 然后将氢化钠(13mg, 0.34mmol)慢慢加到反应体系中, 保持温度搅拌反应半小时后将(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(2,6,8-三氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(150mg, 0.17mmol)加入到反应液中。所得反应液在室温条件下继续反应 2 小时。LCMS 监测反应结束后, 反应液倒入 30 mL 冰水中淬灭反应。再用乙酸乙酯萃取 3 次。有机相合并后, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 得黄色固体粗产物(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(100mg)。LCMS (m/z): 1058.5 ($M+H$)。

20

25

步骤 B: (*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基-3-基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉

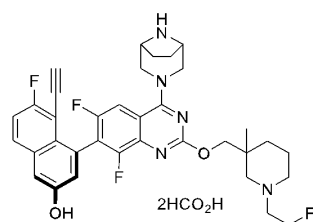
在室温下, 向化合物(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-

((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(100mg)中加入二氯甲烷(1mL)和三氟乙酸(1mL)。所得反应液在室温下搅拌反应 1 小时。LCMS 监测反应结束后,向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 30mL。再用乙酸乙酯萃取 3 次。有机相合并后,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩干,得黄色固体粗产品(*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基-3-基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉(110mg)。LCMS (*m/z*): 958.5 (*M*+*H*)。5

步骤 C: (*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟-2-((1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶)-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇•甲酸盐

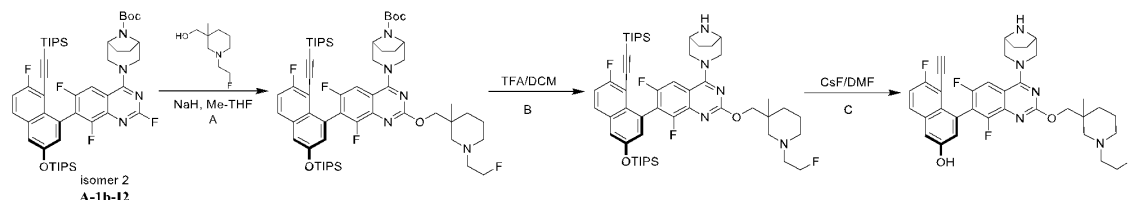
在室温下,向化合物(*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基-3-基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉(110mg)中加入 DMF(2 mL)和氟化铯(174mg, 1.1mmol)。所得反应液在 50 °C 下搅拌反应 2 小时。LCMS 监测反应结束后,反应液经 Pre-HPLC(C18, CAN/(0.1%FA/H₂O)=15-40%)纯化,得黄色固体产品(*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟-2-((1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶)-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇•甲酸盐(20mg)。1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.30 – 4.25 (m, 3H), 4.17 – 4.13 (m, 2H), 4.00 – 3.96 (m, 2H), 3.89 – 3.82 (m, 2H), 3.63 – 3.52 (m, 2H), 3.39 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.22 – 3.15 (m, 3H), 2.44 – 2.38 (m, 3H), 2.30 – 2.08 (m, 2H), 1.95 – 1.71 (m, 4H), 1.60 – 1.44 (m, 3H), 1.26 – 1.11 (m, 1H), 1.01 (s, 3H)。19F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73.50, -110.24, -118.55, -124.32 – -124.47。LCMS (*m/z*): 646.3 (*M*+*H*)。15 20

实施例 4



(*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇•二甲酸盐

25



步骤 A: (*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基

基)氧基)萘-1-基)-2-((1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在冰浴下, 将(1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲醇(59mg, 0.34mmol)溶解到 3mL 无水四氢呋喃中, 然后将氢化钠(13mg, 0.34mmol)慢慢加到反应体系中, 保持温度搅拌反应半小时后将
5 (R_a)-(1R,5S)-3-(2,6,8-三氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(150mg, 0.17mmol)加入到反应液中。所得反应液在室温条件下继续反应 2 小时。LCMS 监测反应结束后, 反应液倒入 30 mL 冰水中淬灭反应。再用乙酸乙酯萃取 3 次。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 得黄色固体粗产物 (R_a)-(1R,5S)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(110mg)。LCMS (m/z): 1046.7 (M+H).

步骤 B: (R_a)-4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基-3-基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉

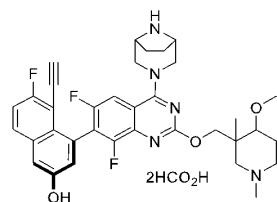
在室温下, 向化合物(R_a)-(1R,5S)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(110mg)中加入二氯甲烷(1mL)和三氟乙酸(1mL)。所得反应液在室温下搅拌反应 1 小时。LCMS 监测反应结束后, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 30 mL。再用乙酸乙酯萃取 3 次。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥,
20 过滤浓缩干, 得黄色固体粗产品(R_a)-4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基-3-基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉(100mg)。LCMS (m/z): 946.5 (M+H).

步骤 C: (R_a)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟-2-((1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶)-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇•二甲酸盐

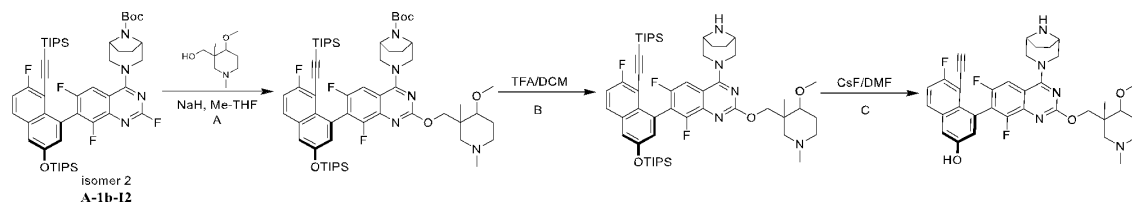
在室温下, 向化合物(R_a)-4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基-3-基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉(100mg)中加入 DMF(2mL)和氟化铯(152mg, 1.0mmol)。所得反应液在 50 °C 下搅拌反应 2 小时。LCMS 监测反应结束后, 反应液经 Pre-HPLC(C18, CAN/(0.1%FA/H₂O)=15-45%)纯化, 得黄色固体产品(R_a)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟-2-((1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶)-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇•二甲酸盐(8mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (s, 2H), 7.98 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 4H), 4.17 – 4.11 (m, 1H), 4.00 – 3.96 (m, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 2H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.45 – 2.28 (m, 3H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 1.88 – 1.69 (m, 4H), 1.59 – 1.44 (m, 3H), 1.30 – 1.18 (m, 1H), 1.03 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376
35

MHz, DMSO-*d*₆) δ -73.47, -110.27, -118.75, -124.46. LCMS (*m/z*): 634.3 (M+H).

实施例 5



(*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇·二甲酸盐



步骤 A: (*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-3-羟基-8-((三异丙基硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-2-((4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯

室温条件下, 将 NaH (27mg, 0.67mmol, 60%) 加入到(4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇 (58mg, 0.34mmol) 和 THF(3mL) 的混合溶液中, 并在室温条件下搅拌 0.5h, 然后加入(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(2,6,8-三氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-(三异丙基乙硅烷基)氧基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(200mg, 0.22mmol)继续室温搅拌过夜。检测反应结束后, 将反应液倒入 NH₄Cl (20mL) 中, 加入 EA(30mL×3)萃取, 收集的有机相用饱和 NaCl (20mL) 洗涤, 有机液浓缩后, 得到(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-3-羟基-8-((三异丙基硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-2-((4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(190mg), 为黄色固体。LCMS (*m/z*): 888.5 (M+H)。

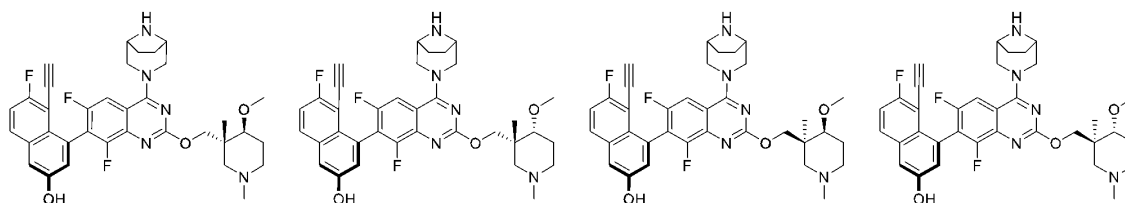
步骤 B: (*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟-2-((4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氟-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-2-醇

室温条件下, 将 CF₃COOH (15 mL) 加入到(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-3-羟基-8-((三异丙基硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-2-((4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(190mg)并搅拌 1 小时, 浓缩除去酸液, 加入 EA(30mL) 稀释, 饱和 NaHCO₃ 溶液(20mL)调节 pH 到 8 左右, 加入水(30mL), EA(30mL×2)萃取。收集有机相并用饱和食盐水洗涤, 得(*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟-2-((4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氟-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-2-醇(160mg)的黄色固体。

步骤 C: (*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟-2-((4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇

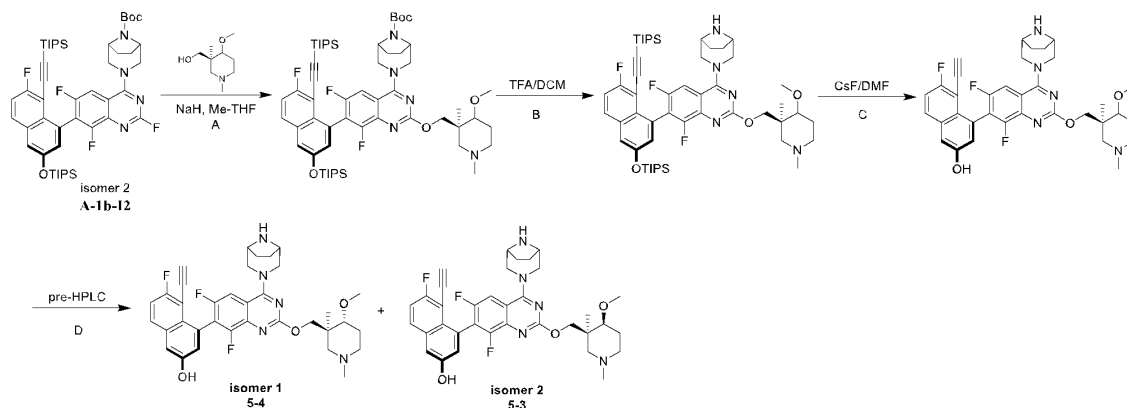
将(Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-双氟-2-((4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氟-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-2-醇(160mg), CsF(308mg, 2.03mmol)加入到 DMF (3mL) 升温至 50°C 搅拌 1 h。检测反应结束后, 粗产品经过 Pre-HPLC 制备得到黄色固体(Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-双氟-2-((4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇•二甲酸盐(70mg)。LCMS (m/z): 632.4 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 2H), 7.99 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 10.3, 1.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.47 – 4.08 (m, 4H), 3.99 (dd, *J* = 4.2, 1.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.56 (dd, *J* = 28.4, 12.7 Hz, 2H), 3.33 – 3.18 (m, 3H), 3.14 – 2.94 (m, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.25 – 2.02 (m, 4H), 1.98 – 1.70 (m, 6H), 1.59 (s, 1H), 1.16 – 0.97 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110.25, -118.73, -124.44。

实施例 5-1、5-2、5-3 及 5-4



实施例 5-1、5-2、5-3 及 5-4 由实施例 5 经手性柱拆分得到。

实施例 5-4 及实施例 5-3 的合成还可以根据下述方案获得。



步骤 A: (Ra)-(1R,5S)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(((3S)-4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯

室温条件下, 将 NaH (27mg, 673 umol, 60%) 加入到(3S)-(4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(中间体 a5A-1, 43 mg, 247 umol)和 THF(3 mL)的混合溶液中, 并在室温条件下搅拌 0.5 h, 然后加入(Ra)-(1R,5S)-3-(2,6,8-三氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(中间体 A-1b-12, 200mg, 0.224 mmol), 所得混合物室温搅拌过夜。LCMS 监测反应结束后, 将反应液倒入饱和

NH₄Cl 水溶液(30mL)中, 加入 EA(30 mL×3)萃取, 收集的有机相用饱和 NaCl 水溶液 (20mL) 洗涤, 有机液浓缩后得到黄色固体(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(((3*S*)-4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(200mg, 收率 85%)。

- 5 **步骤 B:** (*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(((3*S*)-4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉

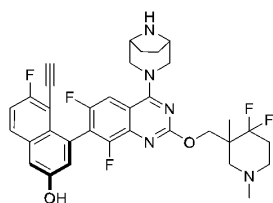
室温条件下, 将三氟乙酸(10 mL)加入到(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(((3*S*)-4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(200mg, 0.191mmol), 所得混合物室温搅拌 1h, 减压浓缩除去酸液, 加入 EA(30 mL)稀释, 加入饱和 NaHCO₃ 水溶液(20mL)调节 pH 到 8 左右, 加入水(30mL)。所得混合物用 EA(30 mL×2)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 分液后有机相浓缩得黄色固体(*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(((3*S*)-4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉(170mg, 收率 94%)。

步骤 C-D: 化合物 5-4 及 5-3 的合成

室温条件下, 将(*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(((3*S*)-4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉(170mg, 0.180 mmol)、CsF(273mg, 1.8mmol)加入到 DMF (3mL), 所得混合物升温至 50°C 搅拌 1 h。LCMS 监测反应结束, 过滤除去不溶物, 滤液经 Pre-HPLC(C18, CAN/(10mmol NH₄HCO₃/H₂O)=30-50%)分离, 得到首先洗脱出来的化合物异构体 1(保留时间较短) 为化合物 5-4, LCMS (m/z): 632.4 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.22 (brs, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.36 – 4.13 (m, 4H), 3.98 (s, 1H), 3.60 – 3.41 (m, 4H), 3.27 – 3.14 (m, 4H), 2.75 – 2.58 (m, 1H), 2.21 – 2.03 (m, 4H), 2.00 – 1.48 (m, 8H), 1.02 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110.20, -119.21, -124.67; 及随后洗脱出来的化合物异构体 2(保留时间较长), 为化合物 5-3, LCMS (m/z): 632.4 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.21 (brs, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.48 – 4.31 (m, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 3H), 3.99 (s, 1H), 3.56 – 3.37 (m, 4H), 3.30 – 3.13 (m, 4H), 3.10 – 2.96 (m, 1H), 2.21 – 2.04 (m, 4H), 2.03 – 1.34 (m, 8H), 1.08 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110.19, -119.34, -124.70。

化合物 5-1 及 5-2 的合成可参照上述方案进行。

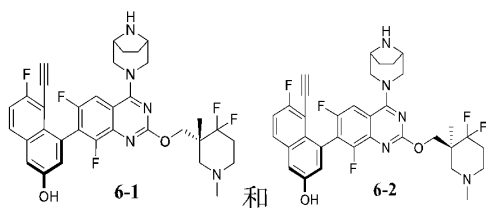
实施例 6



(*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇

实施例 6 的合成参照实施例 1 所述方案进行, 在步骤 A 中使用(4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(中间体 a6)代替(3-氟-1-甲基哌啶-3-基)甲醇(中间体 a1)。LCMS (*m/z*): 638.3 (*M*+*H*)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.55 – 4.36 (m, 2H), 4.32 – 4.17 (m, 2H), 3.98 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 3.61 – 3.41 (m, 4H), 2.50 – 2.24 (m, 4H), 2.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.13 – 1.97 (m, 2H), 1.85 – 1.57 (m, 4H), 1.18 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -105.72, -106.37, -110.21, -119.02, -124.68。

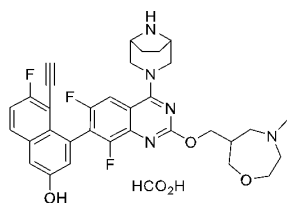
实施例 6-1 及 6-2



实施例 6-1 及 6-2 由实施例 6 经手性柱制备得到。将化合物(*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(实施例 6, 50mg)经手性 Waters SFC150 拆分(分离柱: DAICEL CHIRALPAK®IG, 250*25mm, 10μm; 流动相: CO₂/MeOH=60/40; 流速: 120g/min), 得到首先洗脱出来的异构体 1 为实施例 6-1(20mg, 相对保留时间较小)。手性分析方法 SFC-4, *R*_t=3.782min。LCMS(*m/z*): 638.3 (*M*+*H*)。随后洗脱出来的异构体 2 为实施例 6-2(20mg, 相对保留时间较大)。手性分析方法 SFC-4, *R*_t=5.653min。LCMS(*m/z*): 638.3 (*M*+*H*)。

实施例 6-2 的合成还可以参照实施例 1 所述方案进行, 在步骤 A 中使用(*S*)-(4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(中间体 a6A-1)代替(3-氟-1-甲基哌啶-3-基)甲醇(中间体 a1)。LCMS (*m/z*): 638.3 (*M*+*H*)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.23 (brs, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 10.4, 1.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.49 – 4.34 (m, 2H), 4.31 – 4.17 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.60 – 3.39 (m, 4H), 2.69 – 2.54 (m, 1H), 2.47 – 2.24 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.13 – 1.98 (m, 2H), 1.84 – 1.59 (m, 4H), 1.18 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -105.69, -106.37, -110.19, -119.04, -124.69。

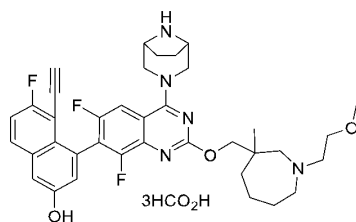
实施例 7



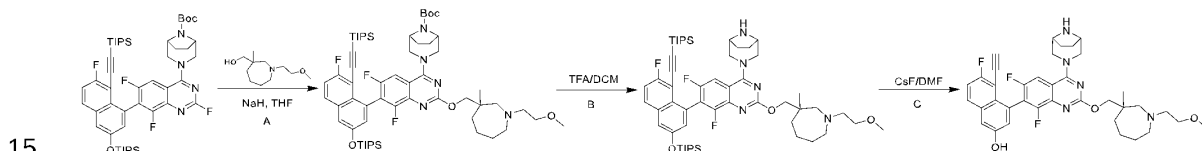
4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-((4-甲基-1,4-恶唑烷-6-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇·甲酸盐

5 实施例 7 的合成参照实施例 1 所述方案进行, 在步骤 A 中使用(4-甲基-1,4-氧杂氮-6-基)甲醇(中间体 b1)代替(3-氟-1-甲基哌啶-3-基)甲醇(中间体 a1); 并使用中间体 A-1b-I 代替中间体 A-1b-I2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (s, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 2H), 4.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.97 – 3.95 (m, 1H), 3.91 – 3.74 (m, 8H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 2.54 – 2.51 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.89 – 1.74 (m, 4H). LCMS(*m/z*): 604.0(*M*+H).

实施例 8



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-((1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基氮杂环庚烷-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇·三甲酸盐



步骤 A: (1R,5S)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基氮杂环庚烷-3-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

20 在冰浴下, 将(1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基氮杂环庚烷-3-基)甲醇(100mg, 0.5mmol)溶解到 3 mL 无水四氢呋喃中, 然后将氢氧化钠(25mg, 0.67mmol)慢慢加到反应体系中, 保持温度搅拌反应半小时后将(1R,5S)-3-(2,6,8-三氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(A-1b-I)(150mg, 0.17mmol)加入到反应液中。所得反应液在室温条件下继续反应 3 小时。LCMS 监测反应结束后, 反应液倒入 30mL 冰水中淬灭反应。再用乙酸乙酯萃取 3 次。有机相合并后, 饱和食盐

水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 所得的粗产品经过制备硅胶板(EtOAc/PE=50%)纯化, 得黄色固体产物(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基氮杂环庚烷-3-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(130mg, 收率 72%)。LCMS (*m/z*): 1072.5 (*M*+*H*).

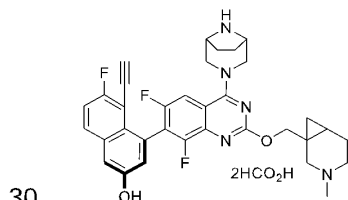
- 5 **步骤 B:** 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基-3-基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基氮杂-3-基)甲氧基)喹啉

在室温下, 向化合物(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基氮杂环庚烷-3-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(130mg, 0.15mmol)中加入二氯甲烷(1mL)和三氟乙酸(1mL)。所得反应液在室温下搅拌反应 1 小时。LCMS 监测反应结束后, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 20mL。再用乙酸乙酯萃取 3 次。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 得黄色固体粗产品 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基-3-基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基氮杂-3-基)甲氧基)喹啉(100mg)。LCMS (*m/z*): 972.5 (*M*+*H*).

步骤 C: 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基-3-基)-6,8-二氟-2-((1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基吡啶)-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇•三甲酸盐

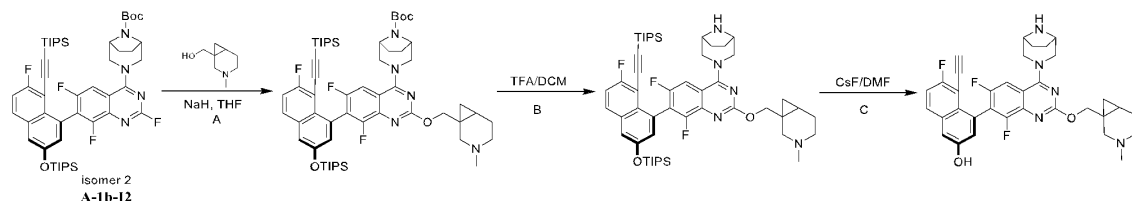
在室温下, 向化合物 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基-3-基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基氮杂-3-基)甲氧基)喹啉(100mg)中加入 DMF(2mL)和氟化铯(156mg, 1.0mmol)。所得反应液在 50°C 下搅拌反应 1 小时。LCMS 监测反应结束后, 反应液经 Pre-HPLC(C18, CAN/(0.1%FA/H₂O)=15-35%)纯化, 得白色固体产品 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基-3-基)-6,8-二氟-2-((1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基吡啶)-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇•三甲酸盐(40mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (s, 3H), 8.02 – 7.95 (m, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.33 – 4.22 (m, 3H), 4.18 – 4.09 (m, 2H), 4.07 – 3.99 (m, 2H), 3.96 – 3.90 (m, 2H), 3.57 – 3.53 (m, 2H), 3.12 – 3.09 (m, 3H), 2.70 – 2.63 (m, 3H), 2.61 – 2.55 (m, 2H), 2.35 – 2.27 (m, 2H), 1.82 – 1.66 (m, 4H), 1.59 – 1.32 (m, 6H), 0.93 (s, 3H). LCMS (*m/z*): 660.3 (*M*+*H*).

实施例 9



(*R_a*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基-3-基)-6,8-二氟-2-((3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-1-

基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇·二甲酸盐



步骤 A: (*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-(三异丙基乙硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-1-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-双氮杂环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在室温条件下, 将 NaH(26.9 mg, 0.673 mmol)加入到((3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-1-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(120mg, 0.13mmol)和 THF (5 mL)的混合液中, 室温搅拌 0.5h。将(1*R*,5*S*)-3-(2,6,8-三氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-(三异丙基乙硅烷基)氧基)萘-1-基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(120mg, 0.13mmol)加入到混合溶液中。室温搅拌 1h。

LCMS 检测反应结束后, 将反应液加入饱和氯化铵水溶液(50mL)中, EA(50mL×2)萃取, 饱和食盐水(70mL)洗涤, 收集有机相浓缩并进一步 FCC (SiO₂, EA:PE=0% to 80%)纯化, 得到棕色固体(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-(三异丙基乙硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-1-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-双氮杂环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(60mg, 收率 44%)。LCMS (*m/z*): 1012.5(*M*+*H*)。

步骤 B: (*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-双氟-7-(7-氟-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-3-(三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)-2-((3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-1-基)甲氧基)喹啉

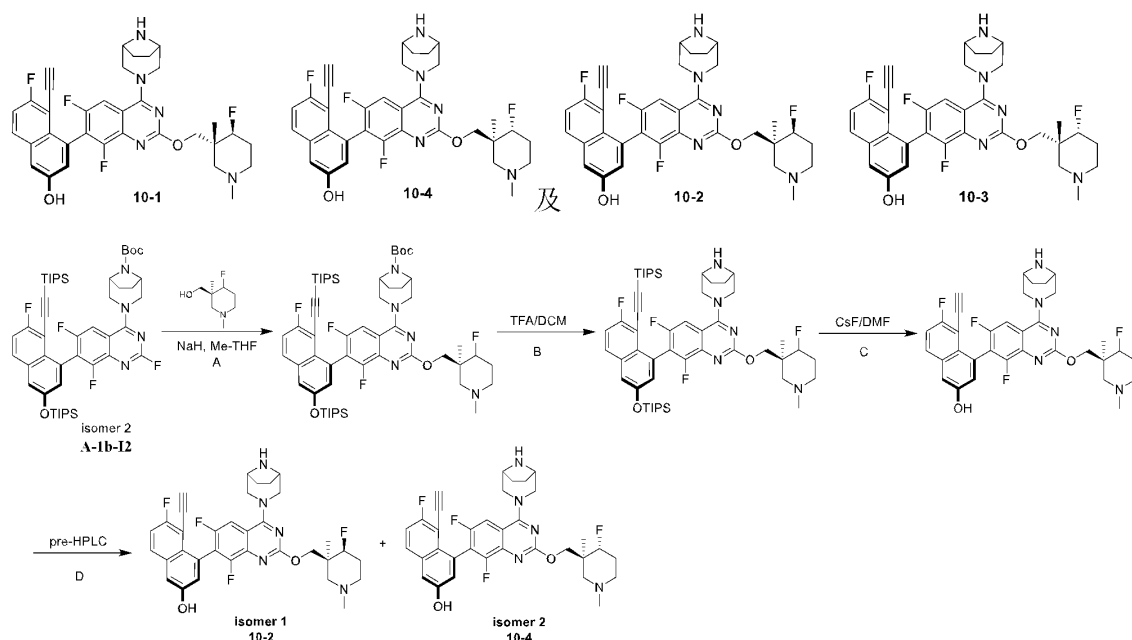
在室温条件下, 将(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-(三异丙基乙硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-((3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-1-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-双氮杂环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(60mg, 0.059mmol)和 DCM/TFA(V/V=1:1, 2mL) 的混合液, 在室温条件下搅拌 1 小时。LCMS 检测反应结束后, 浓缩后加入饱和碳酸氢钠水溶液(70mL), 然后用 EA(70mL×2)萃取, 收集萃取液, 食盐水(70mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄干燥, 浓缩得到棕色固体(*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-双氟-7-(7-氟-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-3-(三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)-2-((3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-1-基)甲氧基)喹啉(60mg, 粗品)。LCMS (*m/z*): 912.5(*M*+*H*)。

步骤 C: (*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-((3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-1-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇·二甲酸盐

在室温条件下, 将 CsF(50mg, 0.33mmol)加入到 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-双氟-7-(7-氟-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-3-(三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)-2-((3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-1-基)甲氧基)喹啉(60mg)和 DMF (2mL)的混合液中。加热至 50°C 搅拌 1h。降温至室温后过滤, 得到的滤液粗产品经过 Pre-HPLC(甲酸体系)纯化, 得到白色固体(*Ra*)-

4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-((3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-1-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇·二甲酸盐(5.1mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (s, 2H), 8.03 – 7.94 (m, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 3H), 4.08 – 4.01 (m, 1H), 4.01 – 3.88 (m, 2H), 3.62 – 3.55 (m, 3H), 2.38 – 2.34 (m, 1H), 2.27 – 2.22 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.98 – 1.81 (m, 2H), 1.80 – 1.52 (m, 6H), 1.06 – 0.92 (m, 1H), 0.73 – 0.59 (m, 1H), 0.58 – 0.44 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110.27, -119.05, -124.82. LCMS (*m/z*): 600.3 (*M*+H)。

实施例 10-1/10-4 及实施例 10-2/10-3



步骤 A: (*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-2-(((3*S*)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯

室温条件下, 将 NaH (162mg, 4.04mmol, 60%) 加入到(3*S*)-(4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(中间体 **a8A-1**, 217mg, 1.35mmol) 和无水 THF(20mL)的混合溶液中, 并在室温条件下搅拌 0.5 h, 然后加入(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(2,6,8-三氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(中间体 **A-1b-12**, 1.2g, 1.35mmol), 所得混合物室温搅拌过夜。LCMS 监测反应结束后, 把反应液倒入饱和 NH₄Cl 水溶液(60mL)中, EA(50 mL×3)萃取, 合并有机相用饱和 NaCl 水溶液(40mL)洗涤, 减压浓缩得粗品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0~40%)得到黄色固体(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-2-(((3*S*)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(940mg, 收率 68%)。LCMS (*m/z*): 516.8 (*M*+H)。

步骤 B: (*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3*S*)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)喹啉

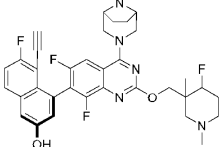
室温条件下, 将三氟乙酸(30 mL)加入到(*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3*S*)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(700 mg, 0.678mmol), 所得混合物在室温搅拌 1h, 减压浓缩除去酸液, 加入 EA(30mL)稀释, 饱和 NaHCO₃ 溶液(20mL)调节 pH~8, 加入水(30mL), EA(30mL×2)萃取。收集有机相并用饱和食盐水洗涤, 减压浓缩得黄色固体(*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3*S*)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)喹啉(600mg, 收率 95%)。LCMS (m/z): 466.8 (M/2+H)。

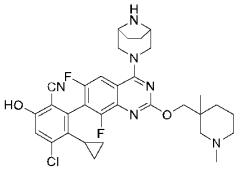
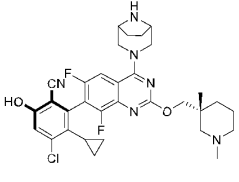
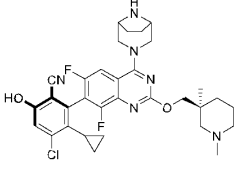
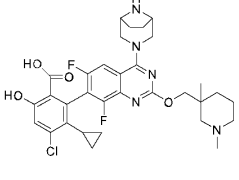
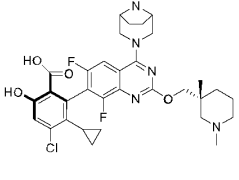
步骤 C-D: 化合物 10-2 及 10-4 的合成

室温条件下, 将(*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3*R* 或 3*S*)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)喹啉(500mg, 0.536mmol)、CsF(815 mg, 5.36 mmol)加入到 DMF (6 mL), 升温至 50°C 搅拌 1 h。LCMS 监测反应结束后, 过滤除去不溶物, 滤液经过 Pre-HPLC(C18, CAN/(10mmol NH₄HCO₃/H₂O)=35-55%)分离得到异构体 1(保留时间较短)为化合物 10-2(160mg, 收率 50%), LCMS (m/z): 620.1 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.74 – 4.45 (m, 1H), 4.38 – 4.15 (m, 4H), 3.99 (s, 1H), 3.64 – 3.40 (m, 4H), 2.44 – 2.20 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.01 – 1.59 (m, 6H), 1.14 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110.21, -119.17, -124.74, -190.42; 及异构体 2(保留时间较长)为化合物 10-4(100 mg, 收率 30%), LCMS (m/z): 620.1 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.09 – 7.93 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.74 – 4.45 (m, 1H), 4.41 – 4.13 (m, 4H), 3.99 (s, 1H), 3.59 – 3.41 (m, 4H), 2.44 – 2.20 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.97 – 1.59 (m, 6H), 1.09 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110.19, -119.09, -124.71。

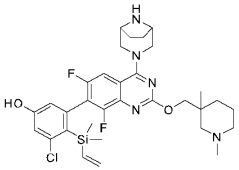
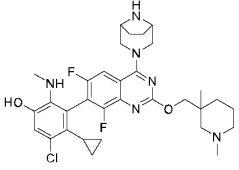
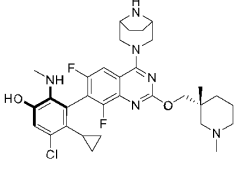
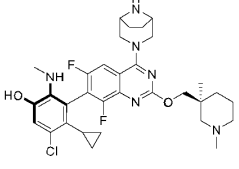
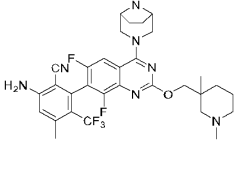
化合物 10-1 及 10-3 的合成可以参照上述方案进行。

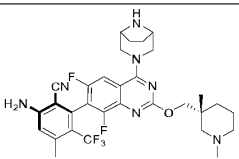
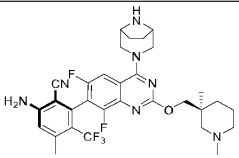
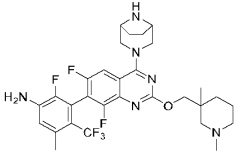
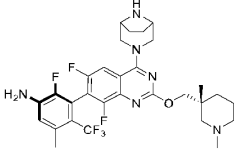
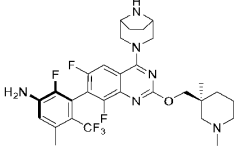
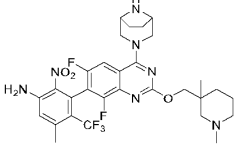
参照上述合成方法或适当变动, 本发明还合成了以下实施例:

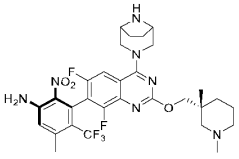
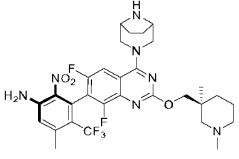
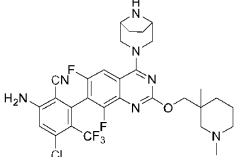
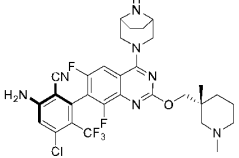
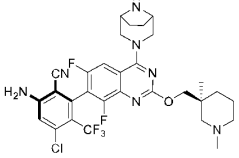
实施例	结构	名称	表征数据
10		(<i>Ra</i>)-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉	LCMS (m/z): 620.1 (M+H)。

		啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	
15		2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-4-氯-3-环丙基-6-羟基苯基	LCMS (m/z): 609.2 (M+H)。
15-1		(Sa)-2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((R)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-4-氯-3-环丙基-6-羟基苯基	LCMS (m/z): 609.2 (M+H)。
15-2		(Sa)-2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-4-氯-3-环丙基-6-羟基苯基	LCMS (m/z): 609.2 (M+H)。
16		2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-4-氯-3-环丙基-6-羟基苯甲酸	LCMS (m/z): 627.2 (M+H)。
16-1		(Sa)-2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((R)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-4-氯-3-环丙基-6-羟基苯甲酸	LCMS (m/z): 627.2 (M+H)。

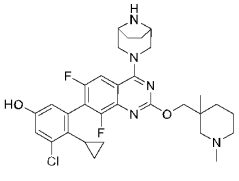
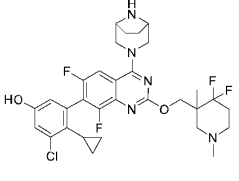
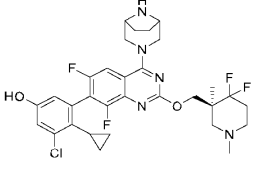
16-2		(<i>Sa</i>)-2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉啉-7-基)-4-氯-3-环丙基-6-羟基苯甲酸	LCMS (m/z): 627.2 (M+H)。
17		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉啉-7-基)-4-氯-3-环丙基-6-羟基苯甲酰胺	LCMS (m/z): 626.3 (M+H)。
17-1		(<i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>R</i>)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉啉-7-基)-4-氯-3-环丙基-6-羟基苯甲酰胺	LCMS (m/z): 626.3 (M+H)。
17-2		(<i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉啉-7-基)-4-氯-3-环丙基-6-羟基苯甲酰胺	LCMS (m/z): 626.3 (M+H)。
18		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉啉-7-基)-4-氯-3-环丙基-6-羟基苯甲酰胺	LCMS (m/z): 627.3 (M+H)。
19		3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉啉-7-	LCMS (m/z): 680.2 (M+H)。

		基)-5-氯-4-(2-(甲基硒基)丙-2-基)苯酚	
20		3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-氯-4-(二甲基(乙烯基)甲硅烷基)苯酚	LCMS (m/z): 628.3 (M+H)。
21		3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-氯-4-环丙基-2-(甲基氨基)苯酚	LCMS (m/z): 613.3 (M+H)。
21-1		(Sa)-3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((R)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-氯-4-环丙基-2-(甲基氨基)苯酚	LCMS (m/z): 613.3 (M+H)。
21-2		(Sa)-3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-氯-4-环丙基-2-(甲基氨基)苯酚	LCMS (m/z): 613.3 (M+H)。
22		2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 616.3 (M+H)。

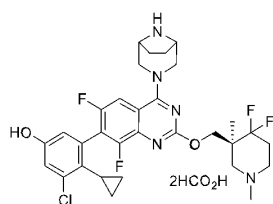
22-1		(<i>Ra</i>)-2-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>R</i>)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基))-6,8-二氟喹啉啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄胺	LCMS (<i>m/z</i>): 616.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
22-2		(<i>Ra</i>)-2-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基))-6,8-二氟喹啉啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄胺	LCMS (<i>m/z</i>): 616.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
23		3-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基))-6,8-二氟喹啉啉-7-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苄胺	LCMS (<i>m/z</i>): 609.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
23-1		(<i>Sa</i>)-3-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>R</i>)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基))-6,8-二氟喹啉啉-7-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苄胺	LCMS (<i>m/z</i>): 609.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
23-2		(<i>Sa</i>)-3-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基))-6,8-二氟喹啉啉-7-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苄胺	LCMS (<i>m/z</i>): 609.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
24		3-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基))-6,8-二氟喹啉啉-7-	LCMS (<i>m/z</i>): 636.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

		基)-5-甲基-2-硝基-4-(三氟甲基)苯胺	
24-1		(<i>Sa</i>)-3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>R</i>)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-甲基-2-硝基-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 636.3 (M+H)。
24-2		(<i>Sa</i>)-3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-甲基-2-硝基-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 636.3 (M+H)。
25		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 636.2 (M+H)。
25-1		(<i>Ra</i>)-2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>R</i>)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 636.3 (M+H)。
25-2		(<i>Ra</i>)-2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 636.2 (M+H)。

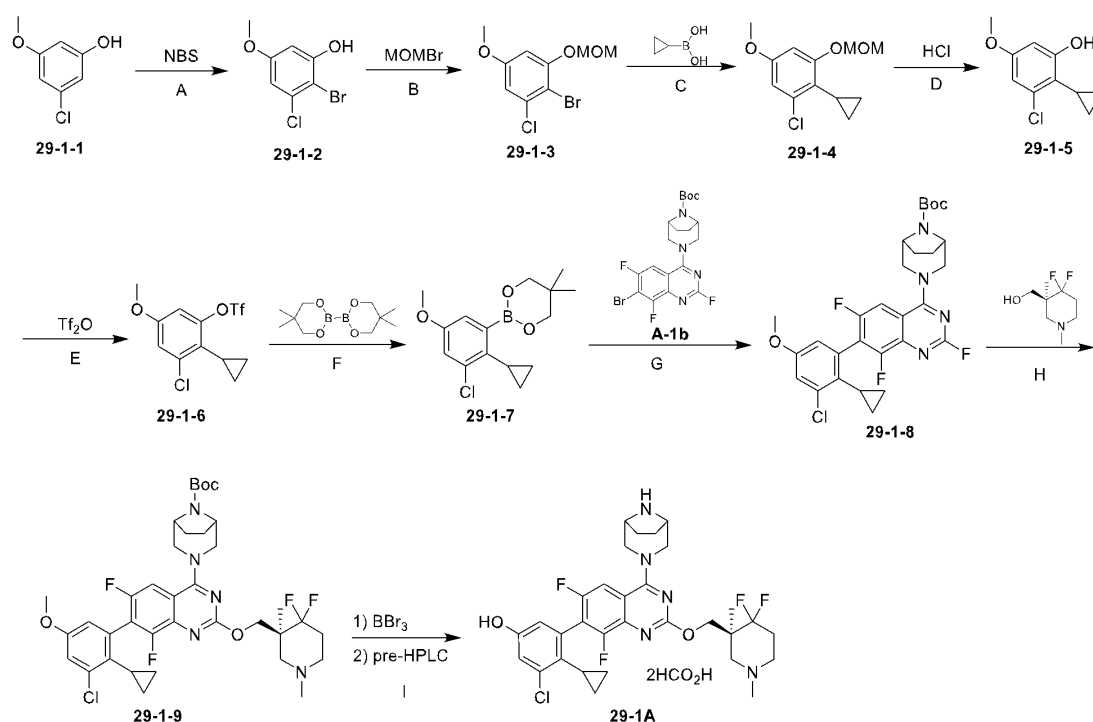
26		3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-氯-2-硝基-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 656.2 (M+H)。
26-1		(<i>Sa</i>)-3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>R</i>)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-氯-2-硝基-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 656.2 (M+H)。
26-2		(<i>Sa</i>)-3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-氯-2-硝基-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 656.2 (M+H)。
27		3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 629.2 (M+H)。
27-1		(<i>Sa</i>)-3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>R</i>)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 629.2 (M+H)。
27-2		(<i>Sa</i>)-3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉	LCMS (m/z): 629.2 (M+H)。

		啉-7-基)-5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯胺	
28		3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-((1,3-二甲基哌啶-3-基, 甲氧基)-6,8-双氟喹啉-7-基)-5-氯-4-环丙基苯酚	LCMS (m/z): 584.2 (M+H)。
29		3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-((4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-双氟喹啉-7-基)-5-氯-4-环丙基苯酚	LCMS (m/z): 620.2 (M+H)。
29-1		3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((S)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-双氟喹啉-7-基)-5-氯-4-环丙基苯酚	LCMS (m/z): 620.2 (M+H)。

实施例 29-1A



5 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((S)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-双氟喹啉-7-基)-5-氯-4-环丙基苯酚 • 二甲酸盐



步骤 A: 2-溴-3-氯-5-甲氧基苯酚

冰水浴下，在置有磁子的圆底烧瓶中加入 3-氯-5-甲氧基苯酚(14.0g, 88.3mmol)和二氯甲烷(200mL)。保持冰水浴搅拌，加入 NBS(24.0g, 132mmol)，加完后升至室温，搅拌反应过夜。

- 5 TLC 监测反应完成后，加入饱和硫化硫酸钠(100mL)并用二氯甲烷(100mL×2)萃取。有机相用饱和 NaCl 水溶液(170mL)洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-15%)纯化得到 2-溴-3-氯-5-甲氧基苯酚(7.0g, 收率 33%)。GCMS(m/z): 238。

步骤 B: 2-溴-1-氯-5-甲氧基-3-(甲氧基甲氧基)苯

- 10 冰水浴下，在置有磁子的圆底烧瓶中加入 2-溴-3-氯-5-甲氧基苯酚(9.0g, 37.9mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺(9.8g, 75.8mmol)和二氯甲烷(100mL)。保持温度，滴加溴甲基甲氧基醚(5.2g, 41.7mmol)，所得混合物搅拌反应 30min。TLC 监测反应完成后，将反应液旋干，所得粗品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-25%)纯化得到 2-溴-1-氯-5-甲氧基-3-(甲氧基甲氧基)苯(7.5g, 收率 70%)。

步骤 C: 1-氯-2-环丙基-5-甲氧基-3-(甲氧基甲氧基)苯

- 15 室温下，在置有磁子的圆底烧瓶中加入 2-溴-1-氯-5-甲氧基-3-(甲氧基甲氧基)苯(2.0g, 7.1mmol)，环丙基硼酸(920mg, 10.7mmol)，磷酸钾(4.5g, 21.3mmol)和二氧六环(20mL)。氮气置换三次，加入 Pd(dppf)Cl₂(256mg, 0.35mmol)，反应体系加热到 110℃，搅拌反应 16h。GCMS 监测反应完成后，将反应液旋干，所得粗品用 FCC(SiO₂, EA/PE=0-50%)纯化得到 1-氯-2-环丙基-5-甲氧基-3-(甲氧基甲氧基)苯(1.6g, 收率 92%)。GCMS(m/z): 242。

步骤 D: 3-氯-2-环丙基-5-甲氧基苯酚

室温搅拌下，将浓盐酸(4mL)滴加到 1-氯-2-环丙基-5-甲氧基-3-(甲氧基甲氧基)苯(1.0g,4.12mmol)的甲醇(20mL)和二氯甲烷(10mL)溶液中，所得混合物室温搅拌 6h。TLC 监测反应完成，加入饱和碳酸氢钠并用二氯甲烷(50mL×3)萃取。合并有机相用饱和 NaCl 水溶液(50mL)洗涤，无水 Na₂SO₄干燥。过滤、浓缩，得粗品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-50%)纯化得到

5 3-氯-2-环丙基-5-甲氧基苯酚(680mg, 收率 83%)。

步骤 E: 3-氯-2-环丙基-5-甲氧基苯基三氟甲磺酸酯

冰水浴搅拌下，将三氟甲磺酸酐(0.64 mL, 3.82 mmol)滴加到 3-氯-2-环丙基-5-甲氧基苯酚(680mg, 3.5mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(1.1mL, 6.9mmol)的二氯甲烷(6mL)溶液中，所得混合物继续搅拌反应 30min。LCMS 监测反应完成，将反应液旋干，得粗品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-33%)纯化得到 3-氯-2-环丙基-5-甲氧基苯基三氟甲磺酸酯(620mg, 收率 55%)。LCMS(m/z): 331.0 (M+H)。

10

步骤 F: 2-(3-氯-2-环丙基-5-甲氧基苯基)-5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼烷

室温下，在置有磁子的圆底烧瓶中加入 3-氯-2-环丙基-5-甲氧基苯基三氟甲磺酸酯(200mg, 0.60mmol), 5,5,5',5'-四甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼烷)(250mg,1.11mmol), 磷酸钾(380mg, 1.8mmol)和二氧六环(2mL)。氮气置换三次，加入 Pd(dppf)Cl₂(40mg,0.06mmol)，所得反应体系加热到 110℃，搅拌反应 16h。GCMS 监测反应完成后，将反应液旋干，所得粗品用 FCC(SiO₂, EA/PE=0-50%)纯化得到 2-(3-氯-2-环丙基-5-甲氧基苯基)-5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼烷(120mg, 收率 67%)。GCMS(m/z): 294。

15

步骤 G: (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氯-2-环丙基-5-甲氧基苯基)-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

20

室温下，在置有磁子的圆底烧瓶中加入(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(120mg, 0.254mmol), 2-(3-氯-2-环丙基-5-甲氧基苯基)-5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼烷(120mg, 0.41mmol), 磷酸钾(160mg, 0.76mmol)和二氧六环(2mL)。氮气置换三次，加入 Pd(dtbpf)Cl₂(15mg, 0.02mmol)，所得反应体系加热至 110℃，搅拌反应 30min。LCMS 监测反应完成，将反应液旋干，得粗品用 FCC(SiO₂, EA/PE=0-50%)纯化得到(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氯-2-环丙基-5-甲氧基苯基)-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(110mg, 收率 75%)。LCMS(m/z): 575.0 (M+H)。

25

步骤 H: (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氯-2-环丙基-5-甲氧基苯基)-2-(((*S*)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

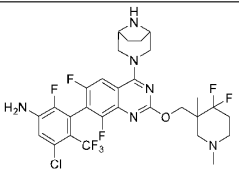
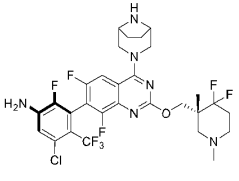
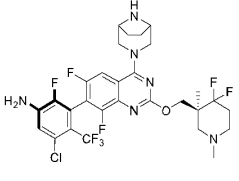
30

室温下，在置有磁子的圆底烧瓶中加入(*S*)-(4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(40mg, 0.22mmol)，氢化钠(10mg, 0.25mmol, 60%分散在矿物油中)和四氢呋喃(0.5mL)。保持温度，加入(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氯-2-环丙基-5-甲氧基苯基)-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(60mg,0.10mmol)，所得混合物搅拌反应 1h。LCMS 监测反应完成，减压浓缩，得粗品用 FCC(SiO₂, EA/PE=0-100%)纯化得到(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氯-2-环丙基-5-甲氧基苯基)-

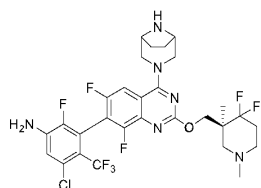
2-(((S)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(60mg, 收率 78%)。LCMS(m/z): 734.0 (M+H)。

步骤 I: 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-氯-4-环丙基苯酚·二甲酸盐

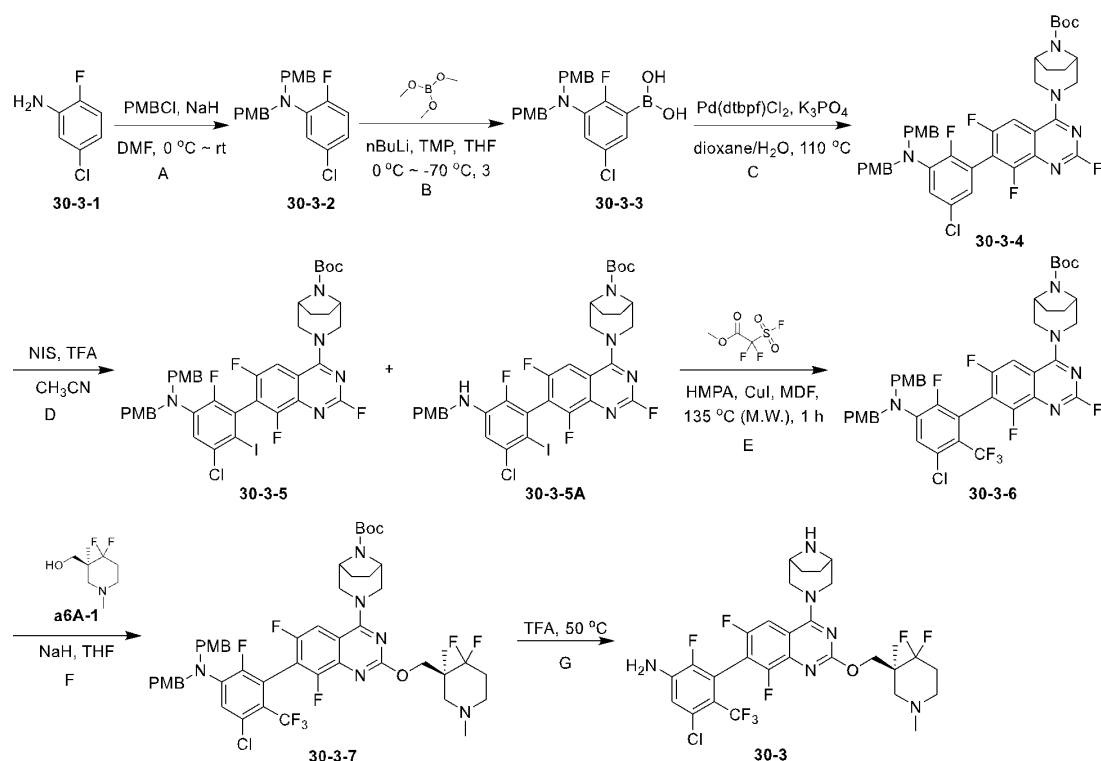
- 5 冰水浴搅拌下,将三溴化硼(200mg,0.82mmol)滴加入(1R,5S)-3-(7-(3-氯-2-环丙基-5-甲氧基苯基)-2-(((S)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(60mg, 0.08mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液中,所得混合物保持温度搅拌反应 30min。LCMS 监测反应完成,依次滴加甲醇(1mL)和饱和 NaHCO₃ 水溶液(2mL),二氯甲烷(5mL×3)萃取。合并有机相用饱和 NaCl 水溶液(5mL)洗涤,无水 Na₂SO₄ 干燥,过滤浓缩,得粗品用 prep-HPLC(C18, CAN/(0.1%FA/H₂O)=20-95%)分离纯化得到 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-氯-4-环丙基苯酚·二甲酸盐(5.8mg, 收率 11%)。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.47 (s, 2H), 7.60 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.63 – 4.57 (m, 2H), 4.55 – 4.47 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.83 – 3.67 (m, 2H), 2.83 – 2.39 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.22 – 2.08 (m, 6H), 1.80 – 1.69 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.67 – 0.55 (m, 2H), 0.26 – 0.11 (m, 2H)。LCMS(m/z): 620.0 (M+H)。

实施例	结构	名称	表征数据
30		3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-((4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 665.2 (M+H)。
30-1		(Sa)-3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((R)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 665.2 (M+H)。
30-2		(Sa)-3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 665.2 (M+H)。

实施例 30-3



3-(4-(((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((*S*)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯胺



5

步骤 A: 5-氯-2-氟-*N,N*-双(4-甲氧基苄基)苯胺

在 0°C 下, 向化合物 5-氯-2-氟苯胺(5.0g, 34.4mmol)的 DMF(50mL)溶液中依次加入钠氢(3.4g, 85.8mmol)和 PMBCl(13.5g, 85.8mmol)。反应液在室温条件下搅拌过夜。LCMS 监测反应结束后, 将反应液倒入 100 mL 冰水中淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩至干, 所得的粗产品经过 FCC(SiO₂, EtOAc/PE=0-10%) 纯化, 得棕色油状产物 5-氯-2-氟-*N,N*-双(4-甲氧基苄基)苯胺(7.8 g, 收率 59%)。LCMS (m/z): 386.1 (M+H)。

10

步骤 B: (3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氟苯基)硼酸

在 -70°C 下, 向化合物 2,2,6,6-四甲基哌啶(5.7g, 40.0mmol)的四氢呋喃(25mL)溶液中加入 2.5N 的正丁基锂-正己烷溶液(16mL, 40.0mmol), 保持温度反应 20min。将 5-氯-2-氟-*N,N*-双(4-

15

甲氧基苄基)苯胺(7.8g, 20.0mmol)的四氢呋喃溶液加入上述溶液中, 反应液在-70℃下继续搅拌 1h, 然后加入硼酸三甲酯(4.2g, 40.0mmol), 所得反应液在-70℃条件下再搅拌 1h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液倒入 80mL 饱和氯化铵水溶液中淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩至干, 所得的粗产品经过 FCC(SiO₂, EtOAc/PE=30-100%)纯化, 得黄色固体产物(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氟苄基)硼酸(2.4g, 收率 28%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.26 – 7.13 (m, 4H), 7.03 – 6.65 (m, 6H), 4.19 (s, 4H), 3.75 – 3.63 (m, 6H), 3.17 (s, 2H)。LCMS (m/z): 430.2 (M+H)。

步骤 C: (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氟苄基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在 N₂ 下, 向化合物(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氟苄基)硼酸(2.4g, 5.58mmol)的 1,4-二氧六环(20mL)和水(4mL)溶液中加入(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(2.2 g, 4.65 mmol)、磷酸钾(1.97g, 9.3mmol)和 Pd(dtbpf)Cl₂ (537mg, 0.46mmol)。所得反应液在 110℃条件下搅拌反应 2h。LCMS 监测反应结束后, 反应液经硅藻土过滤, 滤液浓缩至干, 所得粗产品经过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-15%)纯化, 得黄色固体产物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氟苄基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.9g, 收率 52%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 – 7.83 (m, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 4H), 7.13 – 7.04 (m, 2H), 6.94 – 6.81 (m, 4H), 4.48 – 4.21 (m, 8H), 3.70 – 3.52 (m, 2H), 1.84 – 1.62 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。LCMS (m/z): 778.3 (M+H)。

步骤 D: (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氟-6-碘苄基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯和(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-((4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氟-6-碘苄基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在室温下, 向化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氟苄基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.4g, 1.8mmol)和 NIS(1.62g, 7.2mmol)的乙腈(20mL)溶液中加入三氟乙酸(21mg, 0.18mmol)。所得反应液在室温下搅拌反应 2h。LCMS 监测反应结束后, 向反应液中加入水(50 mL)。乙酸乙酯萃取。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩至干, 所得粗产品经过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-20%)纯化, 得黄色固体混合产物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氟-6-碘苄基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯和(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-((4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氟-6-碘苄基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.1g)。LCMS (m/z): 904.3 & 784.2 (M+H)。

步骤 E: (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在 N₂ 下, 向化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氟-6-碘苄基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯和(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-((4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氟-6-碘苄基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

(150mg)的 DMF(3mL)溶液中加入 2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(159mg, 0.83mmol)、碘化亚铜(16mg, 0.08mmol)和六甲基磷酰三胺(89mg, 0.49mmol)。反应液在 135℃下微波反应 1h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液倒入 30mL 冰水中。乙酸乙酯萃取。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩至干, 所得的粗产品经过 pre-TLC(EtOAc/PE=1/3)纯化, 得黄色固体产物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(60mg)。LCMS (*m/z*): 846.0 (*M*+*H*).

步骤 F: (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-2-(((*S*)-4, 4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在冰浴下, 将(*S*)-(4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(26mg, 0.14mmol)溶解到无水四氢呋喃(2mL)中, 然后加入钠氢(6mg, 0.14mmol), 保持温度搅拌反应 0.5h 后, 将(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(60mg, 0.07mmol)加入到反应液中。所得反应液在室温条件下继续反应 1h。LCMS 监测反应结束后, 反应液倒入 30 mL 冰水中淬灭反应。再用乙酸乙酯萃取。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩至干, 得粗产品(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-2-(((*S*)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(50mg, 收率 70%)。LCMS (*m/z*): 885.4 (*M*+*H*).

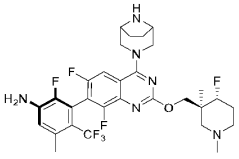
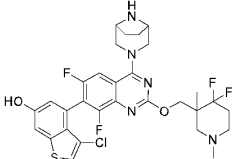
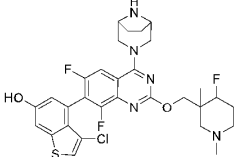
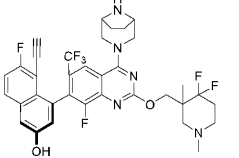
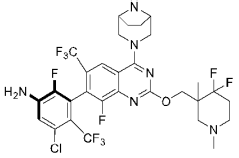
步骤 G: 3-(4-(((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((*S*)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯胺

向化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-2-(((*S*)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(50mg, 0.05mmol)中加入三氟乙酸(2mL)。所得反应液在 50℃下搅拌反应 0.5h。LCMS 监测反应结束后, 反应液经 pre-HPLC(C18, CAN/(10mmol NH₄HCO₃/H₂O)=20-50%)纯化, 得白色固体产品 3-(4-(((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((*S*)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯胺(12.8mg, 收率 38%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.73 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.54 – 4.04 (m, 6H), 3.50 – 3.25 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.13 – 2.01 (m, 2H), 1.80 – 1.54 (m, 4H), 1.17 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -54.22, -106.35, -119.89, -123.79, -133.94. LCMS (*m/z*): 665.3 (*M*+*H*).

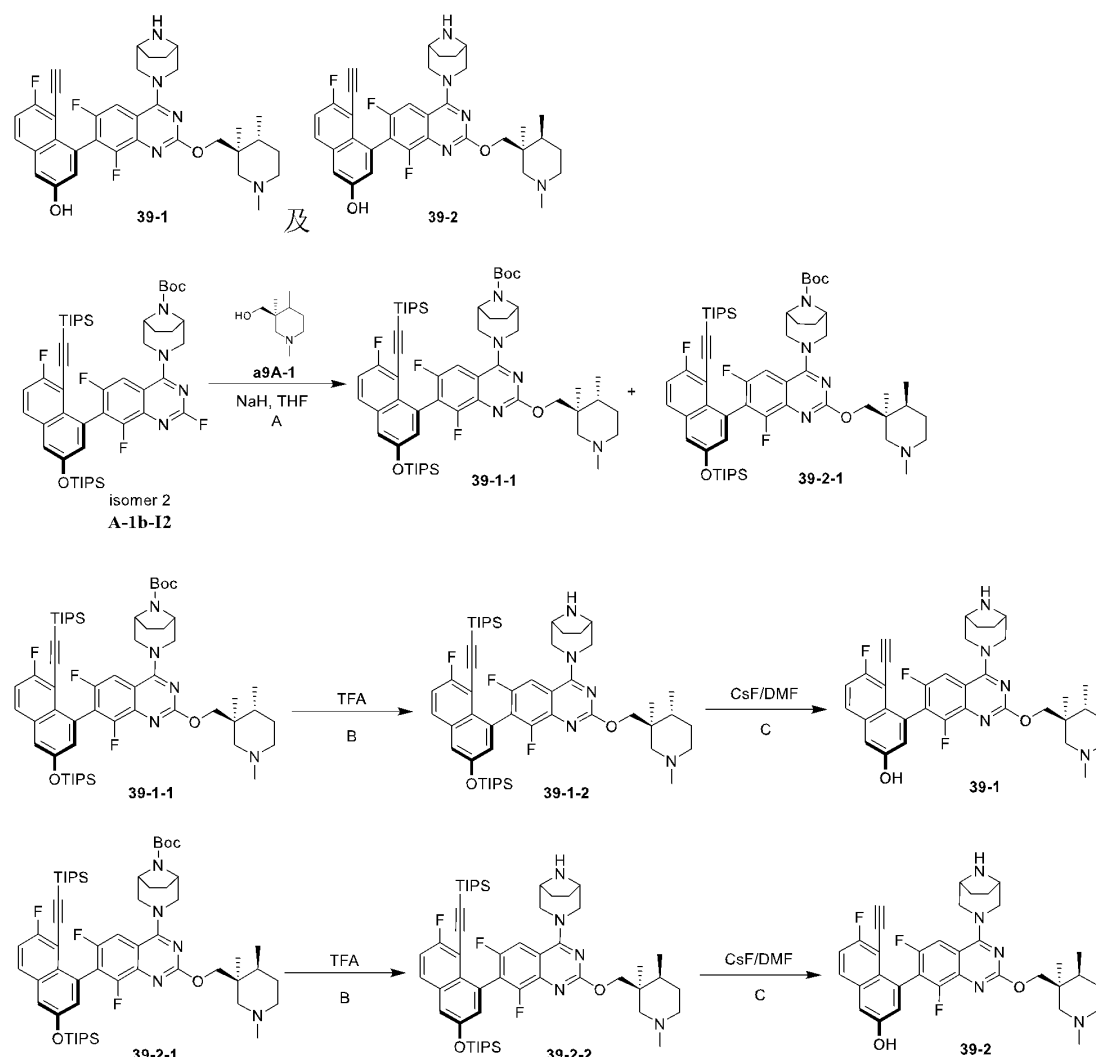
实施例	结构	名称	表征数据
31		3-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基, 甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-2-氟-5-甲基-4-	LCMS (<i>m/z</i>): 645.2 (<i>M</i> + <i>H</i>).

		(三氟甲基)苯胺	
31-1		3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((S)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基, 甲氧基)-6,8-双氟喹啉-7-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 645.3 (M+H). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.68 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.50 – 4.40 (m, 2H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 3.57 – 3.43 (m, 4H), 2.46 – 2.25 (m, 7H), 2.18 (s, 3H), 2.15 – 2.01 (m, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 4H), 1.20 – 1.11 (m, 3H).
32		3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-双氟-2-((4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-氯-4-环丙基苯酚	LCMS (m/z): 602.2 (M+H)。
33		3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-双氟-2-((4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 647.2 (M+H)。
33-1		(<i>Sa</i>) -3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3R,4S)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 647.2 (M+H)
33-2		(<i>Sa</i>) -3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3R,4R)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 647.2 (M+H)

33-3		(<i>Sa</i>) -3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 647.2 (M+H)
33-4		(<i>Sa</i>) -3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 647.2 (M+H)
34		3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟-2-((4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 627.2 (M+H)。
34-1		(<i>Sa</i>) -3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 627.2 (M+H)。
34-2		(<i>Sa</i>) -3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 627.2 (M+H)。
34-3		(<i>Sa</i>) -3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 627.2 (M+H)。

		基)喹啉-7-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺	
34-4		(<i>Sa</i>)-3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 627.2 (M+H)。
35		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-((4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-双氟喹啉-7-基)-3-氯苯并[<i>b</i>]噻吩-6-醇	LCMS (m/z): 636.2 (M+H)。
36		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-双氟-2-((4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-3-氯苯并[<i>b</i>]噻吩-6-醇	LCMS (m/z): 618.2 (M+H)。
37		(<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 688.2 (M+H)。
38		(<i>Sa</i>)-(3 <i>S</i>)-3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 715.2 (M+H)。

实施例 39-1 及实施例 39-2



步骤 A: 化合物 39-1-1 及 39-2-1 的合成

- 5 在冰浴条件下, 将 NaH(27.0mg, 0.674mmol, 60%)加入到(3*S*)-(1,3,4-三甲基哌啶-3-基)甲醇(中间体 **a9A-1**, 79.4mg, 0.505mmol)和 THF (5 mL)的混合液中, 冰浴搅拌 0.5h。将(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(2,6,8-三氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基) 喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(中间体 **A-1b-I2**, 300mg, 0.357mmol)加入到混合溶液中。所得混合物在室温搅拌 1h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液加入饱和氯化铵水溶液(50mL)中, EA(50mL×2)萃取, 饱和食盐水(30mL)洗涤, 收集有机相浓缩并进一步 FCC (SiO₂, MeOH/DCM=0~5%)纯化, 得到白色固体 **39-1-1** (90mg, 收率 26%)。LCMS (m/z): 514.9(M/2+H); 及白色固体 **39-2-1** (120mg, 收率 35%)。LCMS (m/z): 514.9(M/2+H)。
- 10

步骤 B: 化合物 39-1-2 及 39-2-2 的合成

在室温条件下, 将化合物 **39-1-1**(90mg, 0.088mmol)溶于 TFA(10mL)中, 所得混合物在室温条件下搅拌 0.5h。LCMS 监测反应结束后, 浓缩, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL), EA(50mL×2)萃取。合并有机相, 饱和食盐水(30mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩得到棕色固体化合物 **39-1-2** (60mg, 收率 74%)。LCMS (m/z): 928.6(M+H)。

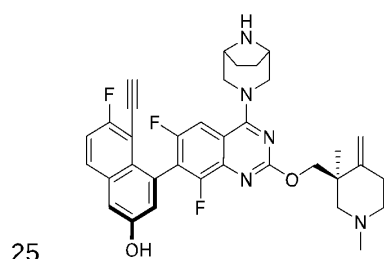
- 5 使用上述相同方法, 由化合物 **39-2-1**(120 mg, 0.129 mmol) 制备得到棕色固体化合物 **39-2-2**(71mg, 收率 66%)。LCMS (m/z): 928.6(M+H)。

步骤 C: 化合物 39-1 及 39-2 的合成

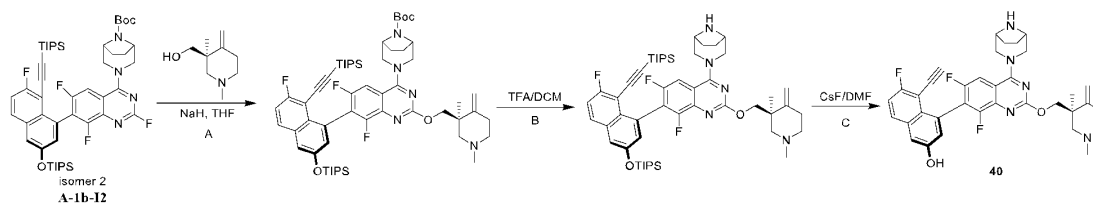
- 在室温条件下, 将 CsF(49.1mg, 0.32mmol)加入到化合物 **39-1-2** (60mg, 0.065mmol)和 DMF (2mL)的混合液中。所得混合物加热至 50°C 搅拌 1h。降温至室温后过滤, 得到的滤液粗产品
10 经过 Pre-HPLC(碱性体系)纯化, 得到白色固体化合物 **39-1** (14.1mg, 收率 37%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.21 (brs, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.30 – 4.17 (m, 2H), 4.17 – 4.08 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.58 – 3.41 (m, 4H), 2.74 – 2.61 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 1H), 1.78 – 1.71 (m, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 3H), 1.60 – 1.50 (m, 1H), 1.49 – 1.37
15 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110.19, -119.24, -124.73。LCMS (m/z): 616.4 (M+H)。

- 使用上述相同方法, 由化合物 **39-2-2** (71.0 mg, 0.076 mmol) 制备得到白色固体化合物 **39-2**(21.0mg, 收率 45%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (brs, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.43 – 4.33 (m, 1H), 4.33
20 – 4.18 (m, 3H), 3.99 (s, 1H), 3.58 – 3.40 (m, 4H), 2.84 – 2.64 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.79 – 1.72 (m, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 3H), 1.61 – 1.53 (m, 1H), 1.52 – 1.40 (m, 2H), 1.38 – 1.27 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110.20, -119.35, -124.69。LCMS (m/z): 616.4 (M+H)。

实施例 40



(*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((*S*)-1,3-二甲基-4-亚甲基吡啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇



步骤 A: (*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(2-(((*S*)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

- 5 室温条件下, 将 NaH (20 mg, 0.34 mmol, 60%) 加入到(*S*)-(1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲醇 (中间体 **a10A-1**, 22 mg, 0.14 mmol) 和无水 THF(2 mL)的混合溶液中, 并在室温条件下搅拌 0.5 h。后加入(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(2,6,8-三氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(中间体 **A-1b-12**, 100 mg, 0.11 mmol), 所得混合物室温搅拌过夜。TLC 监测反应结束后, 把反应液倒入饱和 NH₄Cl 水溶液 (5 mL)中, 加入 EA(5 mL×3)萃取, 合并有机相用饱和 NaCl 水溶液 (10 mL)洗涤, 减压浓缩得到黄色固体 (*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(2-(((*S*)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯 (100 mg, 收率 89%), 直接用于后续反应。

- 步骤 B:** (*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((*S*)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹唑啉
- 15

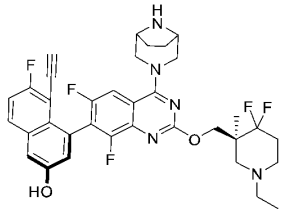
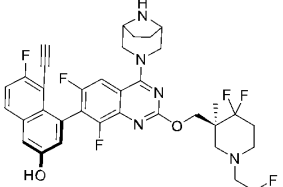
- 室温条件下, 把 CF₃COOH (3 mL)加入到(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(2-(((*S*)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(100 mg, 0.0975mmol)并搅拌 1h,
- 20 减压浓缩除去酸液, 加入 EA(20mL)稀释, 饱和 NaHCO₃ 溶液(20 mL)调节 pH~8, 加入水(20mL), EA(30 mL×2)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤, 浓缩得到黄色固体(*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((*S*)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹唑啉(60 mg, 收率 37%)。

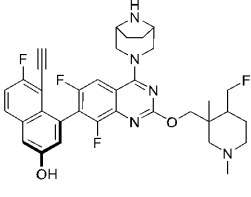
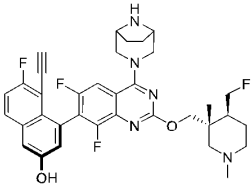
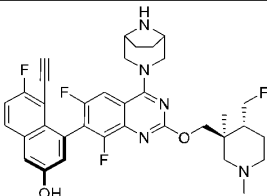
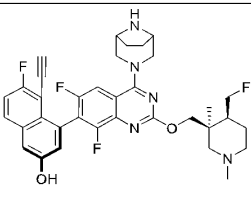
- 步骤 C:** (*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((*S*)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇

- 室温条件下, 将(*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((*S*)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹唑啉 (60 mg, 0.065mmol)和 CsF (60 mg, 397 μ mol)加入到 DMF (2 mL)中, 所得混合物升温至 50°C 搅拌 1 h。LCMS 监测反应结束后, 过滤除去不溶物, 滤液经过 Pre-HPLC 制备得到白色固体(*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((*S*)-1,3-二甲基-4-亚甲
- 30

基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(3 mg, 收率 8%)。LCMS(m/z): 614.4 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.21 (s, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.53 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.53 – 3.39 (m, 4H), 2.66 – 2.60 (m, 2H), 2.47 – 2.39 (m, 2H), 2.24 – 2.18 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.88 – 1.82 (m, 1H), 1.77–1.66(m,2H),1.14(s,3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110.20, -119.29, -124.74.

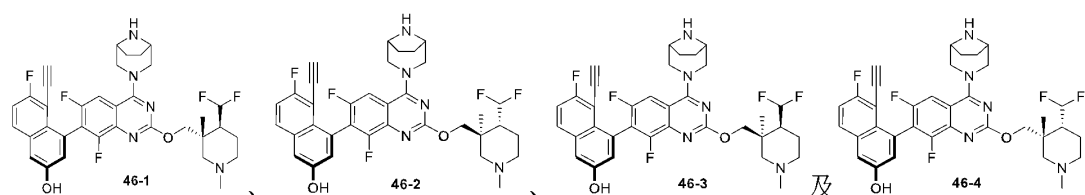
实施例	结构	名称	表征数据
41		(<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-4-(二氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 650.2 (M+H)
42		(<i>Ra</i>)-4-(2-((<i>S</i>)-1-烯丙基-4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 664.3 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.68 (dd, <i>J</i> = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 5.71 – 5.50 (m, 1H), 4.92 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 4.61 – 4.25 (m, 5H), 3.80 – 3.55 (m, 4H), 2.93 – 2.80 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.72 – 2.31 (m, 2H), 2.20 – 1.67 (m, 7H), 1.30 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ -107.12, -107.78, -109.74, -116.25, -121.97

43		(Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S)-1-乙基-4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟苯-2-醇	LCMS(m/z): 652.4 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.22 (s, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 4.55 – 4.37 (m, 2H), 4.32 – 4.16 (m, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.68 – 3.41 (m, 4H), 2.68 – 2.58 (m, 2H), 2.45 – 2.26 (m, 4H), 2.19 – 1.95 (m, 2H), 1.85 – 1.55 (m, 4H), 1.17 (s, 3H), 0.95 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -105.28, -105.91, -110.18, -119.05, -124.72.
44		(Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S)-4,4-二氟-1-(2-氟乙基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟苯-2-醇	LCMS (m/z): 670.3 (M+H). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.24 (s, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 4.56 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.49 – 4.36 (m, 3H), 4.34 – 4.16 (m, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.61 – 3.40 (m, 4H), 2.82 – 2.55

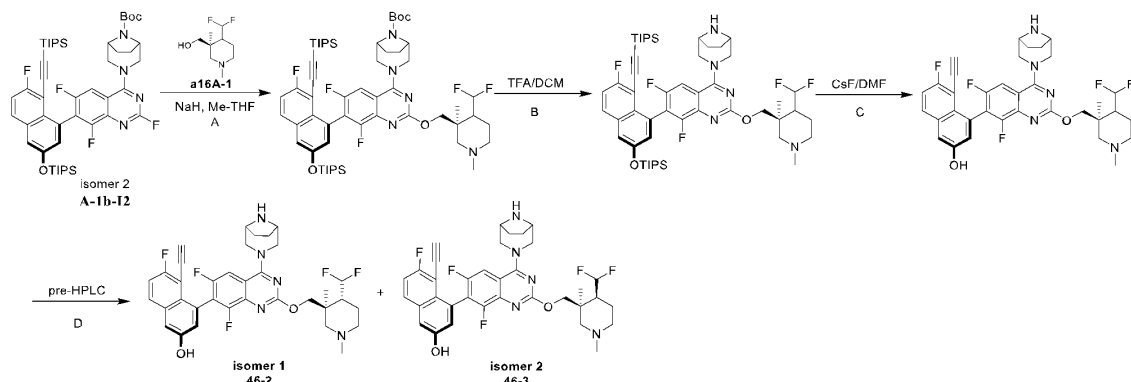
			(m, 5H), 2.48 – 2.30 (m, 1H), 2.18 – 1.94 (m, 2H), 1.86 – 1.54 (m, 4H), 1.18 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -105.42, -106.06, -110.19, -119.05, -124.69, -216.86.
45		(<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟吡咯-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 634.3 (M+H)
45-1		(<i>Ra</i>)-4-(4-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟吡咯-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 634.3 (M+H)
45-2		(<i>Ra</i>)-4-(4-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟吡咯-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 634.3 (M+H)
45-3		(<i>Ra</i>)-4-(4-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟吡咯-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 634.3 (M+H). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.30 (brs, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 4.77 – 4.71 (m, 0.5 H), 4.66 – 4.59 (m, 0.5 H), 4.53 – 4.47 (m, 0.5 H), 4.47 – 4.41

			(m, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 0.5 H), 4.31 – 4.16 (m, 3H), 3.98 (s, 1H), 3.55 – 3.40 (m, 4H), 2.86 – 2.71 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.88 – 1.50 (m, 8H), 1.06 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -110.21, -119.22, -124.59, -218.87.
45-4		(<i>Ra</i>)-4-(4-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 634.3 (M+H)
46		(<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 652.3 (M+H)

实施例 46-1~46-4



46-2 及 46-3 的合成:

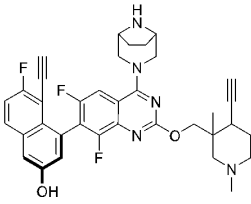
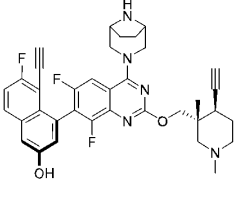
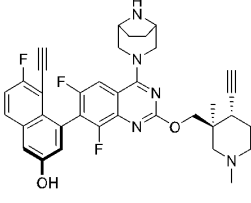
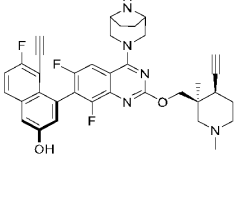


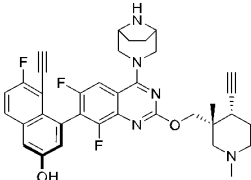
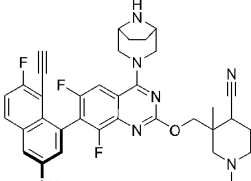
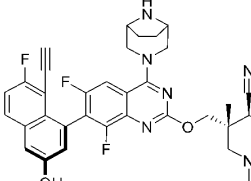
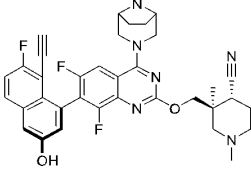
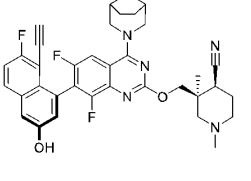
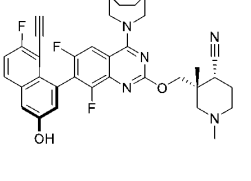
步骤 A~步骤 C 的合成参照实施例 10-2/10-4 合成所述进行，在步骤 A 中使用((3*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(中间体 **a16A-1**)代替(3*S*)-(4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(中间体 **a8A-1**)。

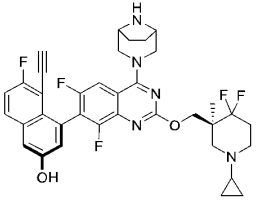
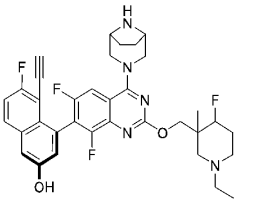
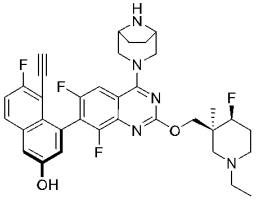
- 5 步骤 D: (*Ra*)-4-(4-(((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3*S*,4*R*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇及(*Ra*)-4-(4-(((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇

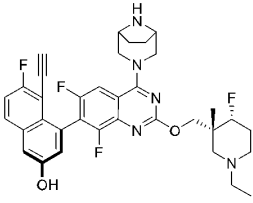
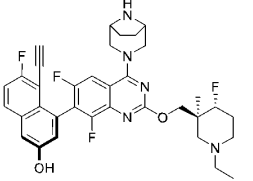
- 步骤 C 所得粗品化合物 (*Ra*)-4-(4-(((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3*S*,4*R*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇经过 Pre-HPLC(C18, CAN/(10mmol NH₄HCO₃/H₂O)=35-55%)分离得到异构体 1(保留时间较短)为化合物 46-2(19mg), LCMS (m/z): 652.3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.36 – 6.02 (m, 1H), 4.28 – 4.15 (m, 4H), 3.97 (s, 1H), 3.55 – 3.48 (m, 3H), 3.46 – 3.43 (m, 1H), 2.81 – 2.75 (m, 1H), 2.49 – 2.46 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.07 – 1.94 (m, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 4H), 1.09 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110.21, -115.79, -119.11, -120.78, -124.72; 及异构体 2(保留时间较长)为化合物 46-3(30mg), LCMS (m/z): LCMS (m/z): 652.3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.22 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.13 (m, 1H), 4.46 – 4.39 (m, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 1H), 4.30 – 4.19 (m, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.56 – 3.48 (m, 3H), 3.47 – 3.42 (m, 1H), 2.87 – 2.78 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.89 – 1.76 (m, 2H), 1.74 – 1.54 (m, 7H), 1.11 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110.19, -115.57, -118.92, -119.19, -124.59。

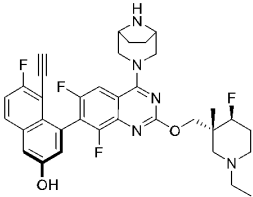
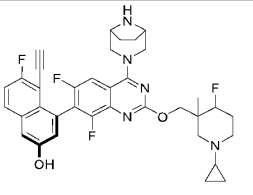
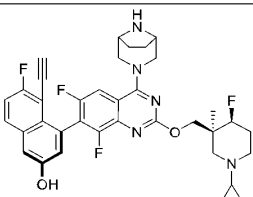
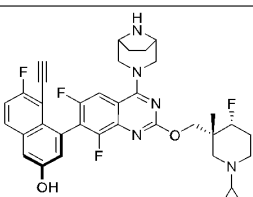
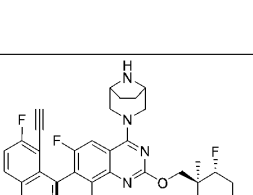
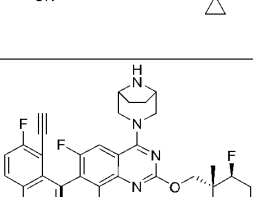
实施例 46-1 及 46-4 的合成参照上述方案进行。

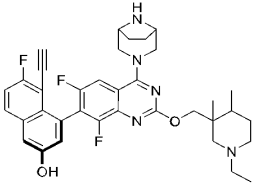
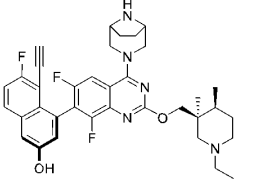
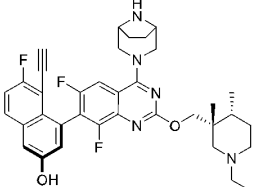
实施例	结构	名称	表征数据
47		(<i>Ra</i>)-4-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-乙炔基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 626.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)
47-1		(<i>Ra</i>)-4-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-乙炔基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 626.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)
47-2		(<i>Ra</i>)-4-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-乙炔基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 626.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)
47-3		(<i>Ra</i>)-4-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-乙炔基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 626.3 (<i>M</i> + <i>H</i>). LCMS(<i>m/z</i>): 626.3 (<i>M</i> + <i>H</i>). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.23 (s, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 4.45 – 4.20 (m, 3H), 4.19 – 4.10 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 2H), 3.55 – 3.44 (m, 2H), 3.00 – 2.96 (m, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.09 – 1.87 (m, 2H), 1.85 –

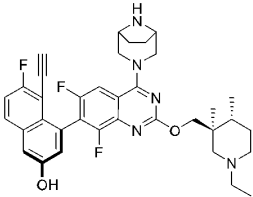
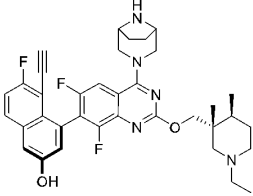
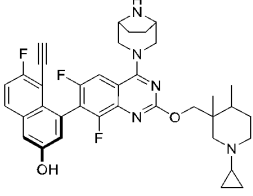
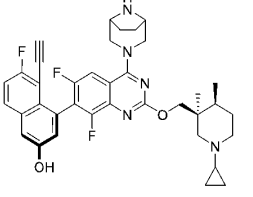
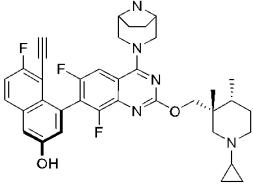
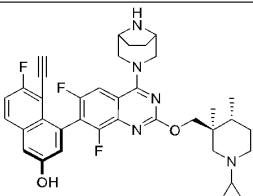
			1.57 (m, 7H), 1.12 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -110.18, -119.04, -124.65.
47-4		(<i>Ra</i>)-4-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-乙炔基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基))-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 626.3 (M+H)
48		(<i>Ra</i>)-3-(((4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-6,8-二氟喹啉-2-基)氧基)甲基)-1,3-二甲基哌啶-4-腈	LCMS(<i>m/z</i>): 627.3 (M+H)
48-1		(<i>Ra</i>)-(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-(((4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-6,8-二氟喹啉-2-基)氧基)甲基)-1,3-二甲基哌啶-4-腈	LCMS(<i>m/z</i>): 627.3 (M+H)
48-2		(<i>Ra</i>)-(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(((4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-6,8-二氟喹啉-2-基)氧基)甲基)-1,3-二甲基哌啶-4-腈	LCMS(<i>m/z</i>): 627.3 (M+H)
48-3		(<i>Ra</i>)-(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(((4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-6,8-二氟喹啉-2-基)氧基)甲基)-1,3-二甲基哌啶-4-腈	LCMS(<i>m/z</i>): 627.3 (M+H)
48-4		(<i>Ra</i>)-(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-(((4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-6,8-二氟喹啉-2-基)氧基)甲基)-1,3-二甲基哌啶-4-腈	LCMS(<i>m/z</i>): 627.3 (M+H)

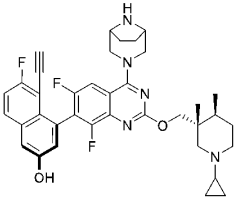
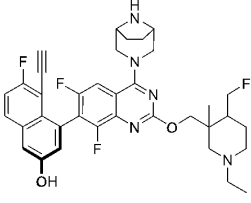
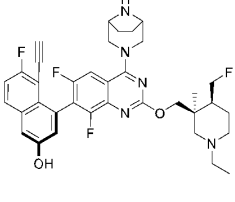
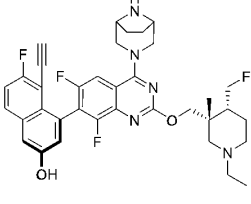
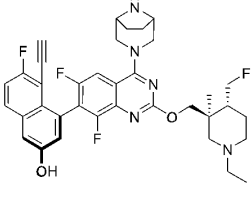
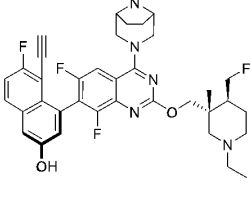
49		(Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S)-1-环丙基-4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟苯-2-醇	LCMS(m/z): 664.3 (M+H). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.99 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 4.49 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.17 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.60 – 3.43 (m, 4H), 2.84 – 2.55 (m, 3H), 2.11 – 1.92 (m, 3H), 1.81 – 1.62 (m, 5H), 1.13 (s, 3H), 0.50 – 0.34 (m, 2H), 0.32 – 0.13 (m, 2H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -105.33, -105.96, -110.18, -118.99, -124.74
50		(Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟苯-2-醇	LCMS(m/z): 634.3 (M+H).
50-1		(Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟苯-2-醇	LCMS(m/z): 634.3 (M+H). ¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.87 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 4.77 – 4.56 (m, 1H), 4.54 – 4.31

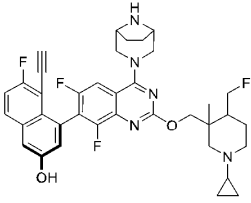
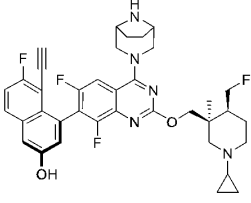
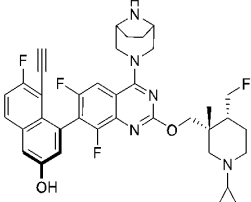
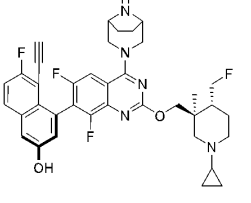
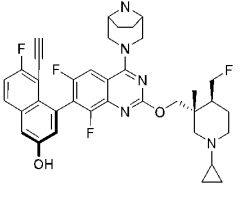
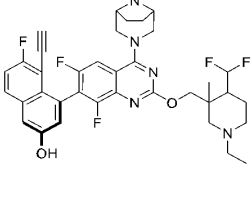
			(m, 4H), 4.03 – 3.83 (m, 2H), 3.69 (dd, $J = 25.5, 13.2$ Hz, 2H), 2.78 – 2.47 (m, 4H), 2.19 – 1.94 (m, 6H), 1.39 – 1.29 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Methanol- d_4) δ -76.93, -111.52, -118.70, -125.07
50-2		(<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 634.3 (M+H).
50-3		(<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 634.3 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.87 (dd, $J = 9.2, 5.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.79 – 4.62 (m, 1H), 4.55 – 4.30 (m, 4H), 3.78 – 3.52 (m, 4H), 2.82 – 2.21 (m, 3H), 2.13 – 1.74 (m, 7H), 1.40 – 1.29 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Methanol- d_4) δ -111.58, -119.32, -125.28

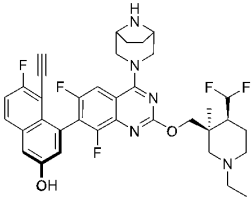
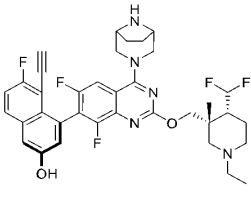
50-4		(<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 634.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
51		(<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((1-环丙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 646.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
51-1		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- 二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-环丙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 646.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
51-2		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- 二氮杂双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-环丙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 646.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
51-3		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- 二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-环丙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 646.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
51-4		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- 二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-环丙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 646.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).

52		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 630.3 (M+H).
52-1		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 630.3 (M+H). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.05 – 7.94 (m, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.34 – 4.21 (m, 3H), 3.98 (s, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 2H), 3.62 – 3.53 (m, 2H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.36 – 2.20 (m, 2H), 1.99 – 1.72 (m, 5H), 1.71 – 1.57 (m, 1H), 1.56 – 1.43 (m, 2H), 1.42 – 1.33 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.97 – 0.86 (m, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -110.17, -118.76, -124.42.
52-2		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 630.3 (M+H).

52-3		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟吡啶-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 630.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
52-4		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟吡啶-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 630.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
53		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((1-环丙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟吡啶-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 642.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
53-1		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-环丙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟吡啶-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 642.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
53-2		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-环丙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟吡啶-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 642.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
53-3		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-环丙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟吡啶-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 642.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).

53-4		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- 二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-环丙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟吡啶-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 642.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
54		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- 二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟吡啶-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 648.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
54-1		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- 二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟吡啶-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 648.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
54-2		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- 二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟吡啶-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 648.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
54-3		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- 二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟吡啶-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 648.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
54-4		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- 二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟吡啶-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 648.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).

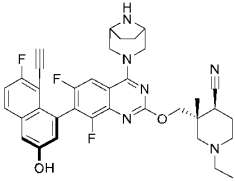
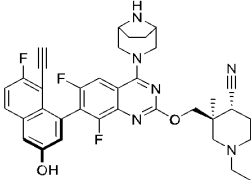
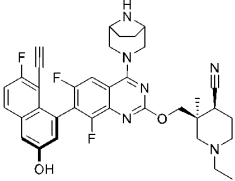
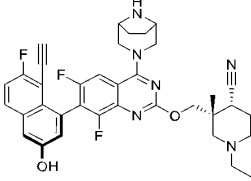
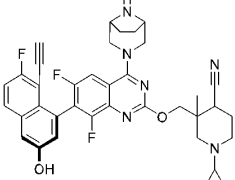
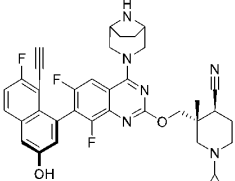
55		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((1-环丙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 660.3 (M+H).
55-1		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-环丙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 660.3 (M+H).
55-2		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-环丙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 660.3 (M+H).
55-3		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-环丙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 660.3 (M+H).
55-4		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-环丙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 660.3 (M+H).
56		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 666.3 (M+H).

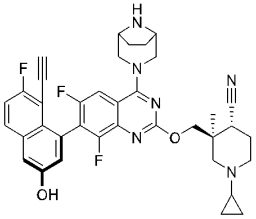
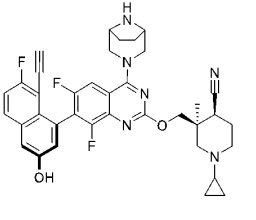
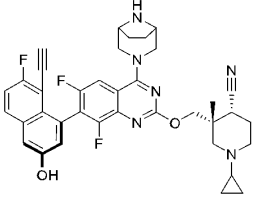
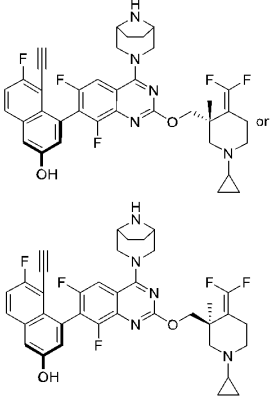
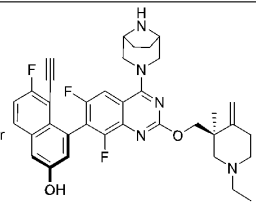
56-1		(Ra)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 666.3 (M+H). ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.84 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 10.0, 1.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.37 – 6.02 (m, 1H), 4.63 – 4.56 (m, 1H), 4.54 – 4.45 (m, 2H), 4.44 – 4.37 (m, 1H), 3.66 – 3.59 (m, 3H), 3.58 – 3.52 (m, 1H), 3.21 – 3.12 (m, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 1.75 (m, 7H), 1.74 – 1.68 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.04 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ -111.60, -118.55, -119.56, -121.63, -125.36.
56-2		(Ra)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3R,4R)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 666.3 (M+H).

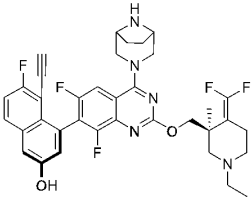
56-3		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 666.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
56-4		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 666.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
57		(<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((1-环丙基-4-(二氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 678.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
57-1		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-环丙基-4-(二氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 678.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
57-2		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-环丙基-4-(二氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 678.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
57-3		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-环丙基-4-(二氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 678.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).

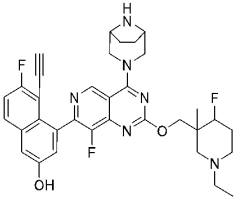
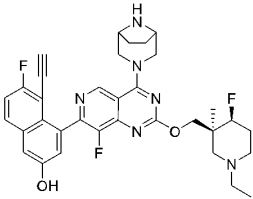
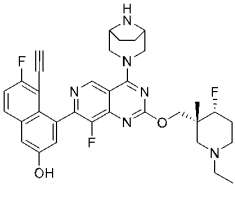
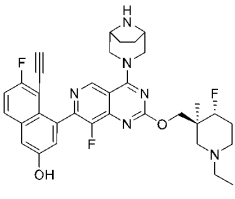
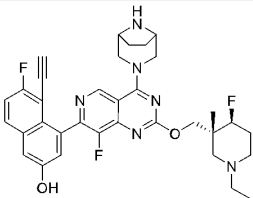
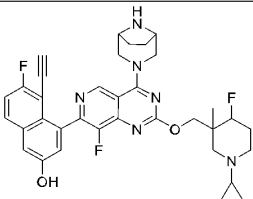
57-4		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- 二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-环丙基-4-(二氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 678.3 (M+H).
58		(<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((1-乙基-4-乙炔基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 640.3 (M+H).
58-1		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- 二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-乙基-4-乙炔基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 640.3 (M+H).
58-2		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- 二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-乙炔基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 640.3 (M+H).
58-3		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- 二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-乙基-4-乙炔基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 640.3 (M+H).
58-4		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- 二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-乙炔基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 640.3 (M+H).

59		(Ra)- 4-(4-((1R,5S)-3,8- 二 氮 杂 双 环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2-((1- 环 丙 基 -4- 乙 炔 基 -3- 甲 基 哌 啶 -3- 基) 甲 氧 基)-6,8- 二 氟 喹 啉 啉 -7- 基)-5- 乙 炔 基 -6- 氟 萘 -2- 醇	LCMS(m/z): 652.3 (M+H).
59-1		(Ra)- 4-(4-((1R,5S)-3,8- 二 氮 杂 双 环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2- (((3R,4R)-1- 环 丙 基 -4- 乙 炔 基 -3- 甲 基 哌 啶 -3- 基) 甲 氧 基)-6,8- 二 氟 喹 啉 啉 -7- 基)-5- 乙 炔 基 -6- 氟 萘 -2- 醇	LCMS(m/z): 652.3 (M+H).
59-2		(Ra)- 4-(4-((1R,5S)-3,8- 二 氮 杂 双 环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2- (((3S,4S)-1- 环 丙 基 -4- 乙 炔 基 -3- 甲 基 哌 啶 -3- 基) 甲 氧 基)-6,8- 二 氟 喹 啉 啉 -7- 基)-5- 乙 炔 基 -6- 氟 萘 -2- 醇	LCMS(m/z): 652.3 (M+H).
59-3		(Ra)- 4-(4-((1R,5S)-3,8- 二 氮 杂 双 环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2- (((3S,4R)-1- 环 丙 基 -4- 乙 炔 基 -3- 甲 基 哌 啶 -3- 基) 甲 氧 基)-6,8- 二 氟 喹 啉 啉 -7- 基)-5- 乙 炔 基 -6- 氟 萘 -2- 醇	LCMS(m/z): 652.3 (M+H).
59-4		(Ra)- 4-(4-((1R,5S)-3,8- 二 氮 杂 双 环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2- (((3R,4S)-1- 环 丙 基 -4- 乙 炔 基 -3- 甲 基 哌 啶 -3- 基) 甲 氧 基)-6,8- 二 氟 喹 啉 啉 -7- 基)-5- 乙 炔 基 -6- 氟 萘 -2- 醇	LCMS(m/z): 652.3 (M+H).
60		(Ra)-3-(((4-((1R,5S)-3,8- 二 氮 杂 双 环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-7-(8- 乙 炔 基 -7- 氟 -3- 羟 基 萘 -1- 基)-6,8- 二 氟 喹 啉 啉 -2- 基) 氧 基) 甲 基)-1- 乙 基 -3- 甲 基 哌 啶 -4- 腈	LCMS(m/z): 641.3 (M+H).

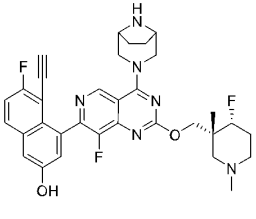
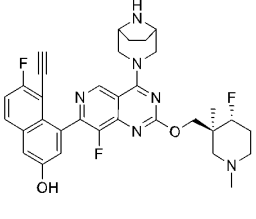
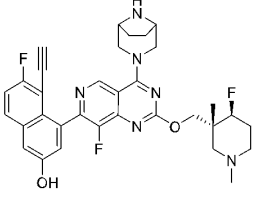
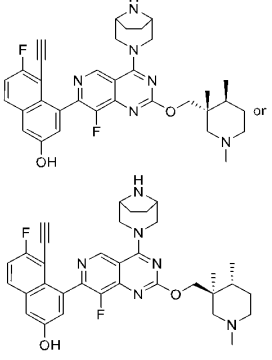
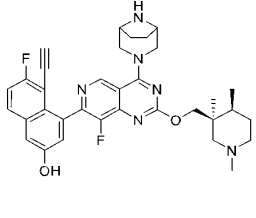
60-1		(<i>Ra</i>)- (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-(((4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-6,8-二氟喹啉-2-基)氧基)甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-4-腈	LCMS(<i>m/z</i>): 641.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
60-2		(<i>Ra</i>)- (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(((4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-6,8-二氟喹啉-2-基)氧基)甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-4-腈	LCMS(<i>m/z</i>): 641.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
60-3		(<i>Ra</i>)- (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(((4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-6,8-二氟喹啉-2-基)氧基)甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-4-腈	LCMS(<i>m/z</i>): 641.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
60-4		(<i>Ra</i>)- (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-(((4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-6,8-二氟喹啉-2-基)氧基)甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-4-腈	LCMS(<i>m/z</i>): 641.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
61		(<i>Ra</i>)- 3-(((4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-6,8-二氟喹啉-2-基)氧基)甲基)-1-环丙基-3-甲基哌啶-4-腈	LCMS(<i>m/z</i>): 653.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
61-1		(<i>Ra</i>)- (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-(((4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-6,8-二氟喹啉-2-基)氧基)甲基)-1-环丙基-3-甲基哌啶-4-腈	LCMS(<i>m/z</i>): 653.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).

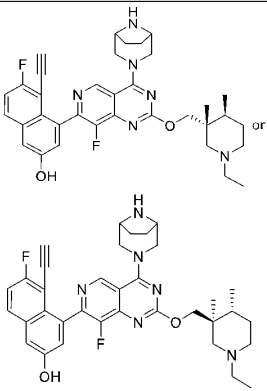
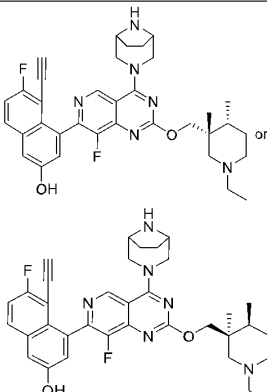
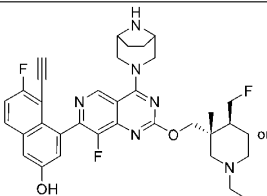
61-2		(<i>Ra</i>)- (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(((4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-6,8-二氟喹啉-2-基)氧基)甲基)-1-环丙基-3-甲基哌啶-4-腈	LCMS(<i>m/z</i>): 653.3 (M+H).
61-3		(<i>Ra</i>)- (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(((4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-6,8-二氟喹啉-2-基)氧基)甲基)-1-环丙基-3-甲基哌啶-4-腈	LCMS(<i>m/z</i>): 653.3 (M+H).
61-4		(<i>Ra</i>)- (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-(((4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-6,8-二氟喹啉-2-基)氧基)甲基)-1-环丙基-3-甲基哌啶-4-腈	LCMS(<i>m/z</i>): 653.3 (M+H).
62		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>R</i> 或 <i>S</i>)-1-环丙基-4-(二氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 676.3 (M+H).
63		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-1-乙基-3-甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 628.3 (M+H). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.05 – 7.94 (m, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.4

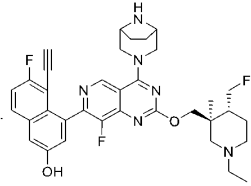
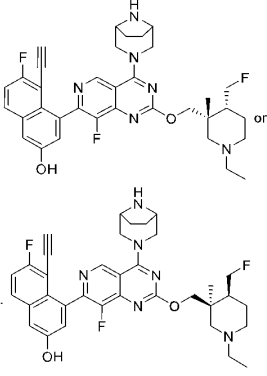
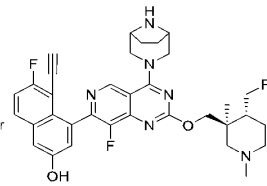
			Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 22.6$ Hz, 2H), 4.56 – 4.48 (m, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.56 – 3.43 (m, 4H), 2.79 – 2.69 (m, 2H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 2H), 2.25 – 2.16 (m, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -110.18, -119.26, -124.68.
64		(<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-1-乙基-4-(二氟亚甲基)-3-甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟苯基)-2-醇	LCMS(m/z): 664.3 ($M+H$). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.07 – 7.94 (m, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 4.75 – 4.61 (m, 1H), 4.35 – 4.13 (m, 3H), 4.05 – 3.94 (m, 1H), 3.61 – 3.43 (m, 5H), 2.79 – 2.64 (m, 2H), 2.39 – 2.19 (m, 4H), 2.11 – 1.92 (m, 3H), 1.81 – 1.60 (m, 5H), 1.06 – 0.91 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -90.20, -90.63, -110.18, -119.14, -

			124.64.
65		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 617.3 (M+H).
65-1		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 617.3 (M+H).
65-2		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 617.3 (M+H).
65-3		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 617.3 (M+H).
65-4		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 617.3 (M+H).
66		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((1-环丙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 629.3 (M+H).

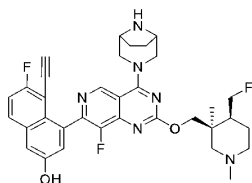
66-1		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-环丙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 629.3 (M+H).
66-2		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-环丙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 629.3 (M+H).
66-3		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-环丙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 629.3 (M+H).
66-4		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-环丙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 629.3 (M+H).
67		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 603.3 (M+H).
67-1		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 603.3 (M+H).

67-2		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3R,4R)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 603.3 (M+H).
67-3		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3S,4R)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 603.3 (M+H).
67-4		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3R,4S)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 603.3 (M+H).
68-1		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3R,4S)-1,3,4-三甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇 或 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3S,4R)-1,3,4-三甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 599.3 (M+H).
68-2		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3R,4R)-1,3,4-三甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇 或 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3S,4S)-1,3,4-三甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙	LCMS(m/z): 599.3 (M+H). ¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 9.02 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 4.69 – 4.53 (m, 3H), 4.47 – 4.40 (m, 1H), 3.78 –

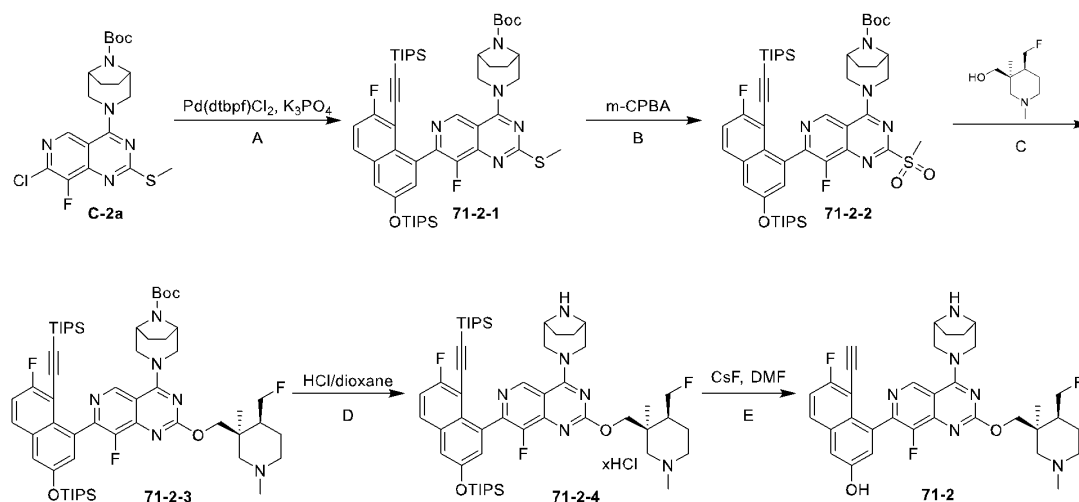
		炔基-6-氟萘-2-醇	3.66 (m, 4H), 3.37 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.18 – 3.11 (m, 1H), 2.95 – 2.88 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.93 – 1.77 (m, 5H), 1.68 – 1.61 (m, 2H), 1.52 – 1.45 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).
69-1		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3R,4S)-1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇 或 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4R)-1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 613.3 (M+H).
69-2		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3R,4R)-1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇 或 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 613.3 (M+H).
70-1		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3R,4S)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 631.3 (M+H).

		醇 或 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4R)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟嘧啶-2-醇	
70-2		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3R,4R)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟嘧啶-2-醇 或 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟嘧啶-2-醇	LCMS(m/z): 631.3 (M+H).
71-1		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3R,4S)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟嘧啶-2-醇 或 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3S,4R)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟嘧啶-2-醇	LCMS(m/z): 617.3 (M+H).

实施例 71-2



4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇



步骤 A: (1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在 N_2 下, 向化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(500mg, 1.14mmol)的 1,4-二氧六环(10mL)和水(2mL)溶液中加入(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)硼酸(925mg, 1.7 mmol)、磷酸钾(482mg, 2.3mmol)和 $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (127mg, 0.11mmol)。所得反应液在 110℃ 条件下搅拌反应 2h。LCMS 监测反应结束后, 反应液经硅藻土过滤, 滤液浓缩干, 所得粗产品经过 FCC(SiO_2 , EA/PE=0-30%)纯化, 得黄色固体产物(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(220mg, 收率 20%)。LCMS (*m/z*): 902.0 (*M*+*H*)。

步骤 B: (1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在室温下, 向化合物(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(220mg, 0.24mmol)的二氯甲烷 (5mL)溶液中, 加入间氯过氧苯甲酸(123mg, 0.61mmol), 保持温度搅拌反应 1h。LCMS 监测反应结束后, 将 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液加入反应液中, 再用二氯甲烷萃取。有机相合并, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 得粗产品(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(230mg, 收率 99%)。LCMS (*m/z*): 934.4 (*M*+*H*)。

步骤 C: (1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

1-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在冰浴下，向化合物((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(18mg, 0.10mmol)的无水四氢呋喃(2mL)中，加入钠氢(7mg, 0.17mmol)，保持温度搅拌反应 0.5h 后，将(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(80mg, 0.08mmol)加入到反应液中。所得反应液在室温条件下继续搅拌 3h。LCMS 监测反应结束后，反应液倒入 50mL 饱和氯化铵溶液中淬灭反应。用乙酸乙酯萃取，有机相合并后，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩至干，得粗产品(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(82mg, 收率 93%)。LCMS (*m/z*): 1029.5 (*M*+*H*).

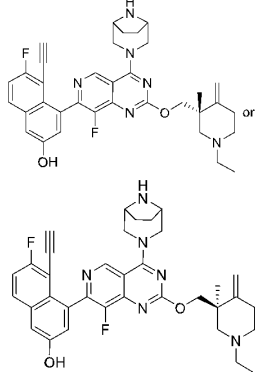
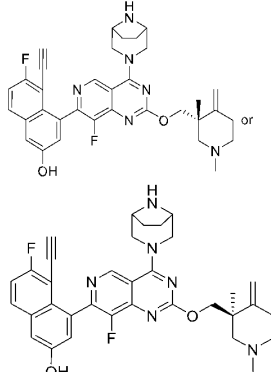
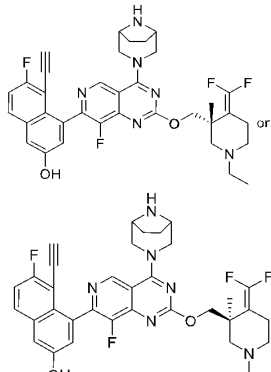
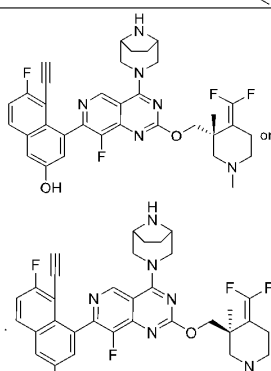
步骤 D: 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶·盐酸盐

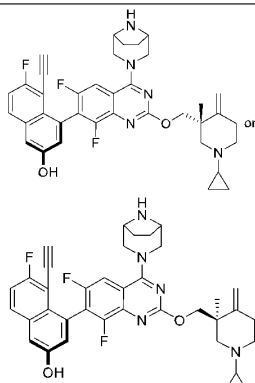
在室温下，向化合物(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(82mg, 0.05mmol)的二氯甲烷(1.0mL)溶液中加入 1.0mL 的 HCl(4N 的 1,4-二氧六环溶液)。反应液在室温下反应 1h。LCMS 监测反应结束后，将反应液浓缩干，得粗产品 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶·盐酸盐(110mg)。LCMS (*m/z*): 929.5 (*M*+*H*).

步骤 E: 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇

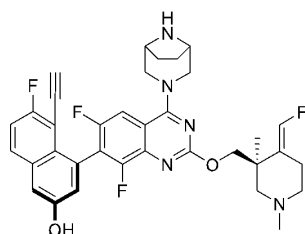
在室温下，向化合物 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶盐酸盐(110mg)的 DMF(2 mL)溶液中加入氟化铯(333mg, 2.19mmol)。所得反应液在 50℃ 下搅拌反应 1h。LCMS 监测反应结束后，反应液经 pre-HPLC(C18, CAN/(10mmol NH₄HCO₃/H₂O)=30-70%)纯化，得黄色固体产品 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(17 mg, 收率 25%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.76 – 4.60 (m, 1H), 4.54 – 4.37 (m, 3H), 4.35 – 4.25 (m, 2H), 3.96 – 3.87 (m, 1H), 3.66 – 3.52 (m, 4H), 2.85 – 2.72 (m, 2H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.69 – 1.54 (m, 7H), 1.06 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110.85, -139.99, -219.06. LCMS

(m/z): 617.3 (M+H).

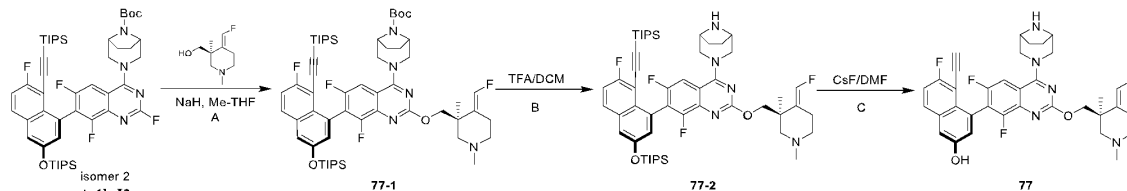
72		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>R</i> 或 <i>S</i>)-1-乙基-3-甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 611.3 (M+H).
73		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>R</i> 或 <i>S</i>)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 597.3 (M+H).
74		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>R</i> 或 <i>S</i>)-4-(二氟亚甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 647.3 (M+H).
75		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>R</i> 或 <i>S</i>)-4-(二氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(m/z): 633.3 (M+H).

76		(<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>R</i> 或 <i>S</i>)-1-环丙基-3-甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS(<i>m/z</i>): 640.3 (<i>M</i> + <i>H</i>).
----	---	--	--

实施例 77



(*Ra*)- 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇



步骤 A: (*Ra*)- (1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯

- 冰浴下，将 NaH (67.3mg, 1.68mmol) 加入到化合物(*E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-叔丁基酯-3-甲基酯(中间体 **a-11A-1**, 116.6mg, 0.673mmol)的无水 THF(10mL)溶液中，保持温度搅拌 20 min。加入(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(2,6,8-三氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(**A-1b-12**, 500mg, 0.56mmol)，所得反应液在室温条件下继续搅拌过夜。LCMS 监测反应结束后，向反应液中加入 20mL 饱和氯化铵水溶液，并用乙酸乙酯萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩后，得到黄色油状粗产物(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯 (625 mg, 收率 73%)。LCMS

(m/z): 1044.5 (M+H)。

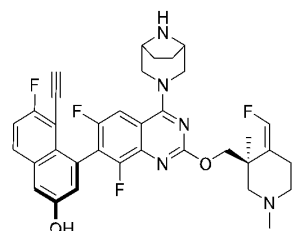
步骤 B (*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉

5 将(*Ra*)-(1*R*,5*S*)-3-(6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(623mg, 0.311mmol)溶于三氟乙酸(10mL)，所得反应液在室温条件下搅拌 1h。LCMS 监测反应结束后，将反应液浓缩干，加入乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)将粗产品溶解，加入饱和碳酸氢钠溶液调至水相至中性，所得混合物经乙酸乙酯萃取，合并有机相
10 经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩，得到黄色固体(*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉 (600mg, 收率 100%)。LCMS (m/z): 944.5 (M+H)。

步骤 C: (*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇

将(*Ra*)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉(600mg, 0.635mmol)和氟化铯(500mg, 3.29mmol)的 DMF(5mL)溶液加热至 50℃搅拌 1.5h。LCMS 监测反应结束后，反应液经 pre-HPLC(C18, CAN/(10 mM NH₄HCO₃/H₂O)=5-
20 95%)分离，得到 (*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇 (108mg, 收率 27%)。LCMS (m/z): 632.3 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.21 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.82 – 6.58 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.33 – 4.13 (m, 3H), 3.98 (s, 1H), 3.63 – 3.55
25 (m, 2H), 3.54 – 3.42 (m, 2H), 2.76 – 2.60 (m, 2H), 2.53 – 2.51 (m, 1H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.95 – 1.54 (m, 6H), 1.10 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110.18, -119.08, -124.64, -138.94。

实施例 78

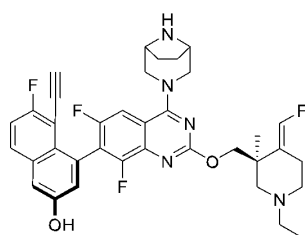


30 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((*S*,*Z*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-

基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇

实施例 78 的合成参照实施例 77 所述方案进行, 在步骤 A 中使用(*S,Z*)-(4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(中间体 **a11A-2**)代替化合物 (*E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-叔丁基酯-3-甲基酯(中间体 **a-11A-1**)。LCMS (*m/z*): 632.3 (*M*+*H*)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.22 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 10.4, 1.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.75 – 6.49 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.33 – 4.13 (m, 3H), 3.99 (s, 1H), 3.56 – 3.41 (m, 4H), 2.49 – 2.46 (m, 2H), 2.28 – 2.11 (m, 4H), 2.10 – 1.98 (m, 3H), 1.81 – 1.58 (m, 4H), 1.34 – 1.25 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110.18, -119.19, -124.71, -131.01.

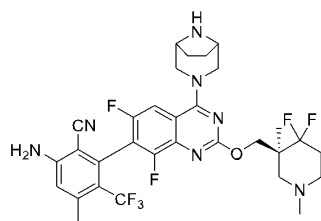
10 实施例 79



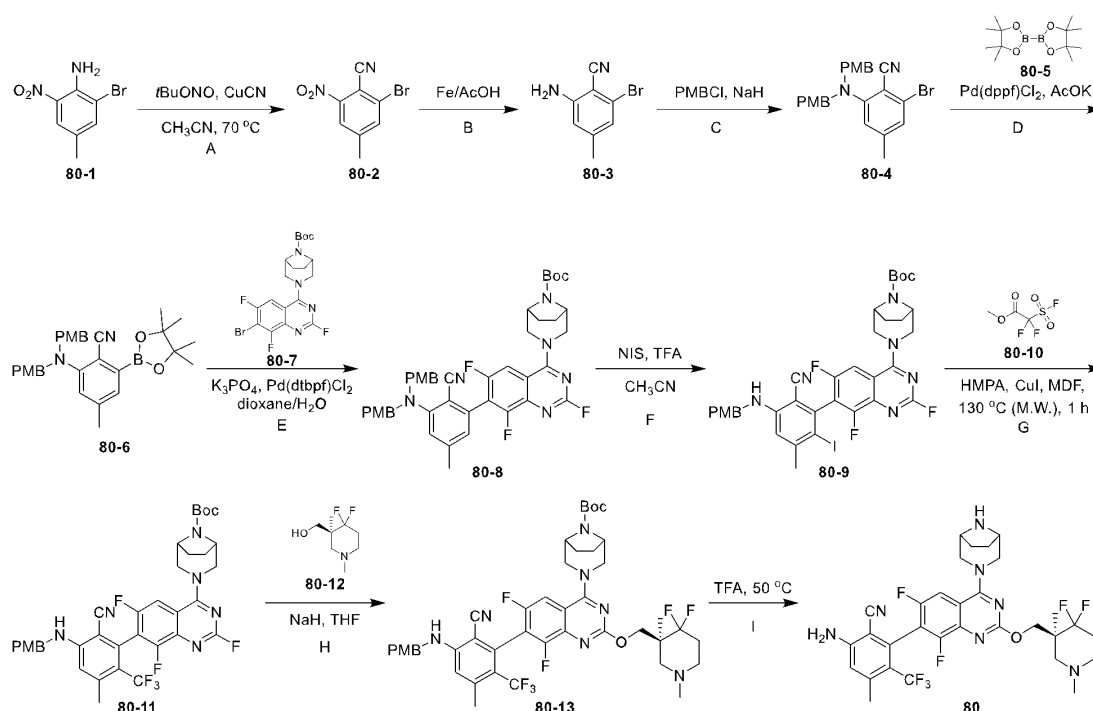
4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((*S,E*)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇

实施例 79 的合成参照实施例 77 所述方案进行, 在步骤 A 中使用(*S,E*)-(1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲醇(中间体 **a11A-3**)代替化合物(*E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-1,3-二羧酸-1-叔丁基酯-3-甲基酯(中间体 **a-11A-1**)。LCMS (*m/z*): 646.3 (*M*+*H*)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.21 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.80 – 6.56 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.32 – 4.18 (m, 3H), 3.98 (s, 1H), 3.65 – 3.45 (m, 4H), 2.83 – 2.72 (m, 2H), 2.55 – 2.51 (m, 1H), 2.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.87 – 1.81 (m, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.70, -110.17, -119.08, -124.56, -138.20.

实施例 80



25 2-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((*S*)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲腈



步骤 A: 2-溴-4-甲基-6-硝基苯甲腈

在 70 °C 下，向氰化亚铜(11.6g, 130mmol)的乙腈(150mL)溶液中慢慢滴加亚硝酸叔丁酯(13.4g, 130mmol)，保持温度搅拌反应 20min 后，将 2-溴-4-甲基-6-硝基苯胺(15.0g, 65mmol)的乙腈(80mL)溶液慢慢滴加到反应液中。所得反应液在 70 °C 条件下继续反应 12h。LCMS 监测反应结束后，反应液经硅藻土过滤，浓缩滤液。所得粗产品溶解在乙酸乙酯(200 mL)中，经饱和氯化铵和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩至干，所得的粗产品经过 FCC(SiO₂, EtOAc/PE=0-10%)纯化，得黄色固体产物 2-溴-4-甲基-6-硝基苯甲腈(8.5g, 收率 54%)。LCMS (m/z): 240.9 (M+H)。

10 步骤 B: 2-氨基-6-溴-4-甲基苯甲腈

室温下，向化合物 2-溴-4-甲基-6-硝基苯甲腈(2.7g, 11.2mmol)的醋酸(50mL)溶液中加入还原铁粉(6.3g, 112mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1h。LCMS 监测反应结束后，反应液经硅藻土过滤，乙酸乙酯洗涤滤饼。所得滤液经饱和碳酸氢钠中和，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，所得的粗产品经过 FCC(SiO₂, EtOAc/PE=0-60%)纯化，得黄色固体产物 2-氨基-6-溴-4-甲基苯甲腈(2.0g, 收率 84%)。LCMS (m/z): 212.1 (M+H)。

步骤 C: (2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-4-甲基苯甲腈

在冰浴下，向化合物 2-氨基-6-溴-4-甲基苯甲腈(0.96g, 4.55mmol)的 DMF(15mL)溶液中依次加入钠氢(0.4g, 10mmol)和 PMBCl(1.42g, 9.1mmol)。反应液在室温条件下搅拌过夜。LCMS 监测反应结束后，将反应液倒入 30 mL 冰水中淬灭反应。乙酸乙酯萃取 3 次。有机相合并后，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩至干，所得的粗产品经过 FCC(SiO₂,

EtOAc/PE=0-10%)纯化, 得黄色固体产物(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-4-甲基苯甲腈(1.7g, 收率 83%)。LCMS (m/z): 451.0 (M+H).

步骤 D: 2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲腈

在 N₂ 下, 向化合物(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-4-甲基苯甲腈(1.7g, 3.77mmol)的 1, 4-二氧六环(25 mL)溶液中加入联硼酸频那醇酯(1.99g, 7.54mmol)、醋酸钾(924mg, 9.42mmol) 5 和 Pd(dppf)Cl₂ (276mg, 0.38mmol)。所得反应液在 100℃ 条件下搅拌反应 3h。LCMS 监测反应结束后, 反应液经硅藻土过滤, 滤液浓缩至干, 所得粗产物经过 FCC(SiO₂, EtOAc/PE=0-10%)纯化, 得黄色固体产物 2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲腈(2.0g, 收率 99%)。LCMS (m/z): 499.2 (M+H).

10 **步骤 E:** (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氰基-5-甲基苯基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在 N₂ 下, 向化合物 2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲腈(2.0g, 4.0mmol)的 1,4-二氧六环(20mL)和水(5mL)溶液中加入(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.32g, 3.2mmol)、磷酸钾 15 (2.13g, 10.0mmol)和 Pd(dtbpf)Cl₂ (262mg, 0.4mmol)。所得反应液在 100℃ 条件下搅拌反应 2h。LCMS 监测反应结束后, 反应液经硅藻土过滤, 滤液浓缩干, 所得粗产品经过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-10%)纯化, 得黄色固体产物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氰基-5-甲基苯基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(2.2g, 收率 72%)。LCMS (m/z): 765.2 (M+H).

20 **步骤 F:** (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-((4-甲氧基苄基)氨基)-2-氰基-5-甲基苯基-6-碘)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在室温下, 向化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氰基-5-甲基苯基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.5g, 1.96mmol)和 NIS(662mg, 2.94mmol)的乙腈溶液中加入三氟乙酸(0.25mL)。所得反应液在室温下搅拌反应 2h。LCMS 监 25 测反应结束后, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 20mL。乙酸乙酯萃取。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩至干, 所得粗产品经过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-40%)纯化, 得黄色固体产物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-((4-甲氧基苄基)氨基)-2-氰基-5-甲基苯基-6-碘)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.2g, 收率 69%)。LCMS (m/z): 771.3 (M+H).

30 **步骤 G:** (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-((4-甲氧基苄基)氨基)-2-氰基-5-甲基苯基-6-三氟甲基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在 N₂ 下, 向化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-((4-甲氧基苄基)氨基)-2-氰基-5-甲基苯基-6-碘)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(200mg, 0.26mmol)的 DMF(3mL)溶液中加入 2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(150mg, 0.78mmol)、碘化亚铜(74mg, 0.39mmol)和六

甲基磷酰三胺(0.2mL)。反应液在 130℃下微波反应 1h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液倒入 30 mL 冰水中。乙酸乙酯萃取。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩至干, 所得的粗产品经过 FCC(SiO₂, EtOAc/PE=0-40%)纯化, 得黄色固体产物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-((4-甲氧基苄基)氨基)-2-氰基-5-甲基苯基-6-三氟甲基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(100mg, 收率 54%)。LCMS (*m/z*): 713.3 (*M*+*H*).

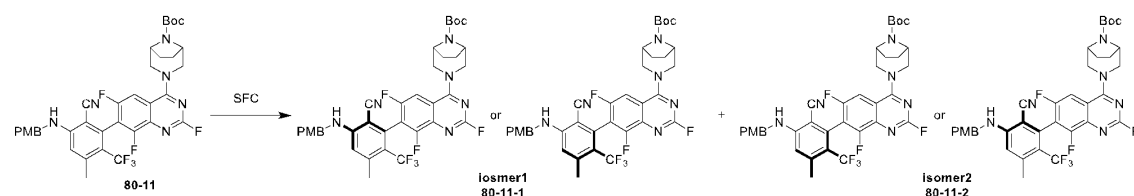
步骤 H: (1*R*,5*S*)-3-(7-(2-氰基-3-((4-甲氧基苄基)氨基)-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-2-(((*S*)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在冰浴下, 将(*S*)-(4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(50mg, 0.28mmol)溶解到 3 mL 无水四氢呋喃中, 然后加入钠氢(11mg, 0.28mmol), 保持温度搅拌反应 0.5h, 将(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-((4-甲氧基苄基)氨基)-2-氰基-5-甲基苯基-6-三氟甲基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(100mg, 0.14mmol)加入到反应液中。所得反应液在室温条件下继续反应 1h。LCMS 监测反应结束后, 反应液倒入 30 mL 冰水中淬灭反应。再用乙酸乙酯萃取。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 得粗产品(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-氰基-3-((4-甲氧基苄基)氨基)-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-2-(((*S*)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(110mg, 收率 90%)。LCMS (*m/z*): 873.2 (*M*+*H*).

步骤 I: 2-(4-(((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((*S*)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲腈

向化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-氰基-3-((4-甲氧基苄基)氨基)-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-2-(((*S*)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(100mg, 0.11mmol)中加入三氟乙酸(2mL)。所得反应液在 50℃下搅拌反应 0.5h。LCMS 监测反应结束后, 反应液经 pre-HPLC (C18, CAN/(10mmol NH₄HCO₃/H₂O)=35-65%)纯化, 得白色固体产品 2-(4-(((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((*S*)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲腈(25mg, 收率 33%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.74 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.51 – 4.39 (m, 2H), 4.24 (dd, *J* = 28.3, 12.2 Hz, 2H), 3.57 – 3.44 (m, 6H), 2.77 – 2.65 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.15 – 2.00 (m, 3H), 1.72 – 1.57 (m, 4H), 1.17 (s, 3H).LCMS (*m/z*): 652.3 (*M*+*H*).

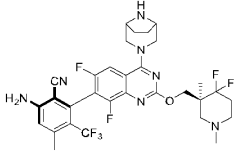
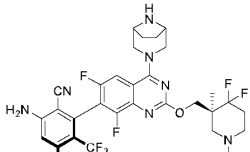
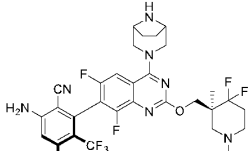
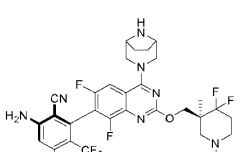
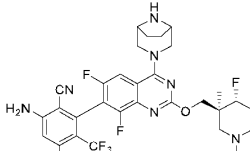
中间体 80-11-1 及 80-11-2

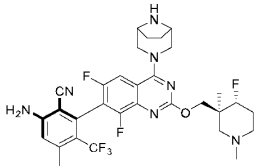
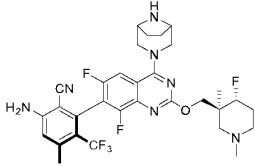
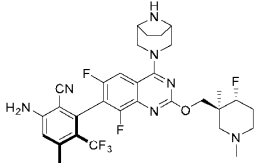
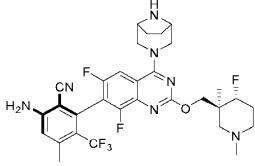
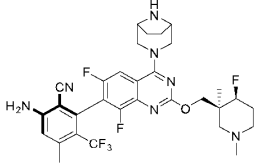
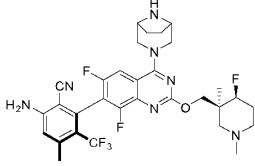
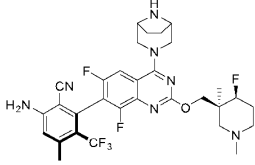


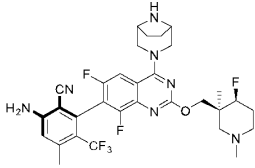
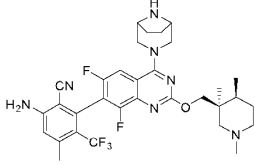
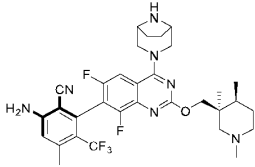
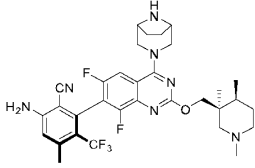
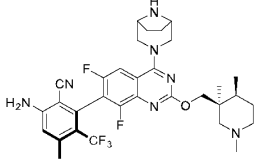
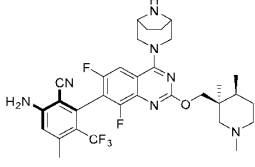
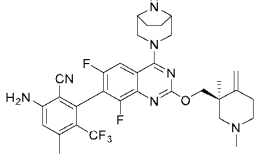
化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-((4-甲氧基苄基)氨基)-2-氰基-5-甲基苯基-6-三氟甲基)-2,6,8-三氟

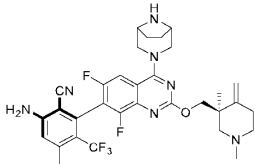
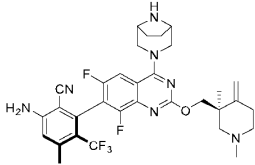
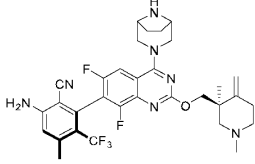
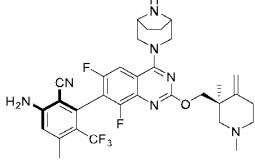
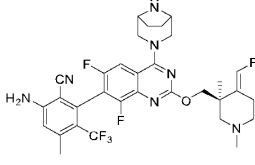
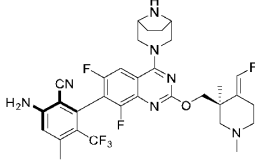
噻唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(中间体 80-11, 910mg)经手性 HPLC(SHIMADZU LC-20AP)拆分(分离柱: DAICEL CHIRALPAK ®IA, 250*25mm 10µm; 流动相: n-Hexane/ETOH (+0.1% 7.0mol/l Ammonia in MeOH)=60/40; 流速 40mL/min), 得到首先洗脱出来的异构体 1 为中间体 80-11-1(346mg, 相对保留时间较小), 手性分析方法 5, Rt=11.208, LCMS (m/z): 713.3 (M+H); 随后洗脱出来的异构体 2 为中间体 80-11-2(362mg, 相对保留时间较大), 手性分析方法 5, Rt=15.041, LCMS (m/z): 713.3 (M+H)。

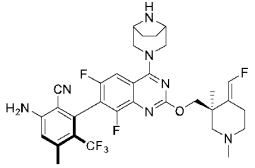
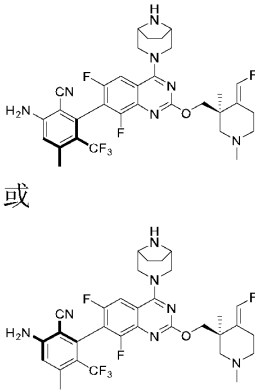
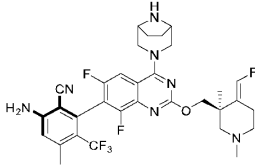
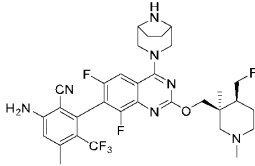
由中间体 80-11、80-11-1 及 80-11-2 出发, 参照实施例 80 的合成方案制备并表征下述化合物。

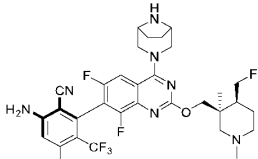
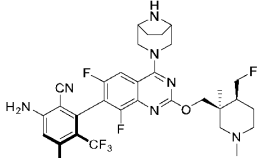
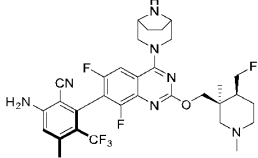
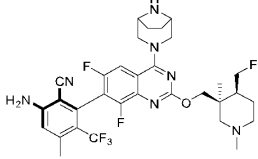
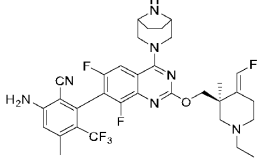
实 施 例	结 构	名 称	中 间 体	表 征 数 据
80-1	 或 	2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟噻唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲腈	80-11-1	LCMS (m/z): 652.3 (M+H)。
80-2	 或 	2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟噻唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲腈	80-11-2	LCMS (m/z): 652.3 (M+H)。
81		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟噻唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲腈	80-11	LCMS (m/z): 634.3 (M+H)。

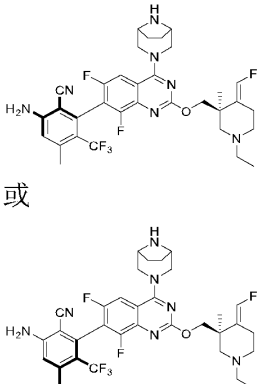
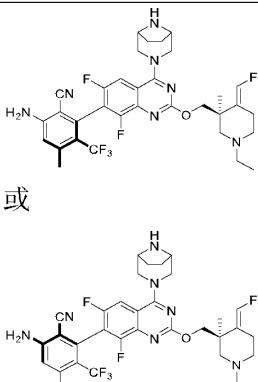
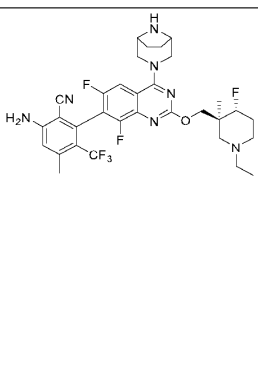
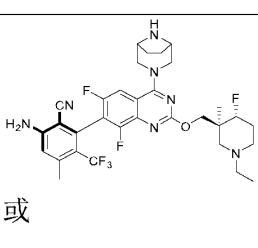
		基-3-(三氟甲基)苄腈		
81-1	 或 	2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	80-11-1	LCMS (m/z): 634.3 (M+H)。
81-2	 或 	2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	80-11-2	LCMS (m/z): 634.3 (M+H)。
81-3	 或 	2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	80-11-1	LCMS (m/z): 634.3 (M+H)。
81-4	 或 	2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-	80-11-2	LCMS (m/z): 634.3 (M+H)。

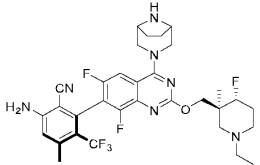
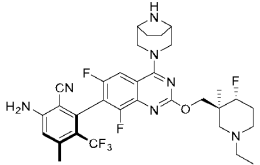
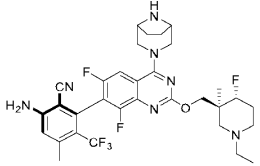
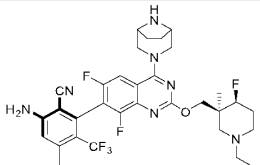
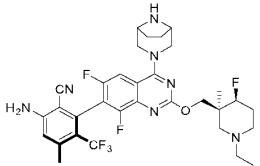
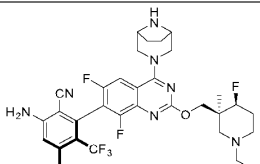
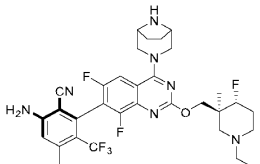
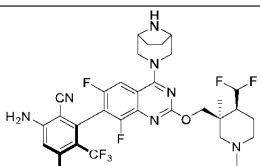
		7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈		
82		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1,3,4-三甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	80-11	LCMS (m/z): 630.3 (M+H)。
82-1	 或 	2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1,3,4-三甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	80-11-1	LCMS (m/z): 630.3 (M+H)。
82-2	 或 	2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1,3,4-三甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	80-11-2	LCMS (m/z): 630.3 (M+H)。
83		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉	80-11	LCMS (m/z): 628.3 (M+H)。

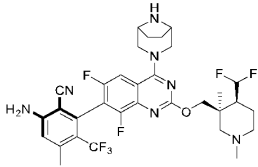
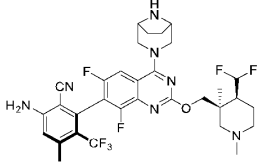
		啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈		
83-1	 或 	2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	80-11-1	LCMS (m/z): 628.3 (M+H)。
83-2	 或 	2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	80-11-2	LCMS (m/z): 628.3 (M+H)。
84		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	80-11	LCMS (m/z): 646.3 (M+H)。
84-1	 或	2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基	80-11-1	LCMS (m/z): 646.3 (M+H) 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.76 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H),

		哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈		6.92 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 86.7$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.38 – 4.23 (m, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 2H), 2.71 – 2.65 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 – 2.20 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.99 – 1.76 (m, 7H), 1.17 – 1.04 (m, 3H).
84-2	 或 	2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	80-11-2	LCMS (m/z): 646.3 (M+H)。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.81 (s, 0.5 H), 6.60 (s, 0.5 H), 4.61 – 4.54 (m, 1H), 4.34 – 4.19 (m, 3H), 3.79 – 3.67 (m, 2H), 3.60 – 3.47 (m, 2H), 2.71 – 2.65 (m, 2H), 2.44 – 2.39 (m, 3H), 2.26 – 2.19 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.04 – 1.72 (m, 7H), 1.10 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -53.45, -120.11, -124.26, -138.85.
85		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲	80-11	LCMS (m/z): 648.3 (M+H)。

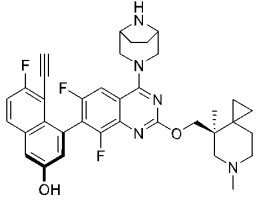
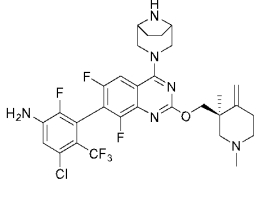
		基)苄腈		
85-1	 或 	2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	80-11-1	LCMS (m/z): 648.3 (M+H)。
85-2	 或 	2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	80-11-2	LCMS (m/z): 648.3 (M+H) 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.79 – 7.71 (m, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.76 – 4.60 (m, 1H), 4.54 – 4.36 (m, 2H), 4.36 – 4.19 (m, 3H), 3.88 – 3.75 (m, 2H), 3.65 – 3.52 (m, 2H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 2.86 – 2.70 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.88 – 1.57 (m, 8H), 1.06 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -53.42~ -53.49, -73.42~ -73.43, -119.89, -124.09.
86		2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-	80-11	LCMS (m/z): 660.3 (M+H)。

		氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈		
86-1	 或	2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S,E)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	80-11-1	LCMS (m/z): 660.3 (M+H)。
86-2	 或	2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S,E)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	80-11-2	LCMS (m/z): 660.3 (M+H)。
87		2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4R)-1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	80-11	LCMS (m/z): 648.3 (M+H)。
87-1	 或	2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4R)-1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-	80-11-1	LCMS (m/z): 648.3 (M+H)。

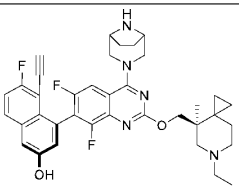
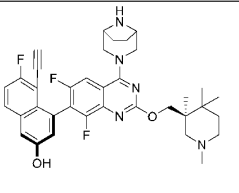
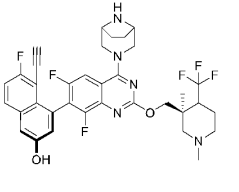
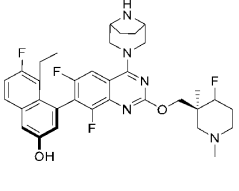
		二氟喹唑啉-7-基)- 6-氨基-4-甲基-3- (三氟甲基)苄腈		
87-2	 或 	2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- 二氮杂双环[3.2.1] 辛 -3- 基)-2- (((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1- 乙 基 - 4-氟-3-甲基哌啶- 3-基)甲氧基)-6,8- 二氟喹唑啉-7-基)- 6-氨基-4-甲基-3- (三氟甲基)苄腈	80-11-2	LCMS (m/z): 648.3 (M+H)。
87-3	 或 	2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- 二氮杂双环[3.2.1] 辛 -3- 基)-2- (((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4- 氟-3-甲基哌啶-3- 基)甲氧基)-6,8-二 氟喹唑啉-7-基)-6- 氨基-4-甲基-3-(三 氟甲基)苄腈	80-11-1	LCMS (m/z): 648.3 (M+H)。
87-4	 或 	2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- 二氮杂双环[3.2.1] 辛 -3- 基)-2- (((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4- 氟-3-甲基哌啶-3- 基)甲氧基)-6,8-二 氟喹唑啉-7-基)-6- 氨基-4-甲基-3-(三 氟甲基)苄腈	80-11-2	LCMS (m/z): 648.3 (M+H)。
288-1		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- 二氮杂双环[3.2.1] 辛 -3- 基)-2- (((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二 氟	80-11-1	LCMS (m/z): 666.3 (M+H)。

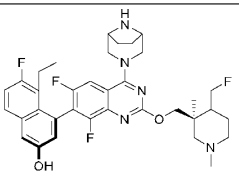
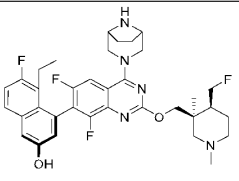
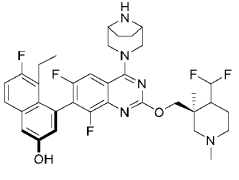
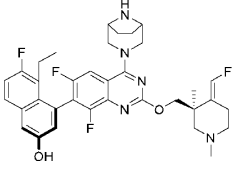
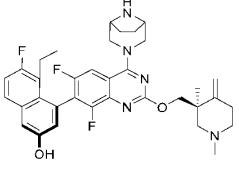
	或 	甲基)-1,3-二甲基 哌啶-3-基)甲氧 基)-6,8-二氟喹唑 啉-7-基)-6-氨基-4- 甲基-3-(三氟甲基) 苯胺		
288-2	或 	2-(4-((1R,5S)-3,8- 二氮杂双环[3.2.1] 辛-3-基)-2- (((3S,4S)-4-(二氟 甲基)-1,3-二甲基 哌啶-3-基)甲氧 基)-6,8-二氟喹唑 啉-7-基)-6-氨基-4- 甲基-3-(三氟甲基) 苯胺	80-11-2	LCMS (m/z): 666.3 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, Methanol- d ₄) δ 7.63 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.22 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 4.60 – 4.46 (m, 4H), 3.89 – 3.75 (m, 2H), 3.72 – 3.59 (m, 2H), 3.23 – 3.04 (m, 2H), 2.53 – 2.43 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.24 – 2.11 (m, 1H), 2.00 – 1.83 (m, 8H), 1.23 (s, 3H).

参照上述合成方法或适当变体, 本发明还合并并表征了下述化合物:

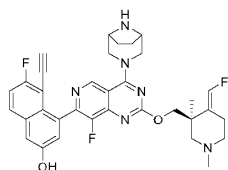
88		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂 双环[3.2.1]辛-3-基)-2- (((S)-4,6-二甲基-6-氮杂螺 [2.5]辛-4-基)甲氧基)-6,8- 二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔 基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 628.3 (M+H)
89		3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂 双环[3.2.1]辛-3-基)-2- (((S)-1,3-二甲基-4-亚甲基 哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二 氟喹唑啉-7-基)-5-氯-2-氟 -4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 641.2 (M+H)

90		3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 647.2 (M+H)
91		3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 659.2 (M+H)
92		3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 627.3 (M+H)
93		3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 639.3 (M+H)
94		3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-2,6-二氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺	LCMS (m/z): 663.0 (M+H)。 ¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.64 – 7.50 (m, 1H), 4.64 – 4.55 (m, 1H), 4.52 – 4.36 (m, 3H), 3.69 – 3.54 (m, 4H), 2.81 – 2.30 (m, 7H), 2.27 (s, 3H), 2.19 – 2.04 (m, 2H), 1.93 – 1.76 (m, 4H), 1.26 (s, 3H)。

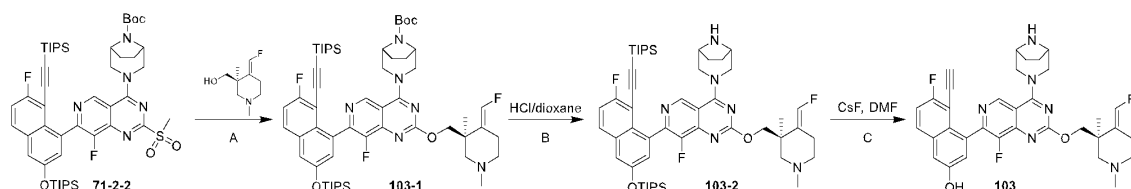
95		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-6-乙基-4-甲基-6-氮杂螺[2.5]辛-4-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 642.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.05 – 7.93 (m, 1H), 7.59 – 7.44 (m, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.53 – 4.40 (m, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.55 – 3.42 (m, 4H), 2.83 – 2.59 (m, 2H), 2.28 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.16 – 1.79 (m, 3H), 1.78 – 1.72 (m, 1H), 1.71 – 1.54 (m, 3H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 0.88 – 0.74 (m, 1H), 0.70 (s, 3H), 0.64 – 0.58 (m, 1H), 0.58 – 0.48 (m, 1H), 0.18 – 0.07 (m, 1H), 0.05 – -0.04 (m, 1H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -110.17, -119.34, -124.72。
96		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((<i>S</i>)-1,3,4,4-四甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 644.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
97		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i>)-1,3-二甲基-4-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 670.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
98		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 624.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

99		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 638.3 (M+H)。
99-1		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 638.3 (M+H)。
100		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 656.3 (M+H)。
101		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 636.3 (M+H)。
102		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 618.3 (M+H)。

实施例 103



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇



5 **步骤 A:** (1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在冰浴下，向化合物(S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(17mg, 0.09mol)的无水四氢呋喃(2mL)中加入钠氢(5mg, 0.13mmol)，保持温度搅拌反应 0.5h 后，将(1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(60mg, 0.06mmol)加入到反应液中。所得反应液在室温条件下继续反应 2h。LCMS 监测反应结束后，反应液倒入 30 mL 冰水中淬灭反应。再用乙酸乙酯萃取。有机相合并后，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩干，得粗产品(1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(((S, E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(50mg, 收率 48%)。LCMS (m/z): 1027.5 (M+H)。

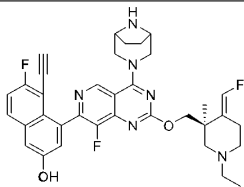
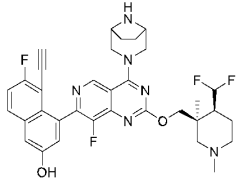
步骤 B: 4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(((S, E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

在室温下，向化合物(1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(50mg, 0.05mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液中加入 0.5mL 的 HCl(4N 的 1,4-二氧六环溶液)。反应液在室温下反应 1h。LCMS 监测反应结束后，将反应液浓缩干，得粗产品 4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(30mg)。LCMS (m/z): 927.4 (M+H)。

步骤 C: 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇

在室温下, 向化合物 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(30 mg, 0.03 mmol)的 DMF(2 mL)溶液中加入氟化铯(49 mg, 0.33 mmol)。所得反应液在 50 摄氏度下搅拌反应 2 小时。LCMS 监测反应结束后, 反应液经 pre-HPLC(C18, CAN/(10mmol NH₄HCO₃/H₂O)=30-70%)纯化, 得白色固体产品 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(2 mg, 收率 10%)。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.99 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 86.3 Hz, 1H), 4.68 – 4.55 (m, 3H), 4.44 – 4.32 (m, 1H), 3.75 – 3.63 (m, 3H), 3.33 – 3.31 (m, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.83 – 2.74 (m, 1H), 2.71 – 2.62 (m, 1H), 2.38 – 2.27 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03 – 1.77 (m, 6H), 1.20 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Methanol-*d*₄) δ -111.74, -139.28 ~ -139.52; LCMS (m/z): 616.2 (M+H)。

参照上述合成方法或适当变体, 本发明还合成并表征了下述化合物:

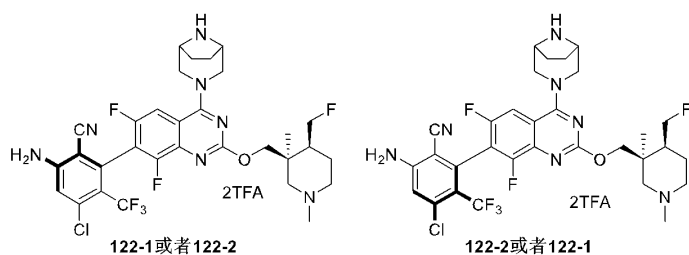
实施例	结构	名称	表征数据
104		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 629.3 (M+H)。
105		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 635.3 (M+H) 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.48 – 6.14 (m, 1H), 4.59 – 4.51 (m, 1H), 4.50 – 4.34 (m, 3H), 3.97 – 3.93 (m, 1H), 3.91 – 3.79 (m, 2H), 3.78 – 3.65 (m, 2H), 2.90 – 2.76 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.90 – 1.58 (m,

			9H), 1.12 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -110.77, -115.81, -118.91, -139.76.
106		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 649.3 (M+H)。
107		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 615.3 (M+H)。
108		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-甲氧基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 629.3 (M+H)。
109		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-4,6-二甲基-6-氮杂螺[2.5]辛-4-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 611.3 (M+H)。
110		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-6-乙基-4-甲基-6-氮杂螺[2.5]辛-4-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 625.3 (M+H)。
111		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙	LCMS (m/z): 621.3 (M+H)。

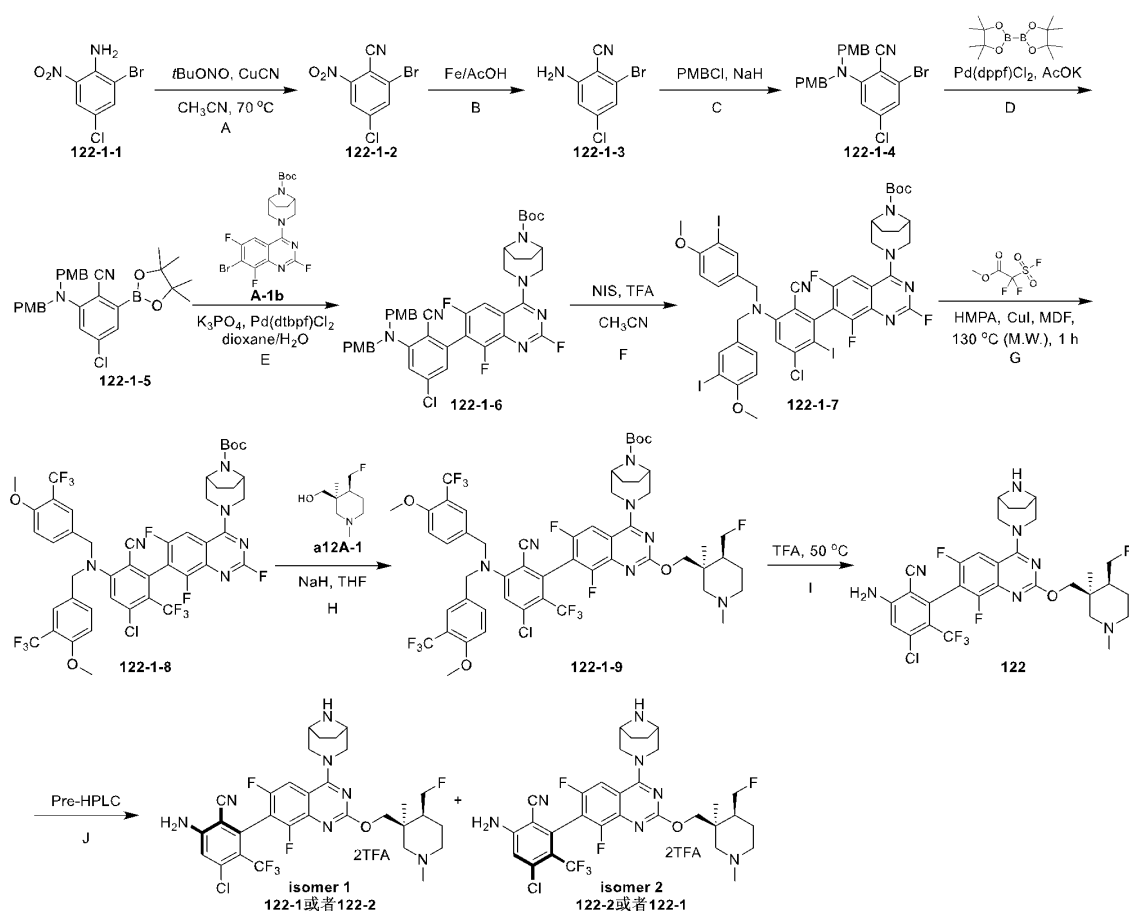
		炔基-6-氟萘-2-醇	
112		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S)-1-乙基-4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 635.3 (M+H)。
113		2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(3S,4S)-4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 646.3 (M+H)。
114		2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S)-4,6-二甲基-6-氮杂螺[2.5]辛-4-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 642.3 (M+H)。
115		2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 662.3 (M+H)。
116		2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 680.3 (M+H)。
117		2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 644.3 (M+H)。

118		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-1-乙基-3-甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 642.3 (M+H)。
119		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-甲氧基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 660.3 (M+H)。
120		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-6-乙基-4-甲基-6-氮杂螺[2.5]辛-4-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 656.3 (M+H)。
121		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-1-乙基-4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 666.3 (M+H)。

实施例 122-1 及实施例 122-2



(*Ra* 或 *Sa*) -2-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈 · 三氟乙酸盐



步骤 A: 2-溴-4-氯-6-硝基苯甲腈

将亚硝酸叔丁酯(4.92g, 47.72mmol)和氰化亚铜(4.27g, 47.72mmol)在乙腈(50mL)中于 70°C 搅拌 15min。后将 2-溴-4-氯-6-硝基苯胺的乙腈(20mL)溶液滴加到上述反应体系中, 所得混合物在 70°C 搅拌反应 16h。TLC 监测反应完成, 将体系冷却至室温, 硅藻土过滤, 收集滤液并浓缩, 得到的粗品经 FCC(SiO_2 , EA/PE=0-50%)纯化, 得到黄色固体 2-溴-4-氯-6-硝基苯甲腈 (3.1g, 收率 50%)。

步骤 B: 2-氨基-6-溴-4-氯苯甲腈

室温下, 将化合物 2-溴-4-氯-6-硝基苯甲腈(3.0g, 11.47mmol)溶解于醋酸(50mL), 将铁粉 (3.2g, 57.37mmol)缓慢加入其中, 所得混合物在室温下搅拌 1h。减压蒸馏除去醋酸, 加入 EA(100mL)后超声震荡。硅藻土过滤, 收集滤液依次用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)和饱和食盐水(30mL)洗涤, 浓缩, 得粗品经 FCC(SiO_2 , EA/PE=0-50%)纯化, 得到淡黄色固体 2-氨基-6-溴-4-氯苯甲腈(2.37g, 收率 89%)。LCMS(m/z): 231.9/233.9 (M+H)。

步骤 C: 2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-4-氯苯腈

室温下, 将 NaH (1.02g, 25.6mmol)加入到 2-氨基-6-溴-4-氯苯甲腈(2.37g, 10.24mmol)的 DMF(25mL)溶液中, 搅拌 15min 后, 滴加 PMBCl (3.53g, 22.52mmol), 所得混合物室温搅拌

16h。加入饱和氯化铵溶液(25mL)淬灭反应。反应体系用 EA(30mL×3)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤后浓缩, 所得粗品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-40%)纯化, 得到淡黄色固体 2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-4-氯苄腈(4.7g, 收率 97%)。LCMS(m/z): 493.0/495.0 (M+Na)。

步骤 D: 2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄腈

5 氮气保护下, 将 2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-4-氯苄腈(2.0g, 4.24mmol)、醋酸钾(1.25g, 12.72mmol)、联二硼酸频哪醇酯(5.38g, 21.2mmol)和 Pd(dppf)Cl₂(307mg, 0.42mmol)的二氧六环(30mL)溶液加热至 100℃搅拌 1h。TLC 监测反应结束, 冷却至室温, 减压蒸馏除去溶剂, 得到粗品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-30%)纯化, 得到棕色固体 2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄腈(2.0g, 收率 91%)。

10 **步骤 E:** (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氰基苄基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

氮气保护下, 将(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(2.0g, 4.23mmol)、2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄腈(3g, 5.92mmol)、磷酸钾(2.21g, 10.56mmol)和 Pd(dtbpf)Cl₂(276mg, 0.42mol)的二氧六环(25mL)/水(6mL)溶液加热至 100℃搅拌 2h。LCMS 监测反应完成, 冷却至室温, 减压蒸馏除去溶剂, 得到粗品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-30%)纯化, 得到淡黄色固体(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氰基苄基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.3g, 收率 39.2%)。LCMS(m/z): 785.3 (M+H)。

20 **步骤 F:** (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(3-碘-4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氰基-6-碘苄基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

将硫酸银(2.38g, 7.64mmol)加入(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氰基苄基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.2g, 1.53mmol)和碘(1.94g, 7.64mmol)的 DMF(15mL)溶液中, 所得混合物避光室温搅拌 16h。反应液通过硅藻土过滤, 滤液加入乙酸乙酯(30mL), 依次用饱和亚硫酸氢钠饱和溶液、饱和氯化钠洗涤, 减压浓缩, 得到粗品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-40%)纯化, 得到淡黄色固体(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(3-碘-4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氰基-6-碘苄基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(0.6g, 收率 4%)。LCMS(m/z): 1163.0 (M+H)。

步骤 G: (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氰基-6-(三氟甲基)苄基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯

30 室温下, 将(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(3-碘-4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-2-氰基-6-碘苄基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(600mg, 0.52mmol)、氟磺酰基二氟乙酸甲酯(500mg, 2.58mmol)、CuI (200mg, 1.03mmol)和 HMPA(0.2mL)溶于 DMF(3mL)中, 所得混合物微波加热至 130℃反应 1h。LCMS 监测反应完成, 硅藻土过滤。收集滤液, 加入 EA(20mL), 用饱和食盐水洗涤(15mL×2), 减压蒸馏除去溶剂, 得粗品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-30%)纯化, 得到淡黄色固体 (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氰基-6-(三氟甲

基)苯基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(400mg, 收率 78%)。LCMS(m/z): 989.2 (M+H)。

步骤 H: (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氰基-6-(三氟甲基)苯基)-6,8-二氟-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯

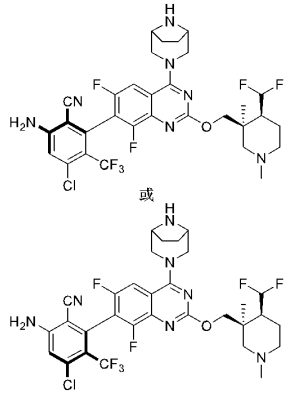
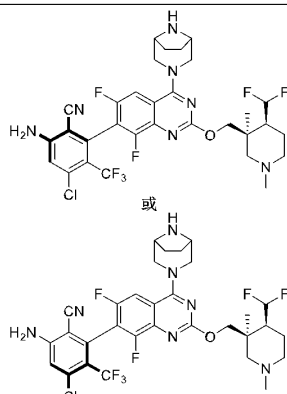
室温下, 将 NaH(8mg, 0.20mmol)加入到((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(35mg, 0.20mmol)的 THF(3mL)溶液中, 所得混合物室温搅拌 20min, 后加入(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氰基-6-(三氟甲基)苯基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(100mg, 0.10mmol), 所得反应液在室温继续搅拌 2h。加入饱和 NH₄Cl 水溶液(1mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(10mL×2)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压蒸馏除去溶剂, 得到(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氰基-6-(三氟甲基)苯基)-6,8-二氟-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(50mg, 收率 43%), 直接用于下一步反应。LCMS(m/z): 1144.3 (M+H)。

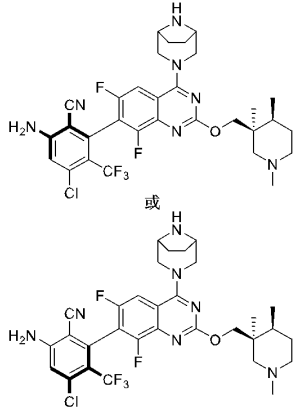
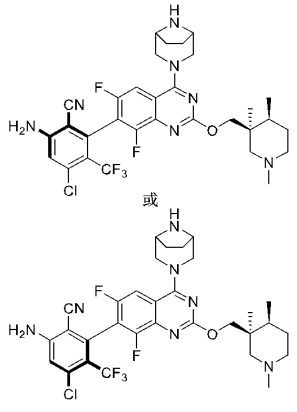
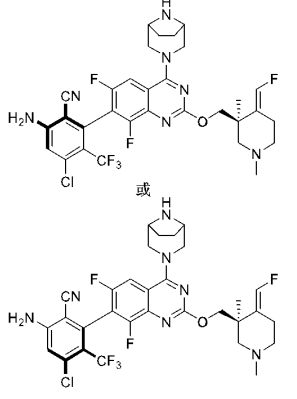
步骤 I 及 J: (*Ra* 或 *Sa*) -2-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈·三氟乙酸盐

室温下, 将(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-(双(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苄基)氨基)-5-氯-2-氰基-6-(三氟甲基)苯基)-6,8-二氟-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(50mg, 0.044mmol)溶于 2mL TFA 中, 所得的混合物 50℃搅拌 1h, 减压蒸馏除去溶剂, 得到粗品 2-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈(化合物 122), 经 Pre-HPLC(C18, CAN/(0.1%FA/H₂O)=25-40%)分离得到先洗脱出来的异构体 122-1(相对保留时间较小, 5.5mg), LCMS(m/z): 668.2 (M+H), ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.78 (dd, *J*=9.9, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.80 – 4.62 (m, 5H), 4.35 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 2H), 3.95 – 3.85 (m, 2H), 3.75 – 3.64 (m, 2H), 3.17 – 3.09 (m, 1H), 3.02 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.27 – 2.13 (m, 5H), 2.05 – 1.96 (m, 2H), 1.27 (s, 3H); 后洗脱出来的异构体 122-2 (相对保留时间较大, 6.1mg), LCMS(m/z): 668.2 (M+H), ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.77 (dd, *J*=9.9, 1.8Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.81 – 4.61 (m, 5H), 4.34 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 2H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.75 – 3.64 (m, 2H), 3.17 – 3.09 (m, 1H), 3.01 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.18 (s, 4H), 2.08 – 1.96 (m, 2H), 1.27 (s, 3H)。

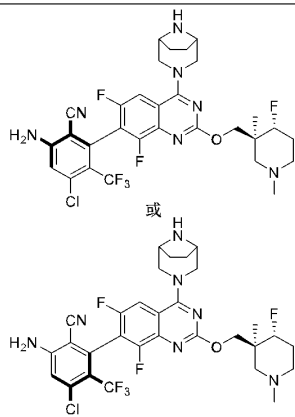
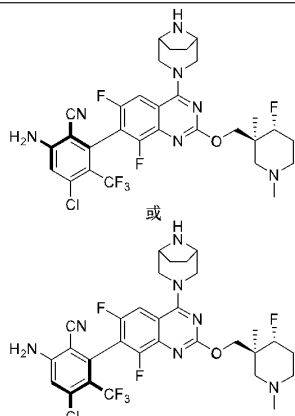
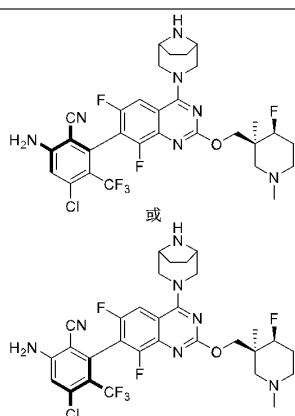
由化合物 122 拆分得到 122-1 及 122-2, 也可以采用适当手性 HPLC 或者 SFC 方法获得。

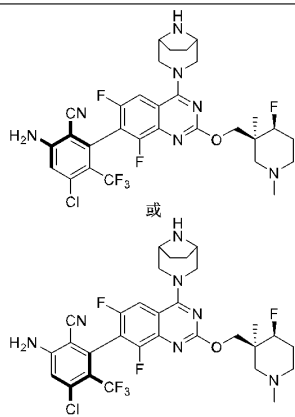
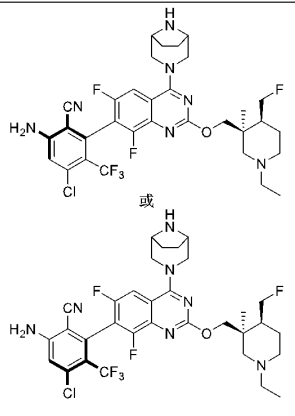
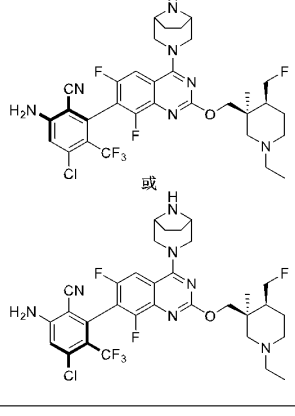
参照上述合成方法或适当变体, 本发明还合成并表征了下述化合物:

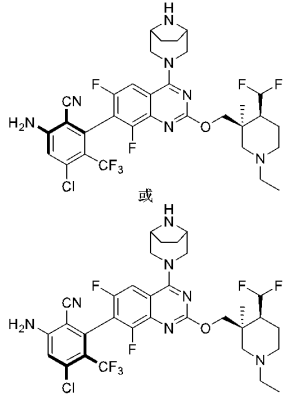
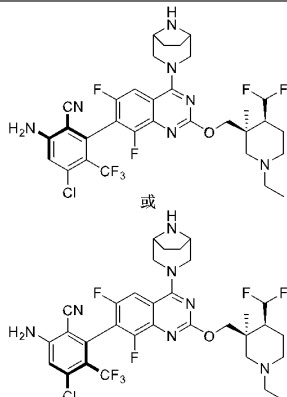
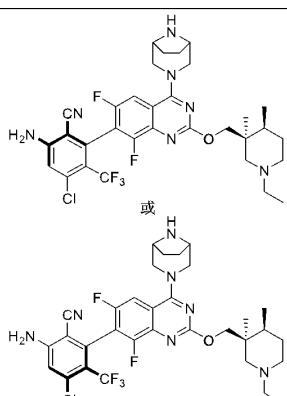
实施例	结构	名称	表征数据
123-1		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苯腈	LCMS (m/z): 686.3 (M+H). ¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.78 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.30 (t, <i>J</i> = 54.9 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.76 – 4.62 (m, 2H), 4.37 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.31 – 4.23 (m, 2H), 3.94 – 3.83 (m, 2H), 3.78 – 3.67 (m, 2H), 3.17 – 3.09 (m, 1H), 3.04 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.95(s, 3H), 2.34 – 2.23 (m, 2H), 2.22 – 2.03 (m, 5H), 1.32 (s, 3H).
123-2		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苯腈	LCMS (m/z): 686.3 (M+H). ¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.78 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.30 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 4.70 (t, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 4.35 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.94 – 3.83 (m, 2H), 3.72 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 3.14 – 2.99 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.28 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 2.18 (s, 4H), 2.10 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H).

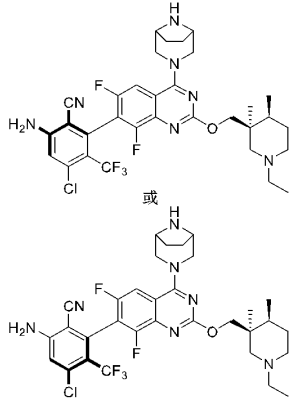
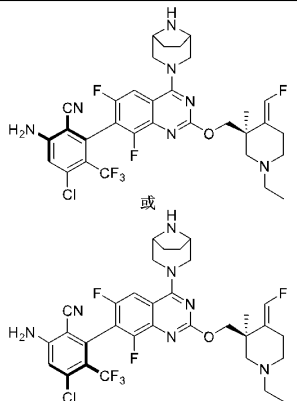
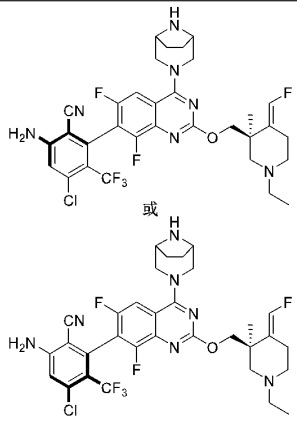
124-1		(Ra 或 Sa) -2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3S,4S)-1,3, 4-三甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 650.2 (M+H)。
124-2		(Ra 或 Sa) -2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3S,4S)-1,3, 4-三甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 650.2 (M+H)。
125-1		(Ra 或 Sa) -2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 666.2 (M+H)。

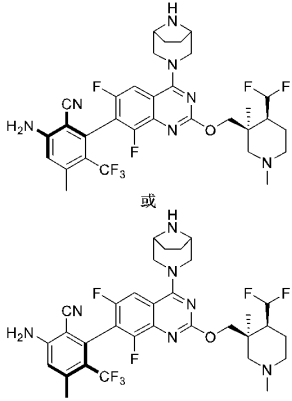
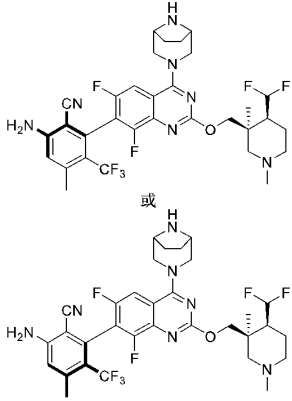
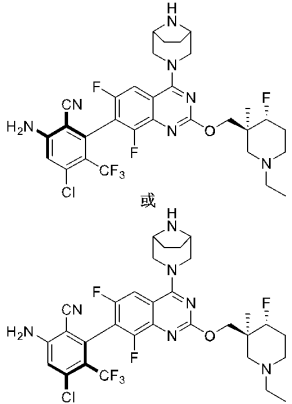
125-2		(Ra 或 Sa) -2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 666.2 (M+H)。
126-1		(Ra 或 Sa) -2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3S,4S)-4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 666.2 (M+H)。
126-2		(Ra 或 Sa) -2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3S,4S)-4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 666.2 (M+H)。

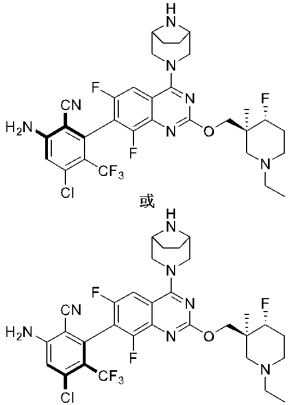
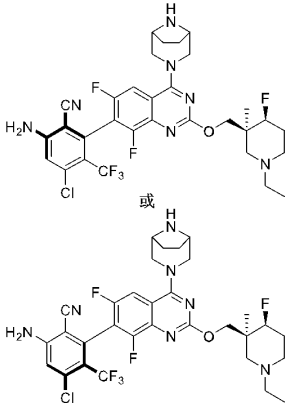
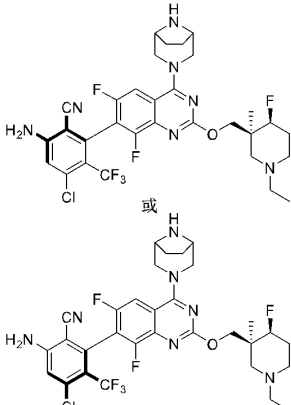
127-1		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 654.2 (M+H)。
127-2		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 654.2 (M+H)。
127-3		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 654.2 (M+H)。

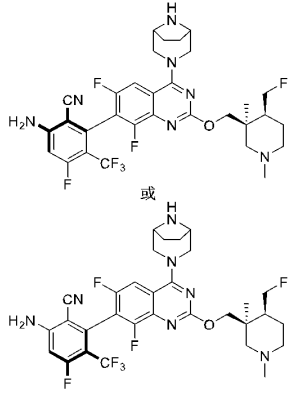
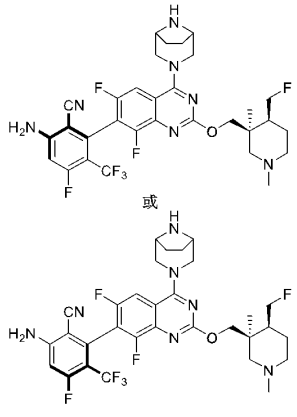
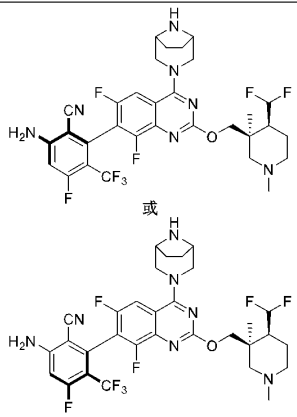
127-4		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 654.2 (M+H)。
128-1		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 682.2 (M+H)。
128-2		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 682.2 (M+H)。

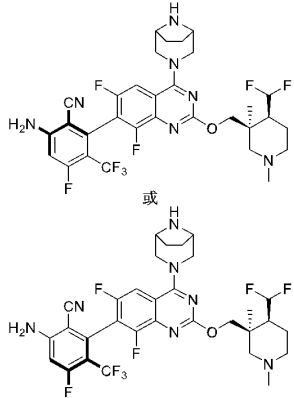
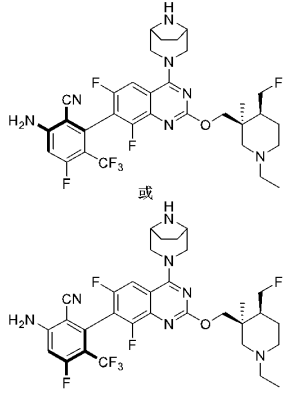
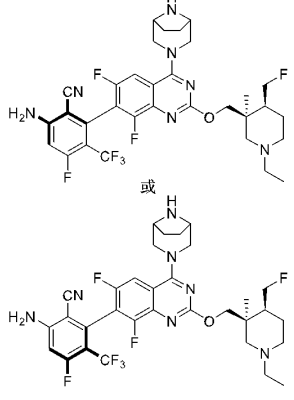
129-1		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 700.2 (M+H)。
129-2		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 700.2 (M+H)。
130-1		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 664.3 (M+H)。

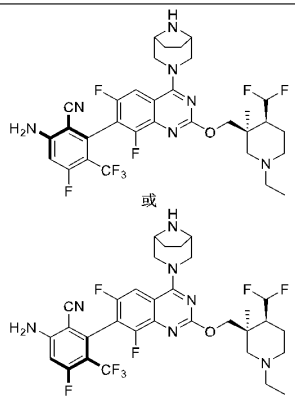
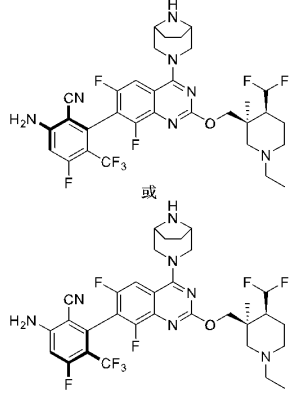
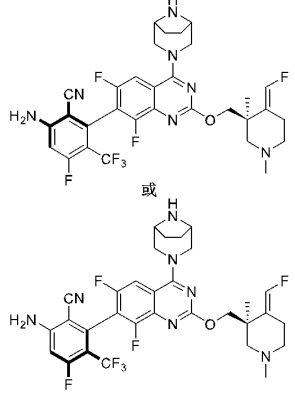
130-2		(Ra 或 Sa) -2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 664.3 (M+H)。
131-1		(Ra 或 Sa) -2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S,E)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 680.2 (M+H)。
131-2		(Ra 或 Sa) -2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S,E)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 680.2 (M+H)。

132-1		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 666.3 (M+H)。
132-2		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 666.3 (M+H)。
133-1		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 668.2 (M+H)。

133-2		(Ra 或 Sa) -2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4R)-1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 668.2 (M+H)。
133-3		(Ra 或 Sa) -2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 668.2 (M+H)。
133-4		(Ra 或 Sa) -2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 668.2 (M+H)。

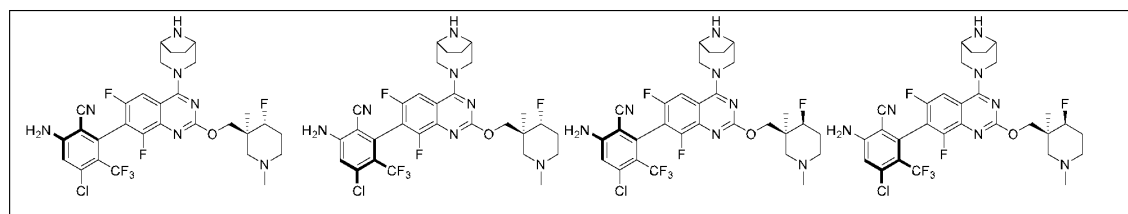
134-1		(Ra 或 Sa) -2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3S,4S)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 652.3 (M+H)。
134-2		(Ra 或 Sa) -2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3S,4S)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 652.3 (M+H)。
135-1		(Ra 或 Sa) -2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 670.3 (M+H)。

135-2		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苯腈	LCMS (m/z): 670.3 (M+H)。
136-1		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苯腈	LCMS (m/z): 666.3 (M+H)。
136-2		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苯腈	LCMS (m/z): 666.3 (M+H)。

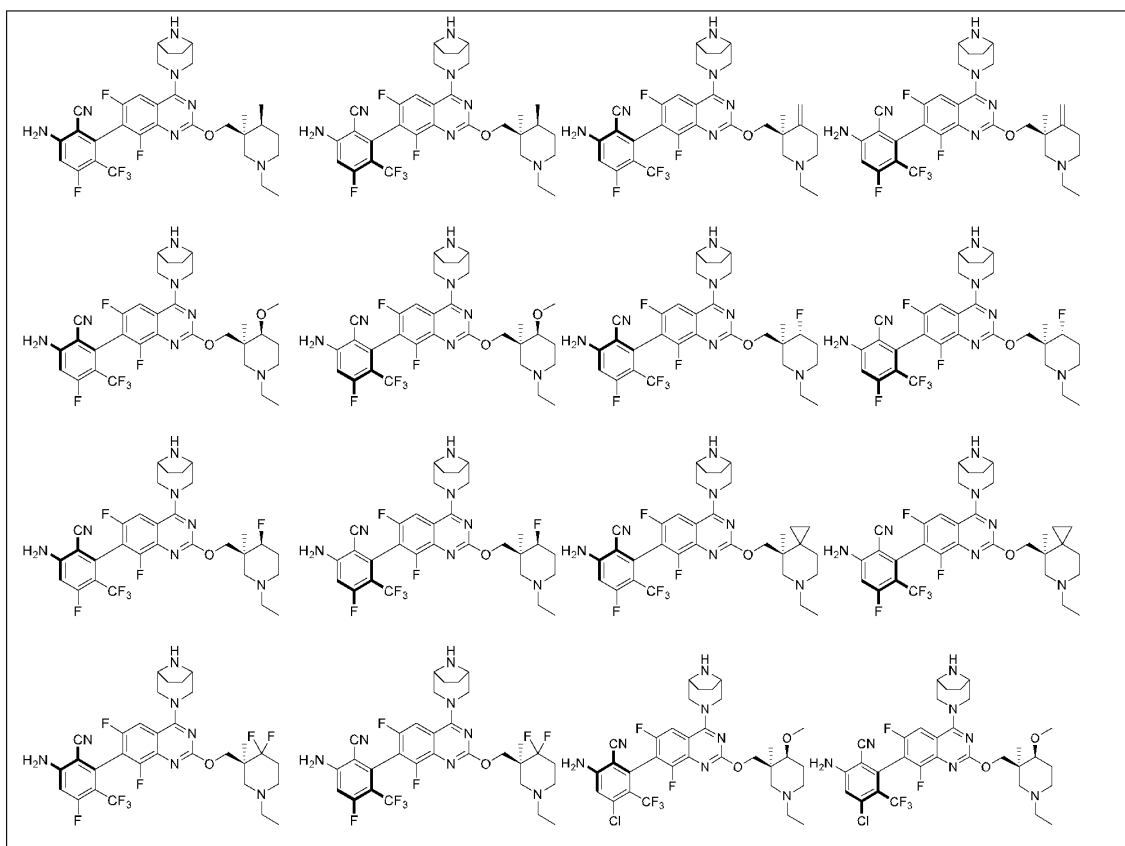
137-1		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 684.3 (M+H)。
137-2		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 684.3 (M+H)。
138-1		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 650.2 (M+H)。

138-2		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 650.2 (M+H)。
139-1		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 664.3 (M+H)。
139-2		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 664.3 (M+H)。

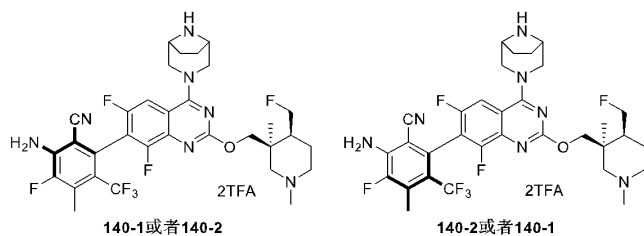
参照上述合成方案并使用适当的中间体，可以制备合成下表所列化合物。



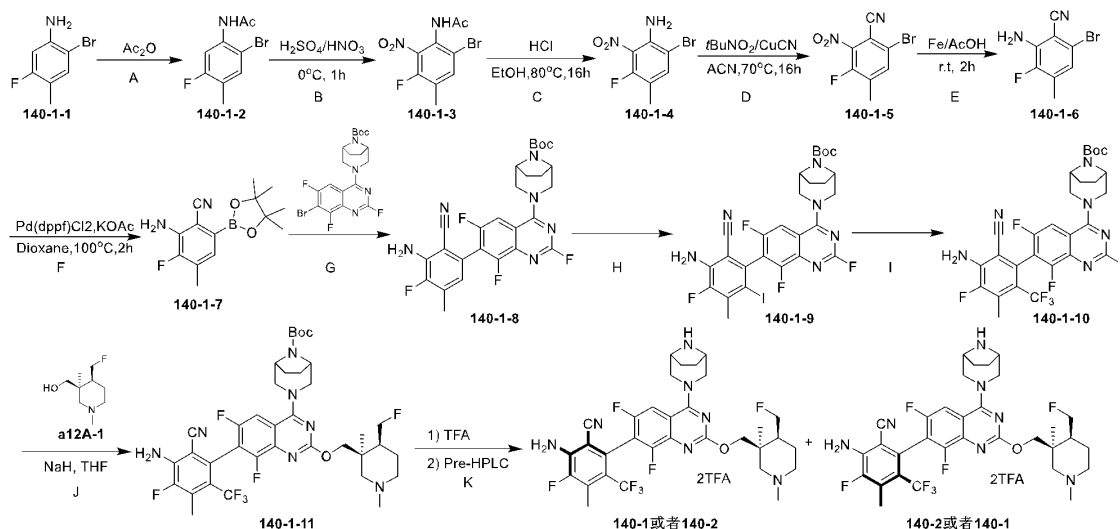




实施例 140-1 及实施例 140-2



(*Ra* 或 *Sa*)-2-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-5-氟-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈·三氟乙酸盐



步骤 A: *N*-(2-溴-5-氟-4-甲基苯基)乙酰胺

室温下, 将乙酸酐(5.0 g, 49.0 mmol)滴入到 2-溴-5-氟-4-甲基苯胺(10.0g, 49.0mmol)和二氯甲烷(150mL)的混合溶液中。加完后在室温下搅拌 5h。LCMS 监测反应结束后, 反应液直接浓缩得到白色固体 *N*-(2-溴-5-氟-4-甲基苯基)乙酰胺(12.7g, 粗品)。LC-MS (*m/z*): 245.8(*M*+*H*)和 247.8 (*M*+*H*)。

步骤 B: *N*-(6-溴-3-氟-4-甲基-2-硝基苯基)乙酰胺

冰水浴下, 将浓硫酸(39mL, 98%)滴入到 *N*-(2-溴-5-氟-4-甲基苯基)乙酰胺(12.7g)和浓硝酸(39mL, 68%)的混合溶液中。加完后在冰水浴下搅拌 1h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液用饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。合并有机相用饱和 NaCl 水溶液(200mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄干燥, 过滤, 将滤液旋干, 得棕色固体 *N*-(6-溴-3-氟-4-甲基-2-硝基苯基)乙酰胺(12.0g, 粗品)。LC-MS (*m/z*): 290.9 (*M*+*H*)和 292.9 (*M*+*H*)。

步骤 C: 6-溴-3-氟-4-甲基-2-硝基苯胺

室温下, 将浓盐酸(120mL, 12M)加入到 *N*-(6-溴-3-氟-4-甲基-2-硝基苯基)乙酰胺(12.0g)和乙醇(120mL)的混合溶液中。加完后加热到 80°C 搅拌过夜。LCMS 监测反应结束后, 反应液直接浓缩后用饱和碳酸氢钠水溶液(300 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。合并有机相用饱和 NaCl 水溶液(200mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄干燥, 过滤浓缩后经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-30%)纯化, 得到棕色固体 6-溴-3-氟-4-甲基-2-硝基苯胺(6.1g, 三步总收率 50%)。LC-MS (*m/z*): 248.9 (*M*+*H*)和 250.9 (*M*+*H*)。

步骤 D: 6-溴-3-氟-4-甲基-2-硝基苯甲腈

室温下, 将亚硝酸叔丁酯(5.0g, 49.0mmol)加入到 CuCN(4.4g, 49.0mmol)和乙腈(120mL)的混合溶液中, 所得体系加热到 70°C 搅拌 20min。在 70°C 下, 将 6-溴-3-氟-4-甲基-2-硝基苯胺(6.1g, 24.5mmol) 和乙腈(20mL)的混合溶液滴加到反应体系中, 加完后在 70°C 下搅拌 16h。

LCMS 监测反应结束后, 将反应液过滤, 滤液旋干得粗品用 FCC(SiO₂, EA/PE=0-25%)纯化, 得到棕色油状液体 6-溴-3-氟-4-甲基-2-硝基苯甲腈(2.5g, 收率 39%)。LC-MS (m/z): 259.0 (M+H) 和 261.0 (M+H)。

步骤 E: 2-氨基-6-溴-3-氟-4-甲基苯甲腈

- 5 室温下, 将铁粉(4.3g, 77.2mmol)加入到 6-溴-3-氟-4-甲基-2-硝基苯甲腈(2.5g, 9.65mmol) 和乙酸(50mL)的混合溶液中, 加完后室温下搅拌 2h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液过滤, 滤液用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。合并有机相用饱和 NaCl 水溶液(200mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩后, 粗品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-25%)纯化, 得到黄色固体 2-氨基-6-溴-3-氟-4-甲基苯甲腈(1.7g, 收率 77%)。LC-MS (m/z): 228.9 (M+H)和
10 230.9 (M+H)。

步骤 F: 2-氨基-3-氟-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲腈

- 室温下, 将 Pd(dppf)Cl₂ (282mg, 0.39mmol) 加入 2-氨基-6-溴-3-氟-4-甲基苯甲腈(1.0g, 3.86mmol), 4,4',4',5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼烷)(1.96g, 7.72mmol), 乙酸钾(1.14g, 11.6mmol)和二氧六环(50mL)的混合溶液中。氮气抽换三次后, 反应体系加热到 100℃, 搅拌
15 反应 2h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液旋干, 得粗品用 FCC(SiO₂, EA/PE=0-30%)纯化, 得到油状物 2-氨基-3-氟-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲腈 (1.1g, 收率 90%)。LC-MS (m/z): 278.0 (M+H)。

步骤 G: (1R,5S)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-4-氟-5-甲基苯基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯

- 20 室温下, 将 Pd(dtpf)Cl₂(260mg, 0.40mmol)加入 2-氨基-3-氟-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲腈(1.1g, 3.98mmol)、(1R,5S)-3-(7-溴-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.3g, 2.78mmol)、磷酸钾(2.5g, 12.0mmol)和二氧六环/水 (V/V=5:1, 60mL)的混合溶液中。氮气抽换三次后, 反应体系加热到 110℃, 搅拌反应 2h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液过滤, 滤液旋干, 所得粗品用 FCC(SiO₂, EA/PE=0-50%)纯化, 得
25 到黄色固体(1R,5S)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-4-氟-5-甲基苯基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯 (1.0g, 收率 49%)。LC-MS (m/z): 543.2 (M+H)。

步骤 H: (1R,5S)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-4-氟-6-碘-5-甲基苯基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯

- 室温下, 将硫酸银(3.0g, 9.68mmol)加入到(1R,5S)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-4-氟-5-甲基苯基)-
30 2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.0g, 1.94mmol)、碘单质(2.5g, 9.68mmol)和 DMF(30mL)的混合溶液中。加完后避光条件下室温搅拌 16h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液过滤, 滤液用饱和亚硫酸氢钠水溶液(200mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。有机相用饱和 NaCl 水溶液(100mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩, 粗品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-50%)纯化, 得到黄色固体(1R,5S)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-4-氟-6-碘-5-甲基苯基)-2,6,8-三

氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.1g, 收率 85%)。LC-MS (m/z): 669.1 (M+H)。

步骤 I: (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-4-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

- 5 室温下, 将 CuI (1.57g, 8.23mmol)加入到(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-4-氟-6-碘-5-甲基苯基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.1g, 1.65mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(3.16g, 16.5mmol)和 DMA (30mL)的混合溶液中。氮气抽换三次后, 反应体系加热到 100℃, 搅拌反应 1h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液过滤, 滤液用水溶液(200mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。有机相用饱和 NaCl 水溶液(150mL)洗涤, 无水
- 10 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩后粗品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-40%)纯化, 得到黄色固体(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-4-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(210mg, 收率 20%)。LC-MS (m/z): 611.0 (M+H)。

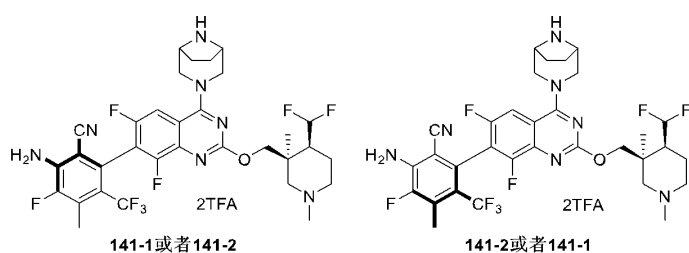
步骤 J: (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-4,5-二甲基-6-三氟甲基苯基)-6,8-二氟-2-((3*S*,4*S*)-4-氟甲基-1,3-二甲基哌啶-3-基甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

- 15 室温下, 将氢化钠(12mg, 0.29mmol, 60%wt)加入到(3*S*,4*S*)-4-氟甲基-1,3-二甲基哌啶-3-甲醇(26mg, 0.15mmol)和 THF (2mL)的混合溶液中。加完后室温下搅拌 0.5h。将(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-4-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(60mg, 0.098mmol)加入到反应体系中, 加完后室温搅拌 16h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液用饱和氯化铵水溶液(50mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合
- 20 并有有机相用饱和 NaCl 水溶液(70mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩后, 得到棕色固体(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-4,5-二甲基-6-三氟甲基苯基)-6,8-二氟-2-((3*S*,4*S*)-4-氟甲基-1,3-二甲基哌啶-3-基甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(80mg, 粗品)。LC-MS (m/z): 766.2 (M+H)。

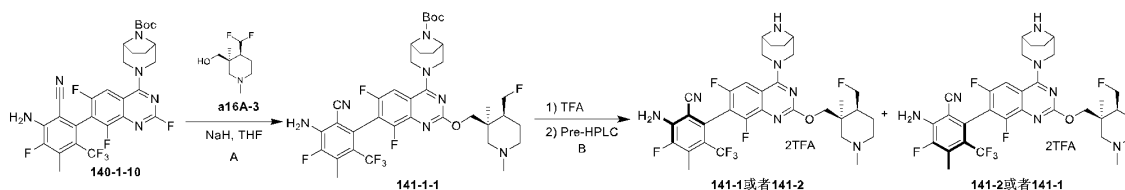
- 步骤 K:** (*Ra* 或 *Sa*) -2-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-6-氨基-5-氟-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈·三氟乙酸盐
- 25

- 室温下, 将 TFA(1 mL)加入到(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-4,5-二甲基-6-三氟甲基苯基)-6,8-二氟-2-((3*S*,4*S*)-4-氟甲基-1,3-二甲基哌啶-3-基甲氧基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(80mg, 0.11mmol)和 DCM(2mL)的混合溶液中。加完后室温下搅拌 0.5h。
- 30 LCMS 监测反应结束后, 将反应液浓缩, 得粗品用 prep-HPLC (C18, CAN/(0.1%FA/H₂O)=20-40%)纯化, 得到先洗脱出来的化合物 **140-1** (相对保留时间较小, 4.05mg, 收率 5.8%), LCMS(m/z): 666.2 (M+H); 后洗脱出来的化合物 **140-2** (相对保留时间较大 5.98 mg, 收率 8.6%), LCMS(m/z): 666.2(M+H)。

实施例 141-1 及实施例 141-2



(*Ra* 或 *Sa*) -2-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-6-氨基-5-氟-4-甲基-3-(三氟甲基)苄基 • 三氟乙酸盐



5 步骤 A: (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-4,5-二甲基-6-三氟甲基苯基)-2-((3*S*,4*S*)-4-二氟甲基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯

室温下, 将氢化钠(11mg, 0.29mmol, 60%wt)加入到(3*S*,4*S*)-4-二氟甲基-1, 3-二甲基哌啶-3-基-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(60mg, 0.098 mmol)加入到反应体系中, 加完后室温搅拌 16h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液用饱和氯化铵水溶液(50mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。有机相用饱和 NaCl 水溶液(70mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄干燥, 过滤浓缩后, 得到棕色固体(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-4,5-二甲基-6-三氟甲基苯基)-2-((3*S*,4*S*)-4-二氟甲基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(80mg, 粗品)。LC-MS (m/z): 784.3(M+H)。

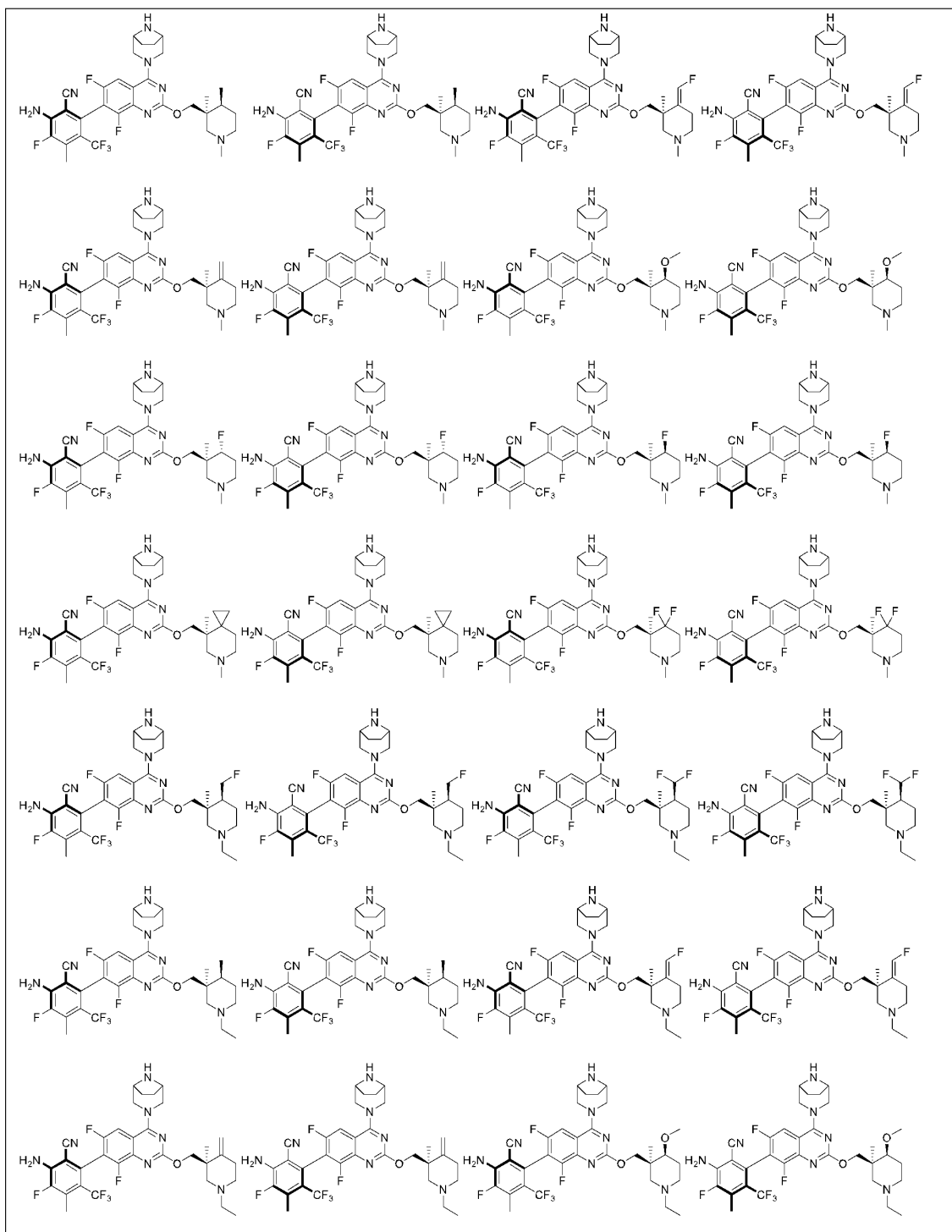
步骤 B: (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-4,5-二甲基-6-三氟甲基苯基)-2-((3*S*,4*S*)-4-二氟甲基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯

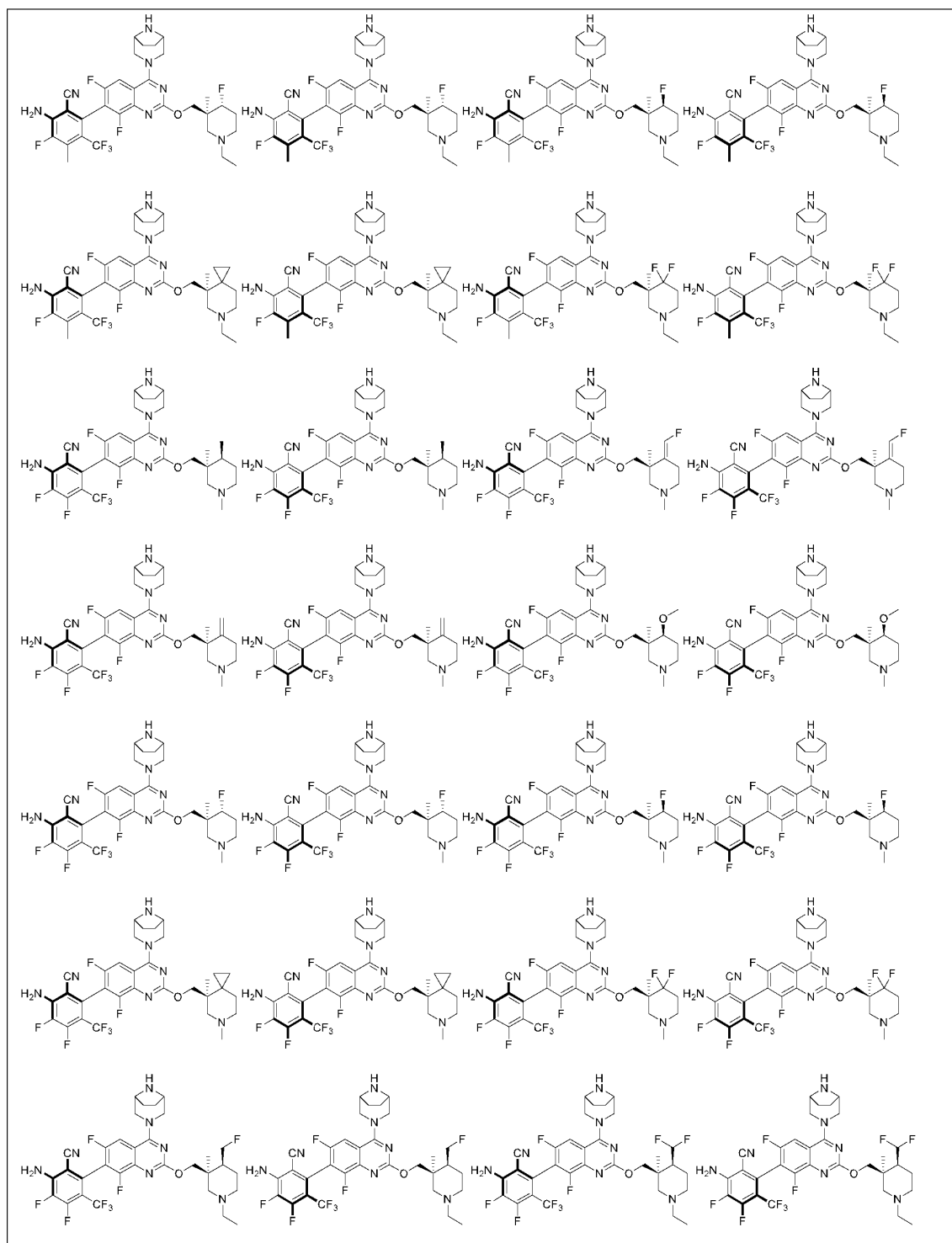
室温下, 将 TFA(1mL)加入到(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-4, 5-二甲基-6-三氟甲基苯基)-2-((3*S*,4*S*)-4-二氟甲基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(80.0mg, 0.10mmol)和 DCM (2mL)的混合溶液中。加完后室温下搅拌 0.5h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液浓缩得粗品用 prep-HPLC(C18, CAN/(0.1%FA/H₂O)=15-35%)纯化, 得到先洗脱出来的化合物 141-1 (相对保留时间较小, 9.40 mg, 收率 13.5%), LCMS(m/z): 684.2 (M+H); 后洗脱出来的化合物 141-2 (相对保留时间较大, 12.34 mg, 收率 17.7%), LCMS(m/z): 684.2 (M+H)。

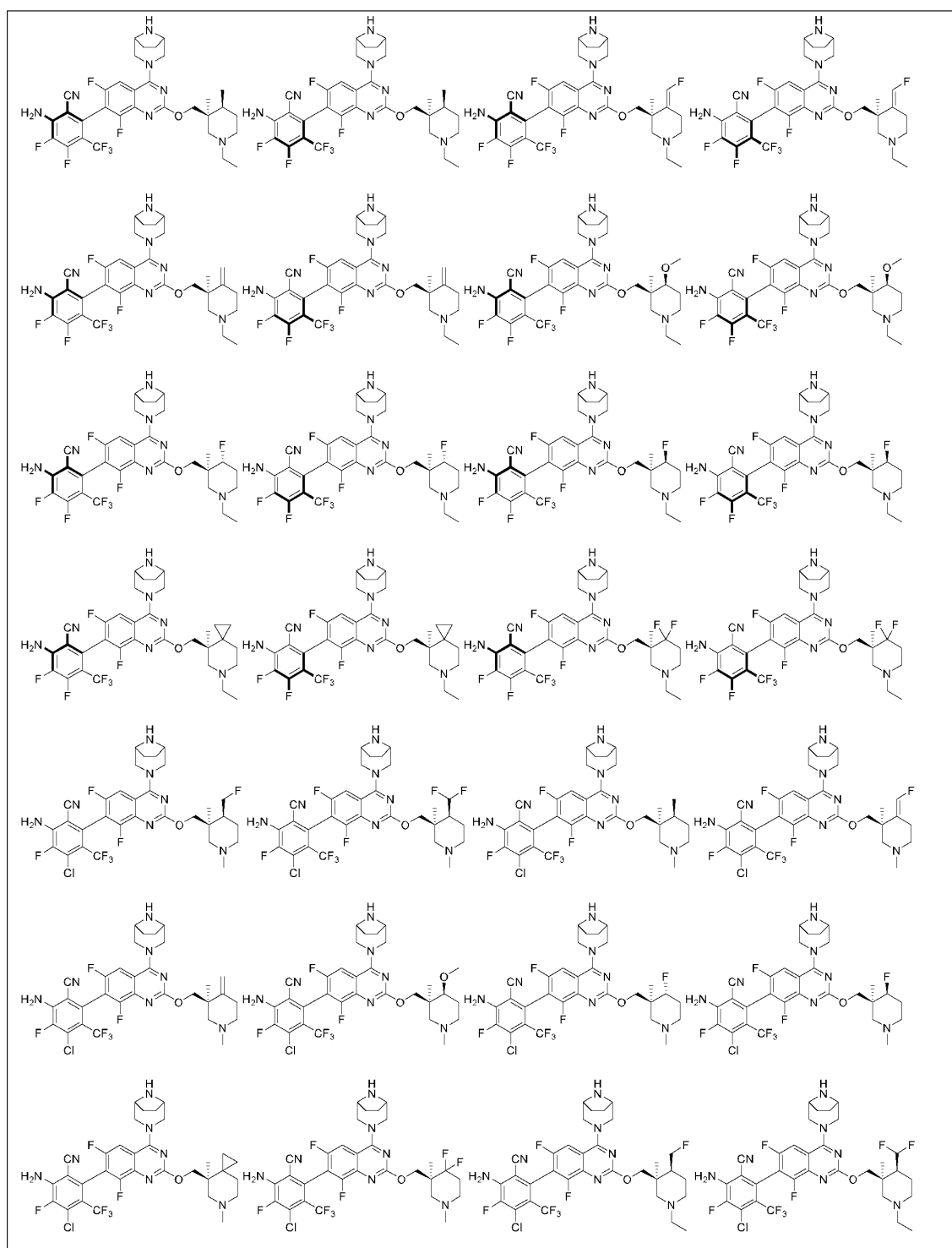
25 参照上述合成方法或适当变体, 本发明还合成并表征了下述化合物:

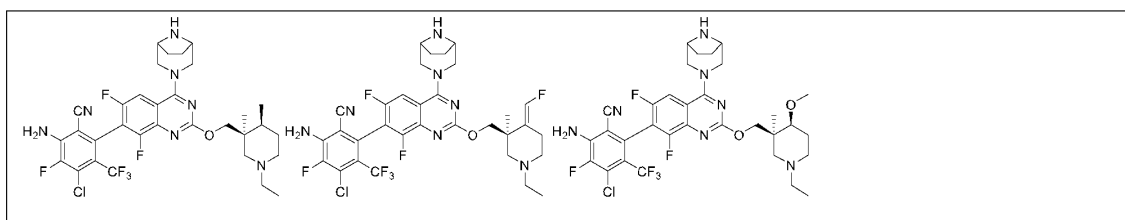
实施例	结构	名称	表征数据
142-1		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-6-氨基-4,5-二氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 670.3 (M+H)。
142-2		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-6-氨基-4,5-二氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 670.3 (M+H)。
143-1		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-6-氨基-4,5-二氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 688.2 (M+H)。
143-2		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-6-氨基-4,5-二氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 688.2 (M+H)。

参照上述合成方法或适当变体，可以制备合成下表所列化合物：

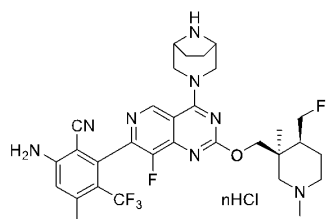




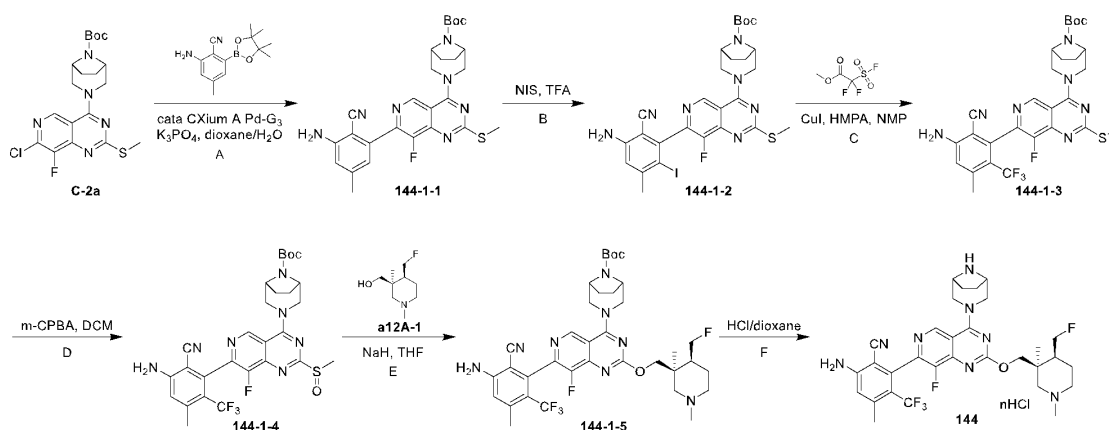




实施例 144



2-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈·盐酸盐



步骤 A: (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-5-甲基苯基)-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在室温 N_2 下, 向化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-5-甲基苯基)-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.1g, 2.5mmol)的 1,4-二氧六环(15mL)和水(3mL)溶液中加入 2-氨基-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲腈(968mg, 3.75mmol)、磷酸钾(1.59g, 7.5mmol)和 cataCXium-A-Pd-G3 (182mg, 0.25mmol)。所得反应液加热至 100℃ 搅拌反应 2h。LCMS 监测反应结束后, 反应液经硅藻土过滤, 滤液浓缩干, 所得粗产品经过 FCC(SiO_2 , EA/PE=0-50%)纯化, 得黄色固体产物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-5-甲基苯基)-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.0g, 收率 74%)。LCMS (m/z): 536.2 ($M+H$)。

步骤 B: (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-6-碘-5-甲基苯基)-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-

基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

室温下, 向化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-5-甲基苯基)-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.0g, 1.87mmol)和NIS(1.7g, 7.47mmol)的乙腈溶液中加入三氟乙酸(21mg, 0.18mmol)。所得反应液在室温下搅拌反应 0.5h。LCMS 监测反应结束后, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)。乙酸乙酯萃取, 有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩干, 所得粗产品经过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-40%)纯化, 得黄色固体产物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-6-碘-5-甲基苯基)-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.1g, 收率 89%)。LCMS (m/z): 662.0 (M+H).

5 步骤 C: (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

室温 N₂ 下, 向化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-6-碘-5-甲基苯基)-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.0g, 1.5mmol)的 NMP(20mL)溶液中加入 2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(1.16g, 6.0mmol)、碘化亚铜(431 mg, 2.2mmol)和六甲基磷酰三胺(1.08g, 6.0mmol)。所得反应液在 100℃ 下反应 10min。LCMS 监测反应结束后, 将反应液倒入 50mL 冰水中。乙酸乙酯萃取, 有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 所得粗产品经过 FCC(SiO₂, EtOAc/PE=0-50%)纯化, 得黄色固体产物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(150mg, 收率 16%)。LCMS (m/z): 604.2 (M+H).

15 步骤 D: (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-8-氟-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在室温下, 向化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(150mg, 0.24mmol)的二氯甲烷 (5mL)溶液中, 加入间氯过氧苯甲酸(51mg, 0.3mmol), 所得混合物保持温度搅拌反应 1h。LCMS 监测反应结束后, 将 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液加入反应液中, 再用二氯甲烷萃取。有机相合并, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 得粗产品(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-8-氟-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(160mg)。LCMS (m/z): 621.2 (M+H).

25 步骤 E: (1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-8-氟-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

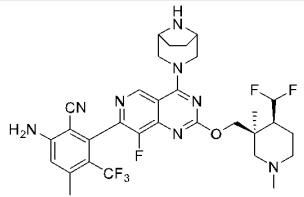
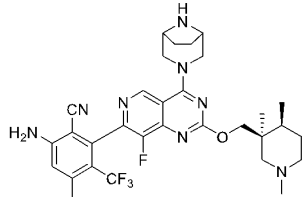
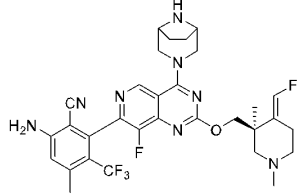
30 在冰浴下, 向化合物((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(17mg, 0.09mol)的无水四氢呋喃(2mL)中, 加入钠氢(20mg, 0.52mmol), 保持温度搅拌 0.5h, 后将(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氰基-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-8-氟-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(160mg, 0.26mmol)加入到反应液中。所得反应液在室温条件下

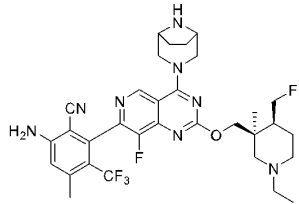
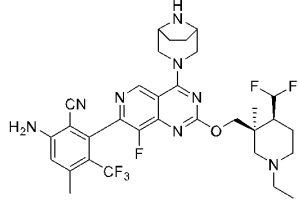
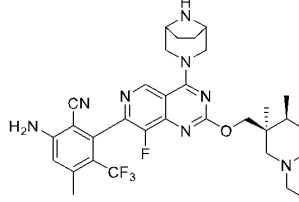
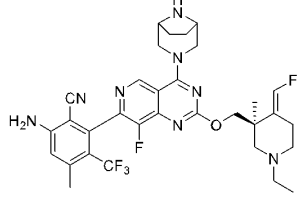
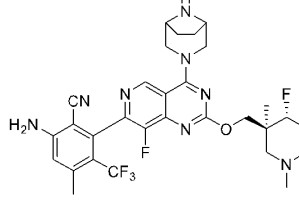
继续搅拌反应 2h。LCMS 监测反应结束后，反应液倒入 30mL 冰水中淬灭反应。再用乙酸乙酯萃取，有机相合并后，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩干，所得粗产品经过 FCC(SiO₂, MeOH/DCM=0-5%)纯化，得到黄色固体产物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氟基-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-8-氟-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(20mg, 收率 11%)。LCMS (m/z): 731.3 (M+H).

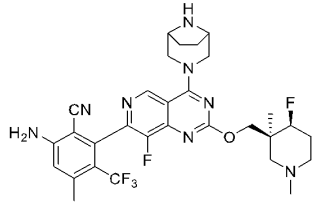
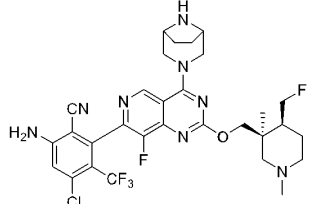
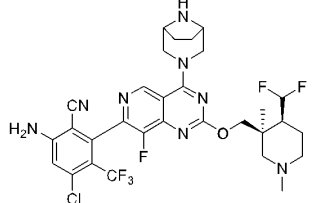
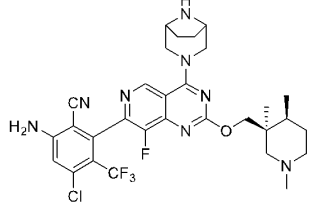
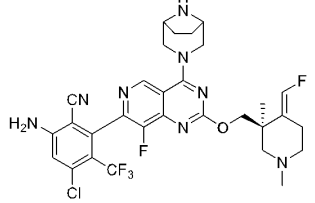
步骤 F: 2-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3*S*, 4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲腈·盐酸盐

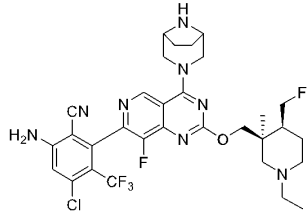
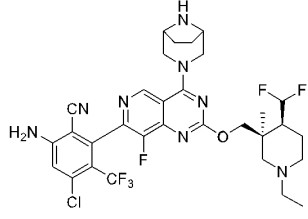
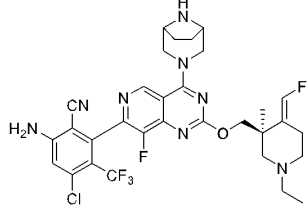
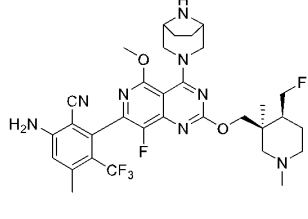
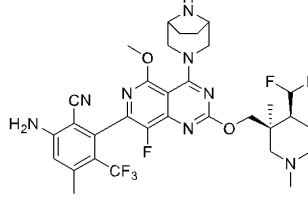
在室温下，向化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(3-氨基-2-氟基-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-8-氟-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(20mg, 0.03mol)加入 HCl 的 1,4-二氧六环溶液(1mL, 4N)，保持温度搅拌反应 1h 后，向反应液中加入 EtOAc (2mL)。将所得悬浊液过滤，滤饼经 EtOAc(1mL)洗涤，冻干，得黄色固体产物 2-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲腈·盐酸盐(2mg)。LCMS (m/z): 631.3 (M+H).

参照上述合成方法或适当变体，本发明还合成并表征了下述化合物：

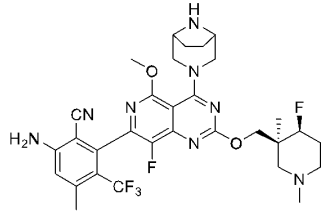
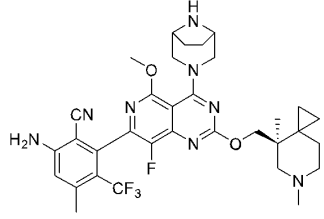
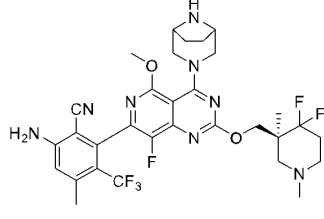
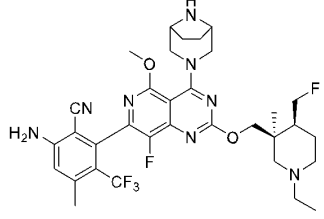
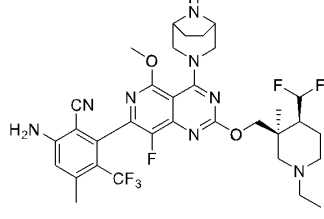
实施例	结构	名称	表征数据
145		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲腈	LCMS (m/z): 649.3 (M+H)。
146		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1,3,4-三甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲腈	LCMS (m/z): 613.3 (M+H)。
147		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三	LCMS (m/z): 629.3 (M+H)。

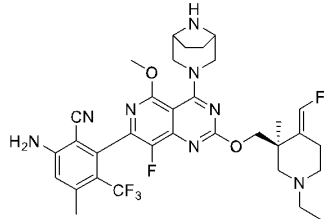
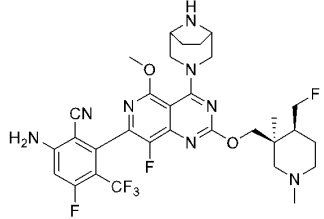
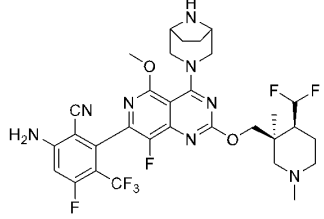
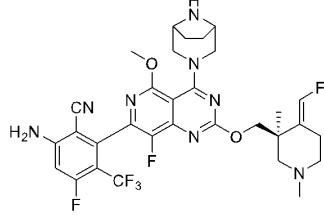
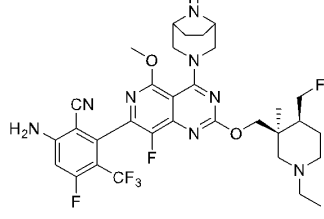
		氟甲基)苄腈	
148		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 645.3 (M+H)。
149		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 663.3 (M+H)。
150		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 627.3 (M+H)。
151		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 643.3 (M+H)。
152		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 617.3 (M+H)。

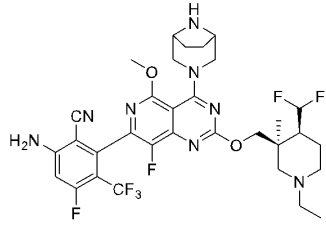
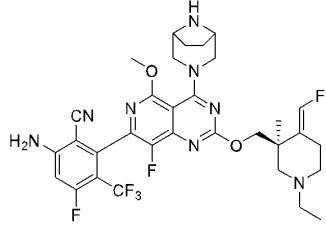
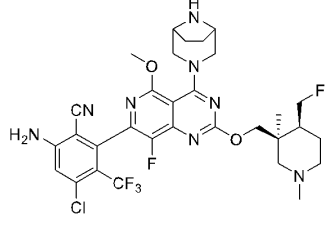
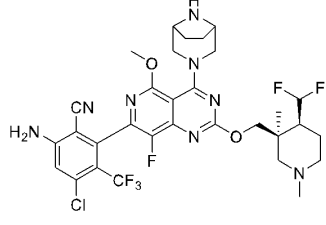
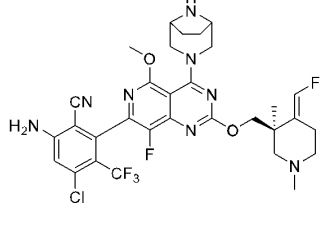
153		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 617.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
154		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 651.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
155		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 669.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
156		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1,3,4-三甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 633.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
157		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 649.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

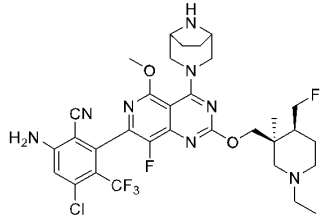
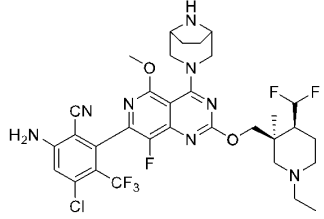
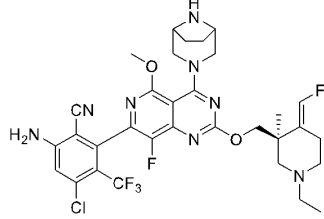
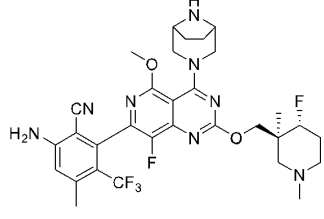
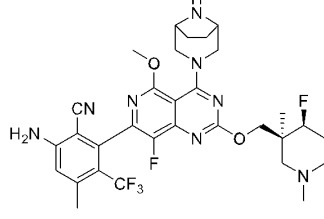
158		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 665.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
159		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 683.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
160		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 663.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
161		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 661.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
162		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 679.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

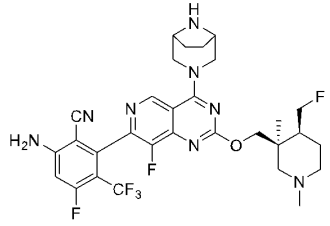
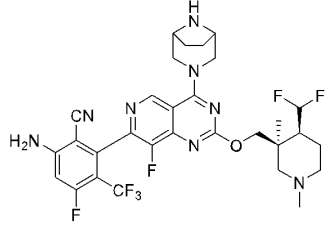
163		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1,3,4-三甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 643.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
164		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 659.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
165		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 641.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
166		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 659.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
167		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 647.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

168		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氟-1,3-二甲基吡啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 647.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
169		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-4,6-二甲基-6-氮杂螺[2.5]辛-4-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 655.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
170		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 665.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
171		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 675.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
172		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 693.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

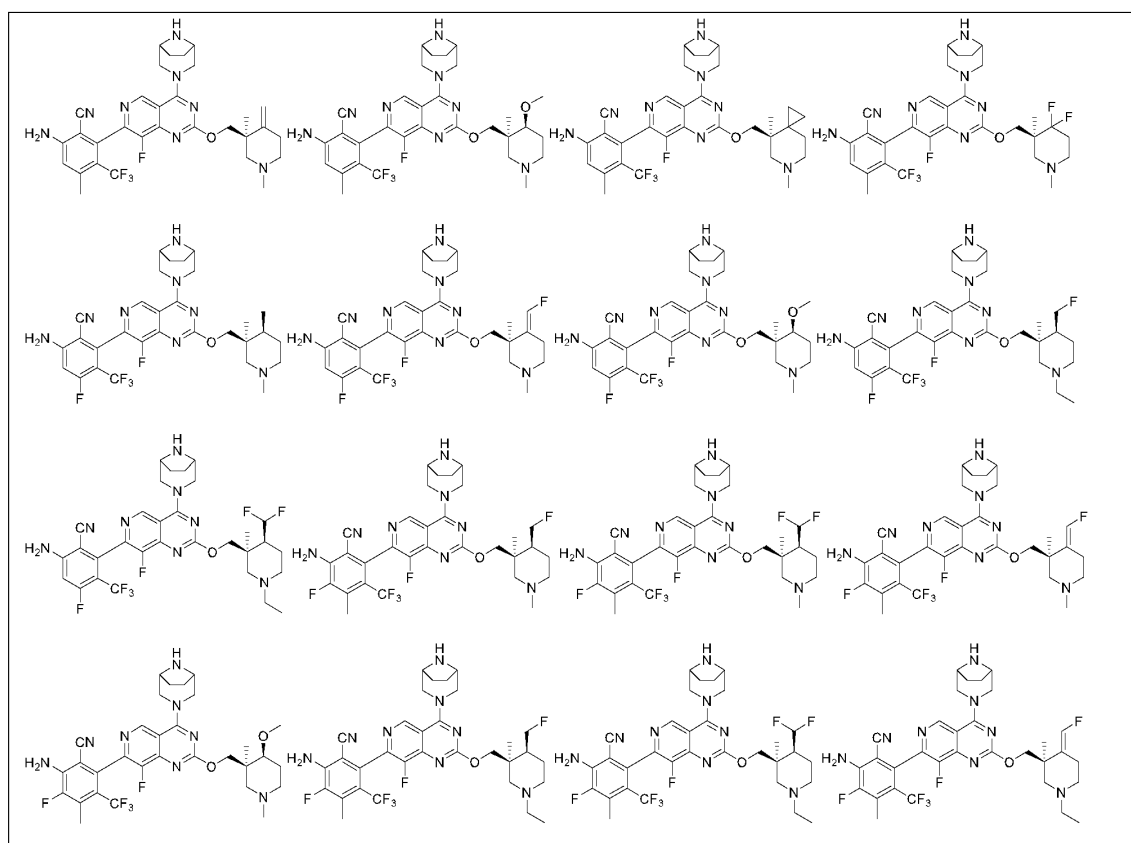
173		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 673.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
174		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 665.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
175		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 683.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
176		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 663.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
177		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 679.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

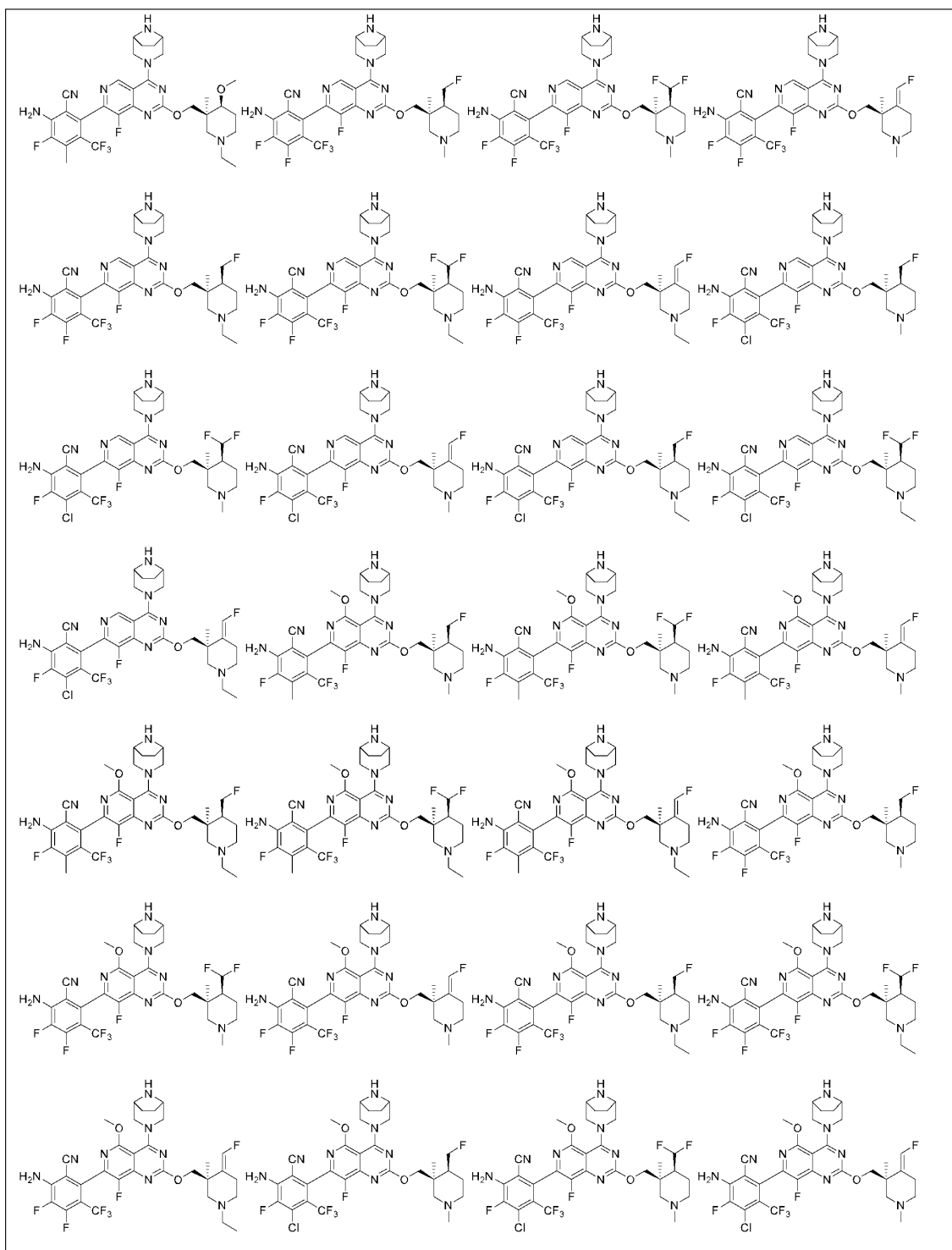
178		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 697.3 (M+H)。
179		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 677.3 (M+H)。
180		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 681.2 (M+H)。
181		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 699.2 (M+H)。
182		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 679.2 (M+H)。

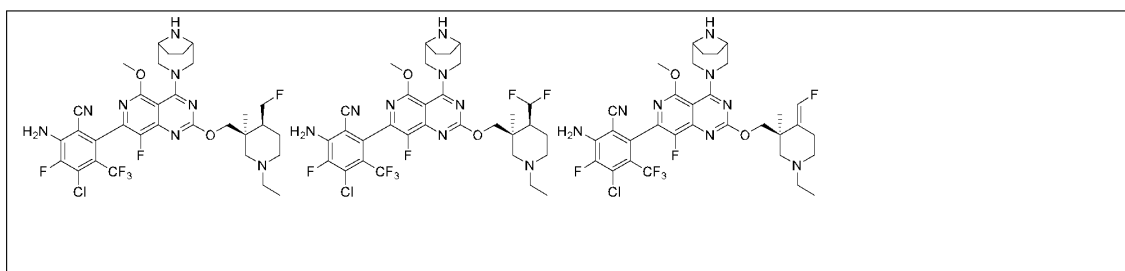
183		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 695.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
184		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 713.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
185		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氯-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 693.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
186		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 647.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
187		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (<i>m/z</i>): 647.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

188		2-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3S,4S)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 635.3 (M+H)。
189		2-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-氟-3-(三氟甲基)苄腈	LCMS (m/z): 653.3 (M+H)。

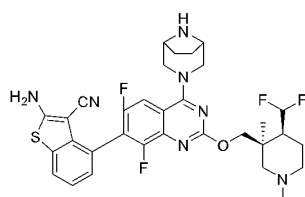
参照上述合成方法或适当变体，可以制备下表所列化合物：



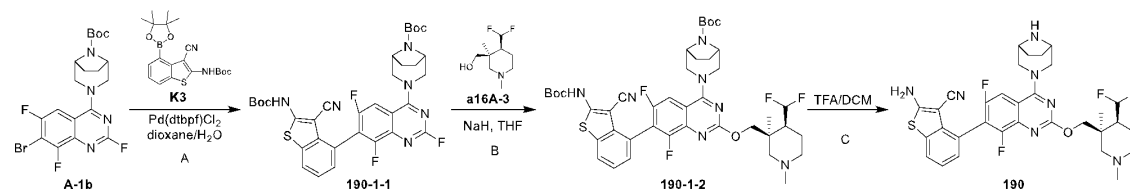




实施例 190



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈



步骤A: (1R,5S)-3-(7-(2-(((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[b]噻吩-4-基)-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

将(3-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 1.45mmol)、(1R,5S)-3-(7-溴-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(455mg, 0.96mmol)、磷酸钾(611mg, 2.9mmol)、[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(62mg, 0.1mmol)依次加入到50mL的圆底烧瓶中,并向反应瓶中加入1,4-二氧六环(4mL)和水(4mL)。之后,将反应反复置换为氮气氛围。105℃条件下反应3h。反应结束后过滤,浓缩,残留物经过FCC(SiO₂, THF/PE=0-20%)纯化,得到淡黄色油状物(1R,5S)-3-(7-(2-(((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[b]噻吩-4-基)-2,6,8-三氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(170mg)。m/z: [M+H]⁺667.3。

步骤 B: (1R,5S)-3-(7-(2-(((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[b]噻吩-4-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

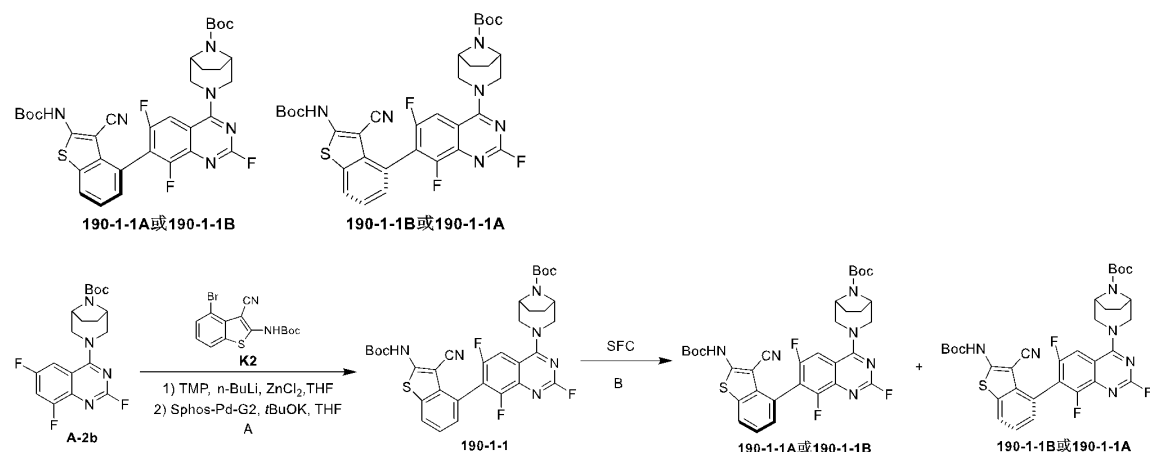
室温下,将氢化钠(22mg, 0.54mmol, 60%分散在矿物油中)加入到(3S,4S)-4-二氟甲基-1,3-二甲基哌啶-3-甲醇(52mg, 0.27mmol)和 THF(10mL)的混合溶液中,加毕室温下搅拌 0.5h。将

(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(120mg, 0.18mmol)加入到反应体系中, 加完后室温搅拌 3h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液用饱和氯化铵水溶液(70mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。有机相用饱和 NaCl 水溶液(70mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩后, 得到棕色油状物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(120mg, 收率 79%)。LC-MS (*m/z*): 840.3(*M*+*H*).

步骤 C: 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-2-氨基苯并[*b*]噻吩-3-腈

室温下, 将TFA(1mL)加入到(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(60mg, 0.071mmol)和DCM (2mL)的混合溶液中, 加毕, 室温下搅拌1h。LCMS监测反应结束, 将反应液浓缩, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并有机相用饱和NaCl水溶液(100mL)洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤浓缩, 得到粗品用prep-HPLC(C18, CAN/(10mmol NH₄HCO₃/H₂O)=30-50%)纯化, 得到白色固体 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-2-氨基苯并[*b*]噻吩-3-腈(5.7mg, 收率15.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (s, 2H), 7.83 – 7.79 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 6.51 – 6.11 (m, 1H), 4.49 – 4.40 (m, 1H), 4.40 – 4.34 (m, 1H), 4.34 – 4.25 (m, 1H), 4.25 – 4.16 (m, 1H), 3.55 – 3.52 (m, 1H), 3.51 – 3.46 (m, 3H), 2.91 – 2.75 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.87 – 1.56 (m, 9H), 1.11 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -115.20, -115.94, -118.47, -119.19, -124.26. LCMS(*m/z*): 640.3(*M*+*H*).

中间体 190-1-1A 及 190-1-1B



步骤 A: (1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯

反应体系(A): 干冰乙腈浴下, 将正丁基锂(7.6mL, 12.2mmol, 1.6 M/THF)加入到 2,2,6,6-四甲基哌啶(1.72g, 12.2mmol)的 THF(6mL)溶液中。加毕保持温度继续搅拌 0.5h, 后转移至冰盐浴。将 ZnCl₂(12.2mL, 12.2mmol, 1 M/THF)加入到反应体系中, 加毕保持温度搅拌 0.5h。后在相同温度下, 将(1*R*,5*S*)-3-(2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(3.0g, 7.6mmol)的 THF(12mL)溶液滴加到上述反应体系中。加毕, 体系升温至 65℃搅拌 0.5h, 得到反应体系(A)。

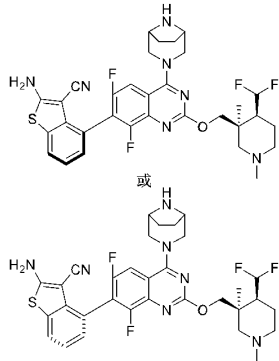
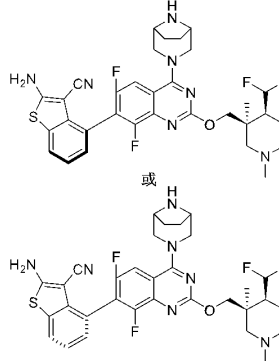
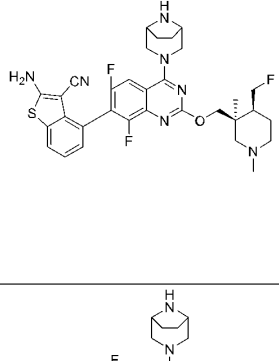
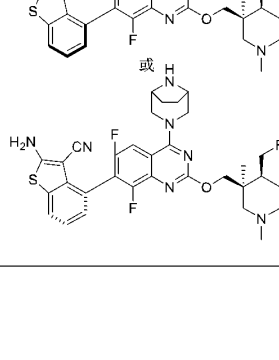
反应体系(B): 室温下, 将 Sphos-Pd-G2(548mg, 0.76mmol)加入到(4-溴-3-氰基苯并[*b*]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.96g, 8.40mmol)的 THF(12mL)溶液中。体系用氮气置换三次后在室温下搅拌 0.5h, 得到反应体系(B)。

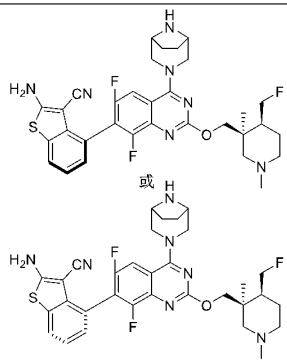
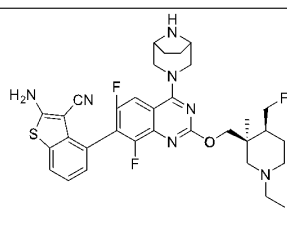
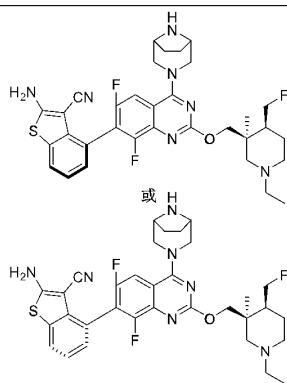
- 10 室温下, 将反应体系(A)加入到反应体系(B)中, 加完后升温至 65℃搅拌 16h。LCMS 监测反应完成后, 反应液用饱和氯化铵水溶液(70mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合并有机相用饱和 NaCl 水溶液(70mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄干燥, 过滤浓缩后, 得到粗品用 FCC(SiO₂, THF/PE=0-40%)纯化, 得到黄色固体(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(3.8g, 收率 75%)。
- 15 LCMS (m/z): 667.2 (M+H)。

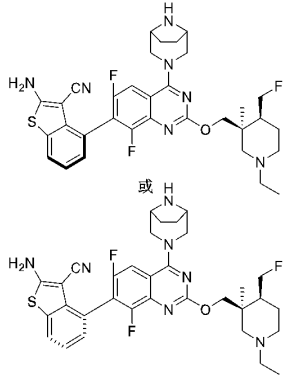
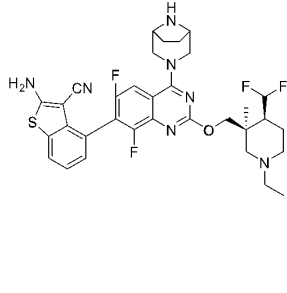
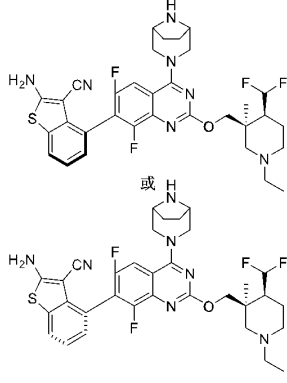
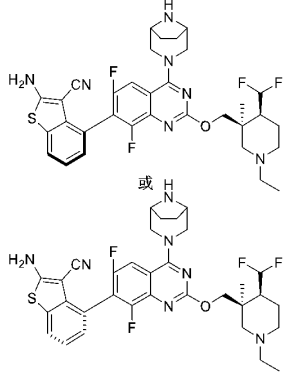
步骤 B: 中间体 190-1-1A 及 190-1-1B

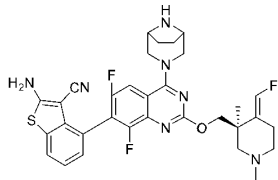
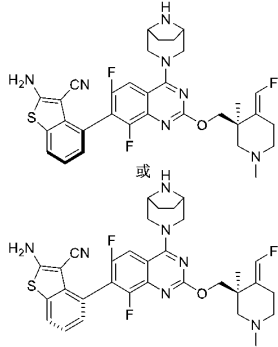
- 化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-2,6,8-三氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(化合物 190-1-1, 2.8g)经 SFC 拆分(Waters SFC 150, 分离柱: DAICEL CHIRALPAK®OZ, 250*25mm, 10μm; 流动相: CO₂/MeOH=60/40; 流速: 120mL/min), 得到首先洗脱出来的异构体 1 为中间体 190-1-1A(1.28g, 相对保留时间较小)。手性分析方法 SFC-6, Rt=1.757min。LCMS(m/z): 667.2 (M+H); 随后洗脱出来的异构体 2 为中间体 190-1-1B(1.18g, 相对保留时间较大)。手性分析方法 SFC-6, Rt=2.716min。LCMS(m/z): 667.2 (M+H)。
- 20

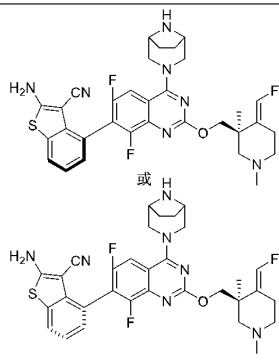
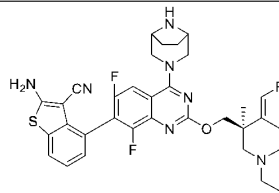
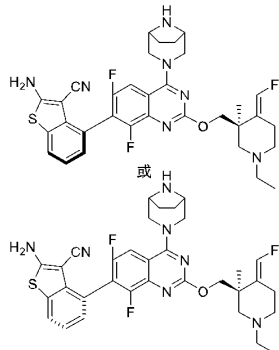
- 使用中间体 190-1-1、190-1-1A 或 190-1-1B, 或者参照上述合成方案, 制备下述化合物。
- 25 需要说明的是, 下列异构体-1 或者-2 的命名根据最终化合物手性拆分时保留时间较小的为-1, 较大的为-2, 或者以 190-1-1A 为中间体合成为异构体-1, 以中间体 190-1-1B 为中间体合成为异构体为-2。当两者命名出现冲突时, 以后者手性纯中间体制备后命名为准。

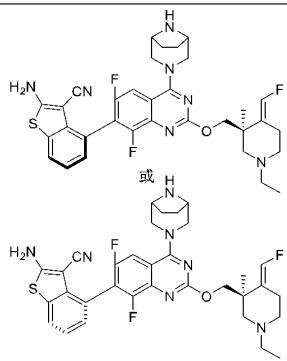
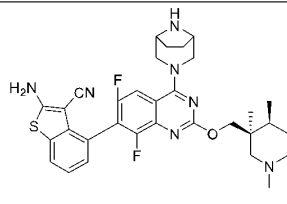
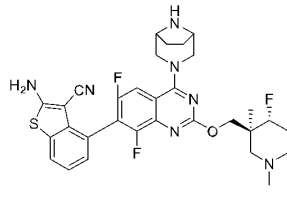
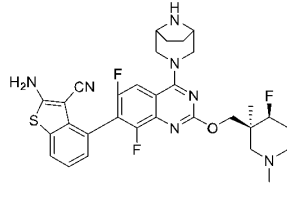
实施例	结构	名称	表征数据
190-1		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 640.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)
190-2		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 640.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
191		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	
191-1		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 622.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

191-2		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 622.3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.87 (s, 2H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 4.77 – 4.60 (m, 1H), 4.54 – 4.36 (m, 2H), 4.34 – 4.26 (m, 2H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 3.57 – 3.49 (m, 4H), 2.88 – 2.70 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.91 – 1.77 (m, 1H), 1.69 – 1.50 (m, 8H), 1.06 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -119.12, -124.17, -218.82。
192		4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 636.3 (M+H)。
192-1		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 636.3 (M+H)。

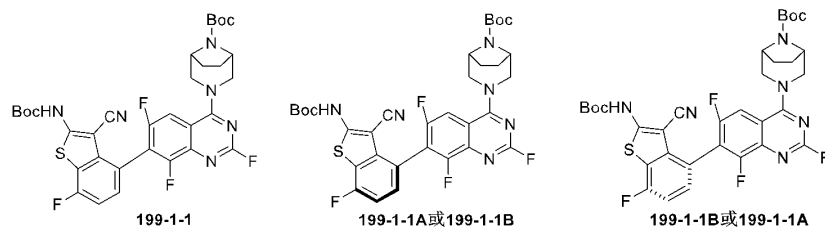
192-2		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 636.3 (M+H)。
193		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氟杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 654.3 (M+H)。
193-1		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 654.3 (M+H)。
193-2		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 654.3 (M+H) 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.86 (s, 2H), 7.83 – 7.79 (m, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.34 – 7.15 (m, 2H), 6.54 – 6.11 (m, 1H), 4.50 – 4.42 (m, 1H), 4.42 – 4.27 (m, 2H), 4.26 – 4.13 (m, 1H), 3.62 – 3.41 (m, 4H), 2.98 – 2.82 (m, 2H), 2.33 – 2.15 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m,

			1H), 1.78 – 1.55 (m, 8H), 1.12 (s, 3H), 0.91 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -115.35, -116.10, -118.55, -119.17, -119.29, 124.18。
194		4-(4-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(<i>S,E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 620.2 (M+H)。 ¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.68 (dd, <i>J</i> = 5.9, 3.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 6.66 (dd, <i>J</i> = 86.4, 1.7 Hz, 1H), 4.57 – 4.46 (m, 2H), 4.46 – 4.37 (m, 2H), 3.68 – 3.51 (m, 4H), 2.88 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 2.80 – 2.59 (m, 2H), 2.39 – 2.22 (m, 4H), 2.11 – 1.95 (m, 2H), 1.85 (s, 4H), 1.21 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ -119.86 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz), -123.90 – -126.65 (m), -139.68。
194-1		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) 4-(4-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(<i>S,E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 620.2 (M+H)。

194-2		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -4-(4-(1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(<i>S</i>,<i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 620.2 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.87 (brs, 2H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 6.5, 2.6 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 6.82 (s, 0.5H), 6.61 (s, 0.5H), 4.58 – 4.50 (m, 1H), 4.35 – 4.29 (m, 1H), 4.28 – 4.23 (m, 1H), 4.23 – 4.16 (m, 1H), 3.66 – 3.52 (m, 3H), 3.48 – 3.42 (m, 1H), 2.73 – 2.64 (m, 2H), 2.25 – 2.09 (m, 4H), 2.04 – 1.79 (m, 3H), 1.73 – 1.59 (m, 4H), 1.11 (s, 3H).¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -118.91, -124.13, -138.87。
195		4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>,<i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 634.3 (M+H)。
195-1		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>,<i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 634.3 (M+H)。

195-2		(<i>Ra</i> 或 <i>Sa</i>) -4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 634.3 (M+H)。
196		4-(4-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1,3,4-三甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 604.3 (M+H)。
197		4-(4-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 608.2 (M+H)。
198		4-(4-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 608.2 (M+H)。

中间体 199-1-1、199-1-1A 及 199-1-1B



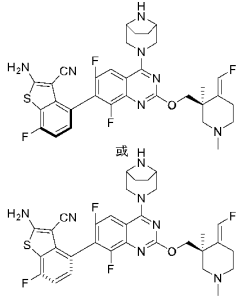
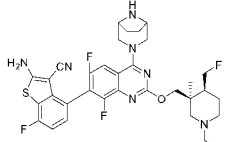
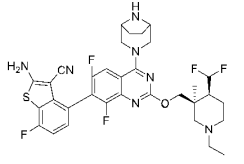
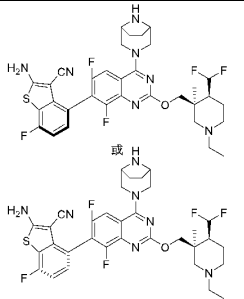
中间体 **199-1-1** 的合成参照中间体 **190-1-1** 的合成方法进行, 在步骤 A 中使用(3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯代替(3-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁基酯。

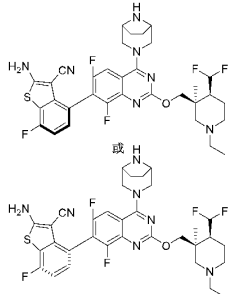
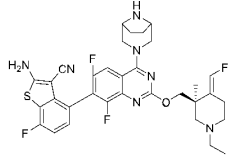
- 5 中间体 **199-1-1** (1.0g)经 SFC 拆分(Waters SFC 150, 分离柱: DAICEL CHIRALPAK®OZ, 250*25mm, 10 μ m; 流动相: CO₂/MeOH(+0.1% 7.0mol/L NH₃/MeOH) = 67/33; 流速: 120mL/min), 得到首先洗脱出来的异构体 1 为中间体 **199-1-1A** (0.5g, 相对保留时间较小)。手性分析方法 SFC-10, Rt=1.552min。LCMS(m/z): 683.2 (M+H); 随后洗脱出来的异构体 2 为中间体 **199-1-1B** (0.5g, 相对保留时间较大)。手性分析方法 SFC-10, Rt=2.961min。LCMS(m/z): 683.2 (M+H)。

- 10 使用中间体 **199-1-1**、**199-1-1A** 或 **199-1-1B**, 参照实施例 190、190-1 及 190-2 合成方案, 制备下述化合物。需要说明的是, 下列异构体-1 或者-2 的命名根据最终化合物手性拆分时保留时间较小的为-1, 较大的为-2, 或者以 **199-1-1A** 为中间体合成为异构体-1, 以中间体 **199-1-1B** 为中间体合成为异构体为-2。当两者命名出现冲突时, 以后者手性纯中间体制备后命名为准。

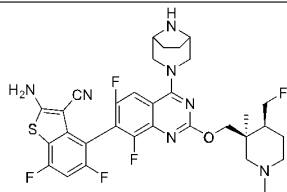
实施例	结构式	名称	表征数据
199		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-氟-2-((3S,4S)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 640.2 (M+H)。
200		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 658.2 (M+H)。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.15 (s, 2H), 7.61 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 1H), 7.25 – 7.08 (m, 1H), 6.49 – 6.09 (m, 1H), 4.49 – 4.34 (m, 2H), 4.29 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.58 – 3.43 (m, 4H), 2.90 – 2.76 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.90 – 1.79 (m, 1H), 1.77 – 1.49 (m, 8H), 1.11 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -73.42, -115.17, -115.23, -115.92, -115.97, -116.06,

			-118.48, -118.55, -119.23 -119.30.
200-1		(<i>Sa</i> 或 <i>Ra</i>)-4-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 658.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。 可由中间体 199-1-1A 制得
200-2		(<i>Sa</i> 或 <i>Ra</i>)-4-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 658.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。 可由中间体 199-1-1B 制得
201		4-(4-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 638.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 (s, 2H), 7.69 – 7.58 (m, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 1H), 7.24 – 7.09 (m, 1H), 6.88 – 6.54 (m, 1H), 4.66 – 4.47 (m, 1H), 4.40 – 4.16 (m, 3H), 3.79 – 3.63 (m, 2H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 3.52 – 3.43 (m, 1H), 2.75 – 2.62 (m, 2H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.95 – 1.80 (m, 2H), 1.77 – 1.59 (m, 4H), 1.23 (s, 1H), 1.10 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -73.41, -116.01, -123.85, -138.85。
201-1		(<i>Sa</i> 或 <i>Ra</i>)-4-(4-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS(<i>m/z</i>): 638.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。 可由中间体 199-1-1A 制得

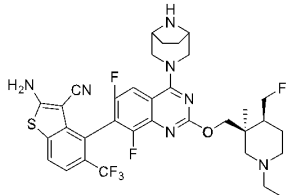
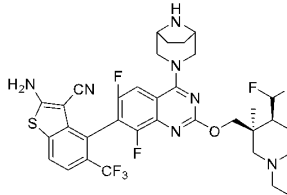
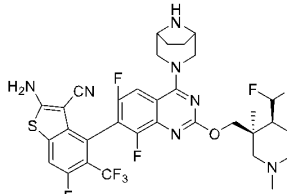
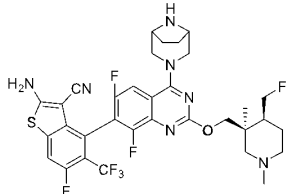
201-2		(<i>Sa</i> 或 <i>Ra</i>)-4-(4-(1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(<i>S,E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS(<i>m/z</i>): 638.3 (<i>M</i>+<i>H</i>). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.18 (s, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 6.83 (s, 0.5H), 6.61 (s, 0.5H), 4.60 – 4.52 (m, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 1H), 4.31 – 4.17 (m, 2H), 3.93 – 3.80 (m, 2H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 2H), 2.24 – 2.16 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.94 – 1.72 (m, 7H), 1.11 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -115.95, -118.39, -123.57, -138.79. 可由中间体 199-1-1B 制得
202		4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 654.3 (<i>M</i>+<i>H</i>)。
203		4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 672.3 (<i>M</i>+<i>H</i>)。
203-1		(<i>Sa</i> 或 <i>Ra</i>)-4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-	LCMS (<i>m/z</i>): 672.3 (<i>M</i>+<i>H</i>)。可由中间体 199-1-1A 制得

		脞	
203-2		(<i>Sa</i> 或 <i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-脞	LCMS(<i>m/z</i>): 672.3 (<i>M</i> + <i>H</i>). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (s, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 6.46 – 6.10 (m, 1H), 4.52 – 4.42 (m, 1H), 4.40 – 4.26 (m, 2H), 4.24 – 4.10 (m, 1H), 3.56 – 3.41 (m, 4H), 2.98 – 2.85 (m, 2H), 2.36 – 2.14 (m, 2H), 1.96 – 1.83 (m, 1H), 1.81 – 1.50 (m, 8H), 1.12 (s, 3H), 0.90 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -115.38, -116.10, -118.56, -119.32, -124.01. 可由中间体 199-1-1B 制得
204		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-脞	LCMS (<i>m/z</i>): 652.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

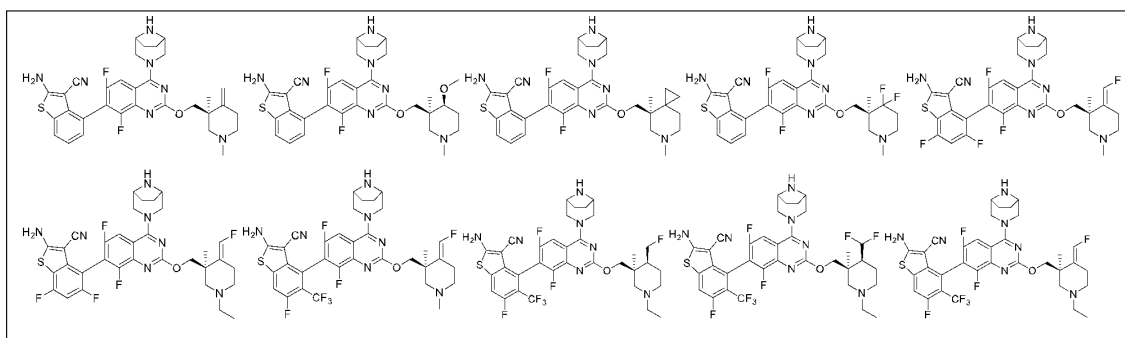
参照上述中间体及实施例制备方法，合成下列实施例。

实施例	结构式	名称	表征数据
205		4-(4-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-脞	LCMS (<i>m/z</i>): 658.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

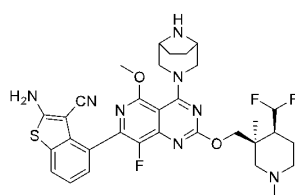
206		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 676.2 (M+H)。
207		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 672.3 (M+H)。
208		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 690.2 (M+H)。
209		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3S,4S)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 690.2 (M+H)。
210		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-2-氨基-5-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 708.2 (M+H)。

		苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	
211		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-2-氨基-5-(三氟甲基)苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 704.3 (M+H)。
212		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-2-氨基-5-(三氟甲基)苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 722.2 (M+H)。
213		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-2-氨基-6-氟-5-(三氟甲基)苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 726.2 (M+H)。
214		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-氨基-6-氟-5-(三氟甲基)苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 708.2 (M+H)。

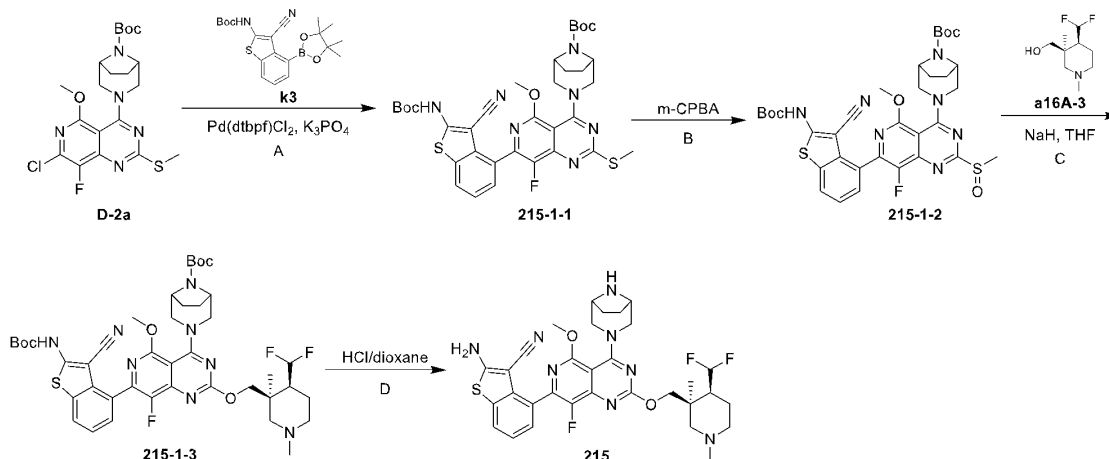
参照上述合成方法或适当变体，可以制备下表所列化合物：



实施例 215



4-(4-(((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-2-氨基苯并[*b*]噻吩-3-腈



步骤 A: (1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并噻吩-4-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在室温氮气保护下, 向化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并噻吩-4-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.0g, 2.1mmol)的 1,4-二氧六环(15mL)和水(3mL)溶液中加入(3-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.1g, 2.8mmol)、磷酸钾(1.35g, 6.4mmol)和 Pd(dtbpf)Cl₂ (748mg, 1.1mmol)。所得反应液升温至 100℃搅拌反应 2h。LCMS 监测反应结束后, 反应液经硅藻土过滤, 滤液浓缩干, 所得粗产品经过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-20%)纯化, 得黄色固体产物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)

氨基)-3-氰基苯并噻吩-4-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.1g, 收率 73%)。LCMS(*m/z*): 708.1(*M*+*H*)。

步骤 B: (1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并噻吩-4-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

- 5 在室温下, 向化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并噻吩-4-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(700mg, 0.99mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中, 加入间氯过氧苯甲酸(200mg, 0.99mmol), 保持温度搅拌反应 1h。LCMS 监测反应结束后, 将 50mL 饱和碳酸氢钠水溶液加入反应液中, 再用二氯甲烷萃取。有机相合并, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 得粗产品(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并噻吩-4-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(760mg)。LCMS (*m/z*): 724.1 (*M*+*H*)。
- 10

步骤 C: (1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

- 15 在冰浴下, 向化合物((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(32mg, 0.16mmol)的无水四氢呋喃(2mL)中, 加入钠氢(11mg, 0.28mmol), 保持温度搅拌反应 0.5h 后, 将(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并噻吩-4-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(100mg, 0.14mmol)加入到反应液中。所得混合物在室温条件下继续搅拌 2h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液倒入 30mL 饱和氯化铵水溶液中。再用乙酸乙酯萃取。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 所得粗产品经过 FCC(SiO₂, MeOH/DCM=0-5%)纯化, 得到黄色固体产物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(60mg, 收率 51%)。LCMS (*m/z*): 853.2 (*M*+*H*)。
- 20

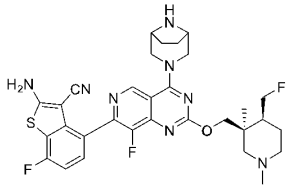
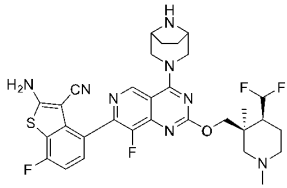
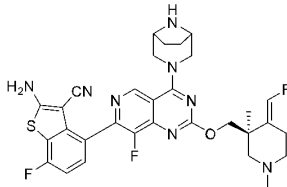
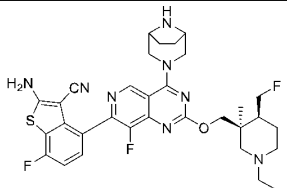
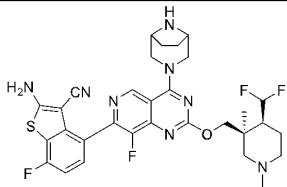
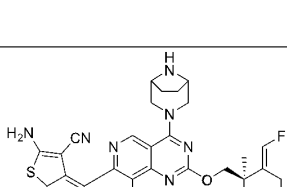
- 25 **步骤 D:** 2-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲腈

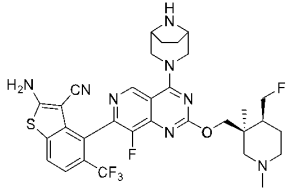
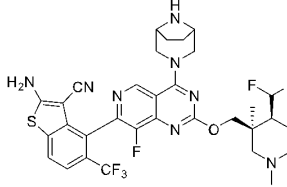
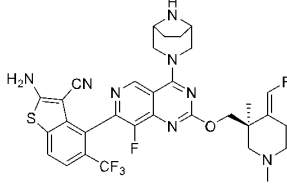
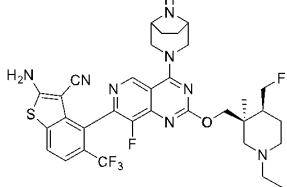
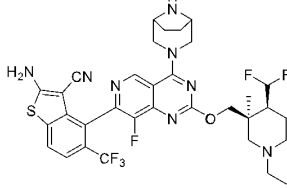
- 在室温下, 向化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(60mg, 0.03mol)中加入 HCl 的 1,4-二氧六环溶液(1mL, 4N), 保持温度搅拌反应 1h。LCMS 监测反应结束后, 反应液经 pre-HPLC (C18, CAN/(10mmol NH₄HCO₃/H₂O)=30-50%)纯化, 得白色固体产品 2-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3*S*,4*S*)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲腈(5mg, 收率 11%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87 – 7.72 (m, 3H), 7.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 6.43 – 6.15 (m, 1H), 4.51 – 4.34 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.87 – 3.74 (m, 1H), 3.62 – 3.43 (m, 5H), 2.88 – 2.74 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.89 –
- 30
- 35

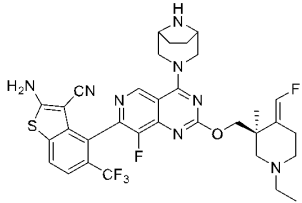
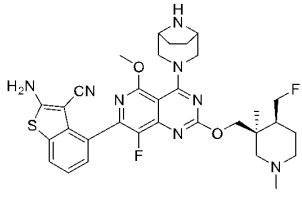
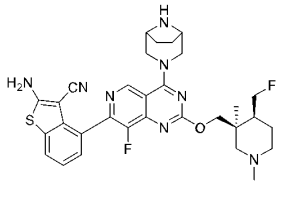
1.56 (m, 8H), 1.45 – 1.33 (m, 1H), 1.11 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -115.27 ~ -116.14, -118.63 ~ -119.38, -151.05. LCMS (m/z): 653.3 (M+H).

参照上述合成方案或适当变体, 本发明合成并表征下述化合物:

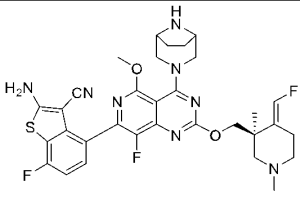
实施例	结构	名称	表征数据
216		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3S,4S)-1,3,4-三甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 605.3 (M+H)。
217		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 623.3 (M+H)。
218		4-(4-(1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(<i>S,E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 603.2 (M+H)。
219		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 619.3 (M+H)。
220		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 637.3 (M+H)。
221		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S,E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 617.3 (M+H)。

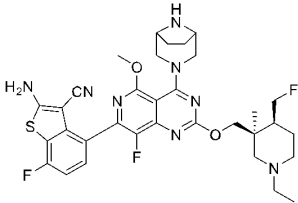
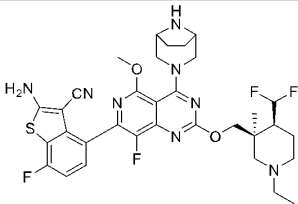
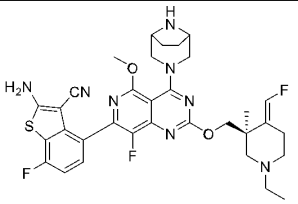
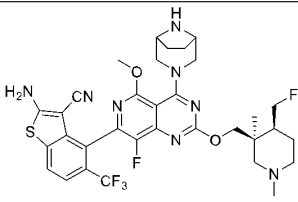
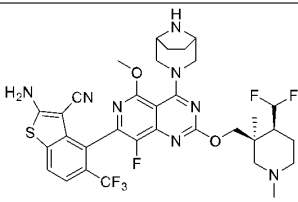
		基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	
222		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 623.3 (M+H)。
223		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 641.2 (M+H)。
224		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 621.2 (M+H)。
225		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 637.3 (M+H)。
226		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 655.3 (M+H)。
227		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 635.3 (M+H)。

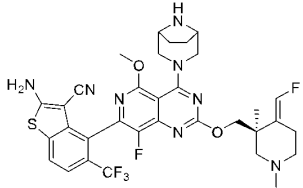
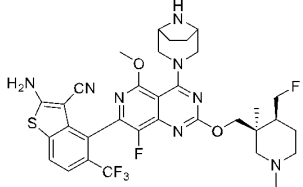
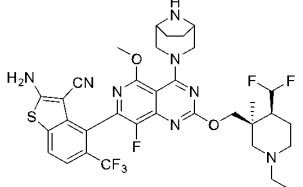
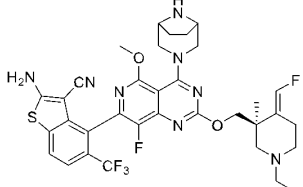
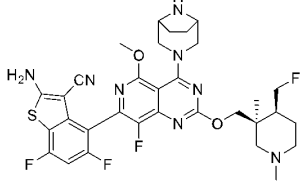
228		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-5-(三氟甲基)苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 673.2 (M+H)。
229		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-5-(三氟甲基)苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 691.2 (M+H)。
230		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-5-(三氟甲基)苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 671.2 (M+H)。
231		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-5-(三氟甲基)苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 687.3 (M+H)。
232		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-5-(三氟甲基)苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 705.3 (M+H)。

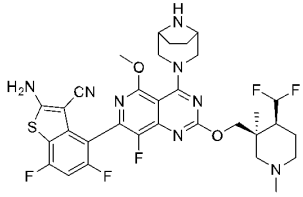
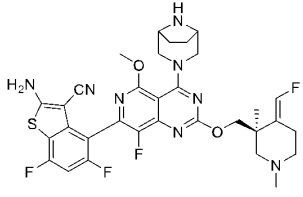
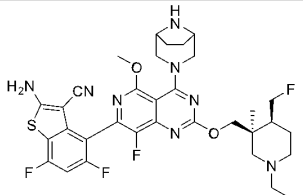
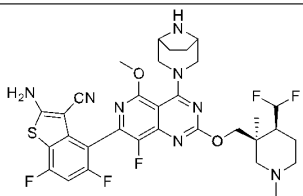
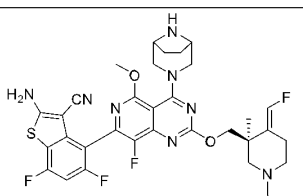
233		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-5-(三氟甲基)苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 685.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
234		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 635.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。 ¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 4.80 – 4.35 (m, 6H), 4.05 (s, 3H), 4.02 – 3.86 (m, 1H), 3.67 – 3.36 (m, 5H), 3.16 – 2.90 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.86 – 1.72 (m, 5H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.16 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ -76.93, -152.33。
235		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 605.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

236		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基吡啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 633.3 (M+H)。
237		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 649.3 (M+H)。
238		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 667.3 (M+H)。
239		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S,E)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 647.3 (M+H)。
240		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3S,4S)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基吡啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 653.3 (M+H)。
241		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基吡啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 671.3 (M+H)。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (s, 2H), 7.45 (dd, J = 8.4,

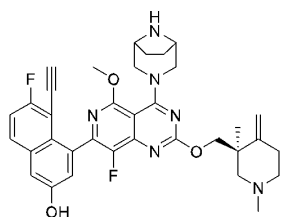
		<i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	5.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=9.5, 8.4$ Hz, 1H), 6.29 (t, $J=55.6$ Hz, 1H), 4.51 – 4.30 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.82 – 3.69 (m, 1H), 3.53 – 3.42 (m, 4H), 2.88 – 2.76 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.86 – 1.59 (m, 6H), 1.57 – 1.51 (m, 2H), 1.34 – 1.20 (m, 2H), 1.10 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -116.22, -118.68 ~ -119.43, -151.03。
242		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 651.2 ($M+H$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (s, 2H), 7.44 (dd, $J=8.4, 5.3$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=9.5, 8.3$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=86.8$ Hz, 1H), 4.61 – 4.22 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.51 – 3.38 (m, 2H), 2.74 – 2.59 (m, 4H), 2.25 – 2.11 (m, 5H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 3H), 1.34 – 1.25 (m, 1H), 1.09 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -

			116.21, -138.77, -151.10。
243		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 667.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
244		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 685.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
245		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 665.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
246		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-5-(三氟甲基)苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 703.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
247		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-5-(三氟甲基)苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 721.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

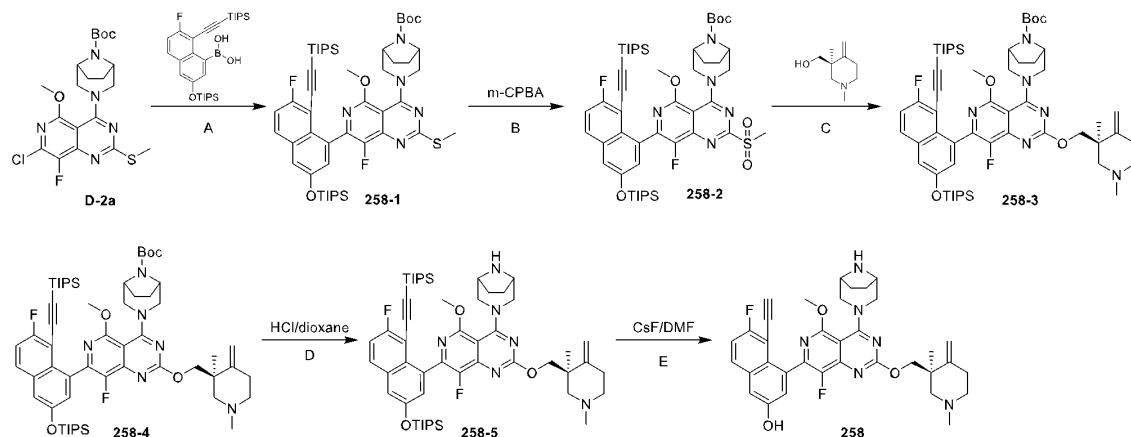
248		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2-氨基-5-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 701.2 (M+H)。
249		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2-氨基-5-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 717.3 (M+H)。
250		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2-氨基-5-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 735.3 (M+H)。
251		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S,E)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2-氨基-5-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 715.3 (M+H)。
252		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3S,4S)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 671.3 (M+H)。

253		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 689.2 (M+H)。
254		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 669.2 (M+H)。
255		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 685.3 (M+H)。
256		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 703.3 (M+H)。
257		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 683.3 (M+H)。

实施例 258



4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((*S*)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇



- 5 **步骤 A:** (1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-5-甲氧基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯

在氮气保护下, 将(1*R*,5*S*)-3-(7-氯-8-氟-5-甲氧基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(500mg, 1.1mmol)、(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)硼酸(1.2g, 2.2mmol)、磷酸钾(678mg, 3.2mmol)和四(三苯基膦)钯(60mg, 0.05mmol)的二氧六环/水(5mL, V/V=1:1)溶液加热至 100°C 搅拌 2 h。LCMS 监测反应结束后, 减压浓缩, 所得粗品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-50%)纯化, 得到白色固体(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-5-甲氧基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(260mg, 产率 28%)。LCMS (m/z): 776.4 (M-156+H)。

- 15 **步骤 B:** (1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-5-甲氧基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯

将(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-5-甲氧基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(100mg, 0.11mmol)和 m-CPBA(36mg, 0.22mmol, 85%)的二氯甲烷(3mL)溶液在室温下搅拌 1h。LCMS 监测反应结束后, 反应液用乙酸乙酯(10mL)稀释, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水萃取。所得有机相浓缩干燥后, 得到白色固体产物(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基

甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-5-甲氧基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(80mg, 产率 77%)。LCMS (m/z): 808.3 (M-156+H)。

步骤 C: (1*R*,5*S*)-3-(2-(((*S*)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

室温条件下, 将 NaH (14mg, 0.35mmol, 60%)加入到(*S*)-(1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲醇(24mg, 0.15mmol)和四氢呋喃(3mL)的混合溶液中, 并在室温下搅拌 0.5h。后加入(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-5-甲氧基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(80mg, 0.085mmol), 所得混合物在室温继续搅拌 2h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液倒入 NH₄Cl (10mL)中, 加入 EA(10mL×2)萃取。合并有机相用饱和食盐水(20mL)洗涤, 有机液浓缩后, 得到黄色固体(1*R*,5*S*)-3-(2-(((*S*)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(40mg, 产率 45%)。LCMS (m/z): 883.4 (M-156+H)。

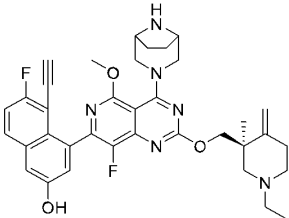
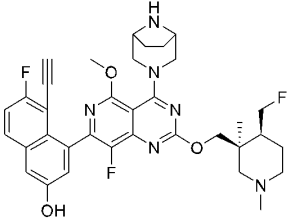
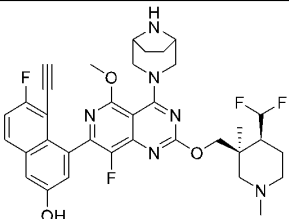
步骤 D: 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((*S*)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶·盐酸盐

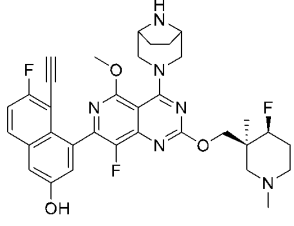
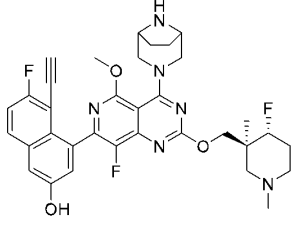
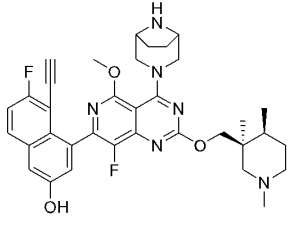
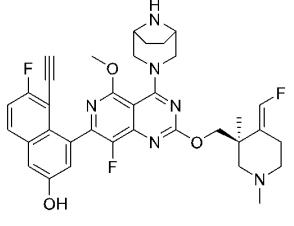
在室温条件下, 将盐酸-二氧六环溶液(3mL, 4M)加入到(1*R*,5*S*)-3-(2-(((*S*)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(40mg, 0.038mmol), 所得混合物在室温搅拌 1h。浓缩除去酸液, 加入 EA(10mL)稀释, 饱和 NaHCO₃ 溶液(10mL)调节 pH~8, 加入水(10mL)。EA(10 mL×2)萃取, 收集有机相并用饱和食盐水洗涤后, 浓缩, 得到黄色固体 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((*S*)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶·盐酸盐(30mg), 直接用于下一步反应。

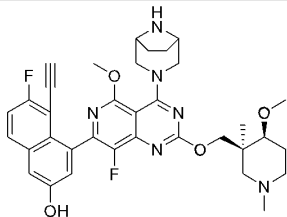
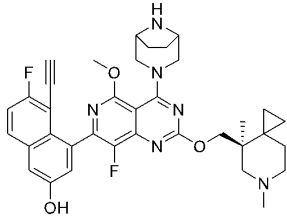
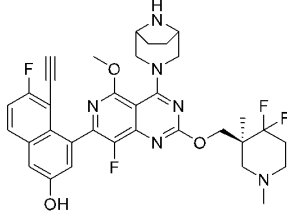
步骤 E: 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((*S*)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇

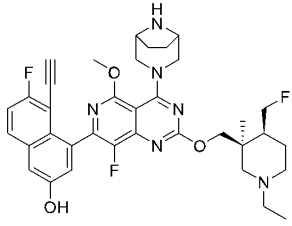
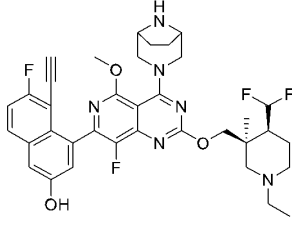
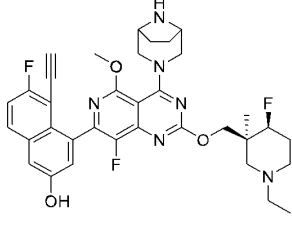
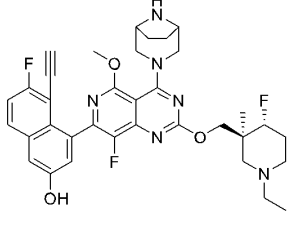
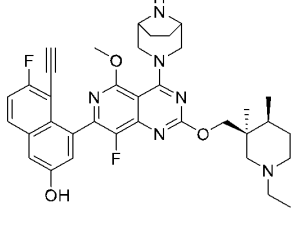
将 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((*S*)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-5-甲氧基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶·盐酸盐(30mg)和 CsF(50mg, 0.32mmol)的 DMF(2mL)溶液加热至 50°C 搅拌 1h。LCMS 监测反应结束后, 粗产品经过 Pre-HPLC 制备, 得到黄色固体 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((*S*)-1,3-二甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(10mg, 产率 50%)。LCMS(m/z): 627.3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.87 – 7.77 (m, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 4.97

– 4.91 (m, 2H), 4.60 – 4.42 (m, 2H), 4.41 – 4.28 (m, 1H), 4.26 – 4.12 (m, 1H), 4.03 – 3.98 (m, 4H), 3.74 – 3.71 (m, 2H), 3.63 – 3.43 (m, 3H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 2.91 – 2.79 (m, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.41 – 2.30 (m, 4H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.91 – 1.70 (m, 3H), 1.25 (s, 3H).

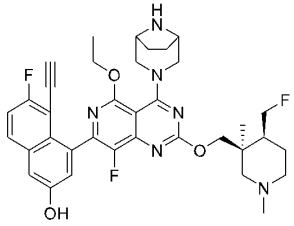
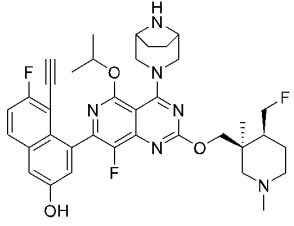
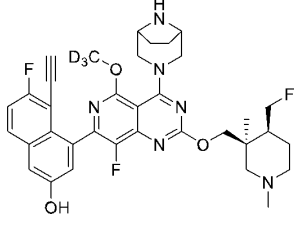
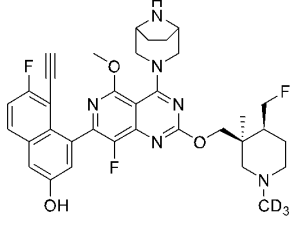
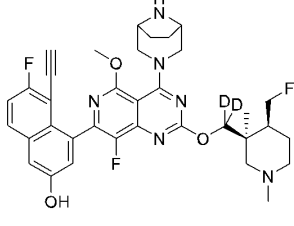
实施例	结构	名称	表征数据
259		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-1-乙基-3-甲基-4-亚甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 641.3 (M+H)。
260		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 647.3 (M+H) 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.17 (s, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 4.77 – 4.69 (m, 0H), 4.65 – 4.57 (m, 0H), 4.55 – 4.36 (m, 2H), 4.35 – 4.29 (m, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.47 – 3.39 (m, 2H), 2.85 – 2.71 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.91 – 1.81 (m, 1H), 1.72 – 1.55 (m, 8H), 1.06 (s, 3H)。
261		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 665.3 (M+H) 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.17 (s, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.43

		萘-2-醇 	(m, 1H), 7.38 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.46 – 6.12 (m, 1H), 4.49 – 4.35 (m, 2H), 4.17 – 4.02 (m, 1H), 4.01 – 3.77 (m, 5H), 3.52 – 3.45 (m, 2H), 3.45 – 3.38 (m, 2H), 2.91 – 2.75 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.90 – 1.49 (m, 9H), 1.11 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -110.49, -115.86, -119.02, -149.80.
262		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 633.3 ($M+H$)。
263		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 633.3 ($M+H$)。
264		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1,3,4-三甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 629.3 ($M+H$)。
265		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S,E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 645.3 ($M+H$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{Methanol}-d_4$) δ 7.82 (dd, $J = 9.2, 5.7$ Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m,

		蔡-2-醇	2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 6.78 – 6.46 (m, 1H), 4.61 (dd, $J = 10.5, 2.7$ Hz, 1H), 4.44 – 4.06 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.64 – 3.42 (m, 4H), 3.28 – 3.26 (m, 1H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 1H), 2.71 – 2.61 (m, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 4H), 2.05 – 1.91 (m, 2H), 1.88 – 1.61 (m, 4H), 1.19 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Methanol-d_4) δ -111.90, -139.31, -150.93.
266		4-(4-(1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-5-甲氧基-2-(3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-甲氧基-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基吡啶并[4,3-<i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟蔡-2-醇	LCMS (m/z): 645.3 (M+H)。
267		4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-4,6-二甲基-6-氮杂螺[2.5]辛-4-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-<i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟蔡-2-醇	LCMS (m/z): 641.3 (M+H)。
268		4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-4,4-二氟-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3-<i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟蔡-2-醇	LCMS (m/z): 651.3 (M+H)。

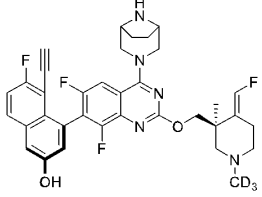
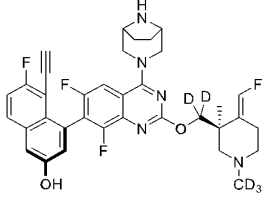
269		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-(氟甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 661.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
270		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 679.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
271		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 647.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
272		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-乙基-4-氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 647.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
273		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-3,4-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 643.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

274		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 659.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
275		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-乙基-4-甲氧基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 659.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
276		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-6-乙基-4-甲基-6-氮杂螺[2.5]辛-4-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 655.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
277		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i>)-1-乙基-4,4-二氟-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 665.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
278		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 651.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

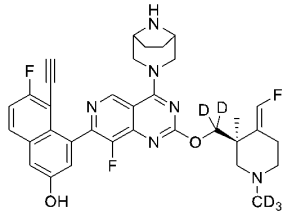
279		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-乙氧基-8-氟-2-(((3S,4S)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 661.3 (M+H)。
280		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3S,4S)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-异丙氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 675.3 (M+H)。
281		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3S,4S)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-(甲氧基- <i>d</i> ₃)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 650.3 (M+H)。
282		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3S,4S)-4-(氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 650.3 (M+H)。
283		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3S,4S)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 649.3 (M+H)。

291		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 671.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (s, 2H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 6.30 (t, <i>J</i> = 56.0 Hz, 1H), 4.55 – 4.32 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.78 – 3.66 (m, 1H), 3.54 – 3.45 (m, 3H), 3.28 – 3.23 (m, 1H), 2.88 – 2.74 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.85 – 1.44 (m, 9H), 1.11 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -116.10 ~ -119.42, -120.04, -149.52.
292		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 631.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
293		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲基吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 649.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
294		2-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-3-环丙基-5-氟-4-甲基苯	LCMS (<i>m/z</i>): 656.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

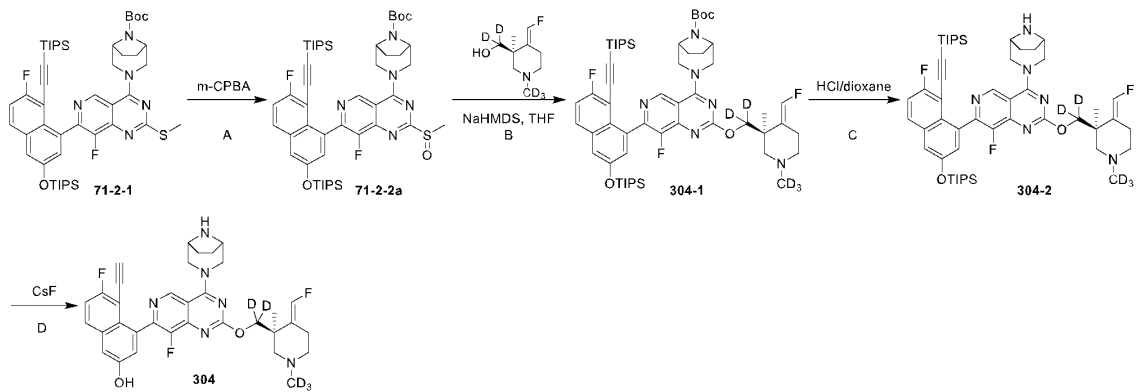
		脞	
295		2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3S,4S)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-3-环丙基-5-氟-4-甲基苯脞	LCMS (m/z): 638.3 (M+H)。
296		2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-6-氨基-3-环丙基-4,5-二氟苯甲脞	LCMS (m/z): 660.3 (M+H)。
297		2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((3S,4S)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-6-氨基-3-环丙基-4,5-二氟苯甲脞	LCMS (m/z): 642.3 (M+H)。
299		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3S,4S)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-脞	LCMS (m/z): 672.3 (M+H)。
300		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 655.3 (M+H)。
301		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d ₃)哌啶-3-基)甲氧基-d ₂)-6,8-二氟喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 657.3 (M+H)。

		醇	
302		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-d ₃)哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 635.3 (M+H)。
303		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6,8-二氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-d ₃)哌啶-3-基)甲氧基-d ₂)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 637.3 (M+H)。

实施例 304



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-d₃)哌啶-3-基)甲氧基-d₂)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇



步骤 A: (1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

冰浴条件下，向溶有(1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔

丁酯(6.0 g, 6.65 mmol)的二氯甲烷(60.0mL)溶液中加入间氯过氧苯甲酸(1.48g, 7.3mmol, 85%纯度), 所得混合物保持温度继续搅拌 1.5 h。反应结束后, 体系升至室温, 加入饱和碳酸氢钠溶液(100mL)淬灭, 并持续搅拌 10min。二氯甲烷(50mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液(100mL)萃洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(6.1g, 收率 99%)。LCMS(*m/z*): [*M*+*H*] 918.4。

步骤 B: (1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基)甲氧基-*d*₂)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

- 10 将化合物(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(300mg, 0.33mmol)和(*S,E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基)亚甲基-*d*₂-醇(76.13mg, 0.42mmol)溶于 5mL 无水 THF 中。用干冰/乙腈浴将反应液降温至-40 °C, 加入双(三甲基硅基)氨基钠(0.65mL, 0.65 mmol, 1 M-THF), 将所得的混合液在-40°C 下搅拌 30min。
- 15 LCMS 监测反应结束后, 向反应液中加入 20 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭该反应, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩后, 得到黄色油状粗产物(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基)甲氧基-*d*₂)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(375mg, 纯度 60%, 收率 67%)。该产品未经纯化直接用于下一步反应。
- 20 LCMS (*m/z*): 516.8 (0.5*M*+*H*)。

步骤 C: 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基)甲氧基-*d*₂)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶

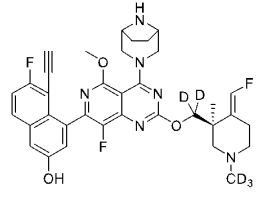
- 25 在室温下, 将(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基)甲氧基-*d*₂)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(375mg, 纯度 60%, 0.22mmol)溶于盐酸/二氧六环溶液(5mL), 所得反应液在室温条件下搅拌 1 h。LCMS 监测反应结束, 将反应液浓缩干, 加入乙酸乙酯 20mL 和水 20mL 将粗产品溶解, 加入饱和碳酸氢钠溶液调至水相至中性, 所得反应混合物经乙酸乙酯萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。得到黄色固体粗产物
- 30 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基)甲氧基-*d*₂)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(300mg, 纯度 60%, 收率 89%)。该产品没有经过纯化直接用于下一步反应。LCMS (*m/z*): 933.0 (*M*+*H*)。

- 步骤 D:** 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基)甲氧基-*d*₂)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇
- 35

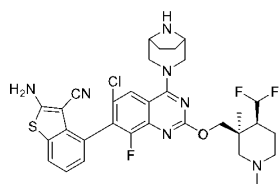
在室温下，将 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基)甲氧基-*d*₂)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(300mg, 纯度 60%, 0.19mmol)溶于 DMF(5mL)中，加入 CsF(88mg, 0.58mmol)，所得混合物在 50℃下搅拌 0.5h。LCMS 监测反应结束后，反应液经
 5 pre-HPLC (C18, CAN/(10 mM NH₄HCO₃)=5-95%)分离，得到 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]
 辛-3-基)-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基)甲氧基-*d*₂)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶
 -7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(44mg, 收率 37%)。LCMS (*m/z*): 620.3 (*M*+*H*)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.16 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 6.85 – 6.58 (m, 1H), 4.54 – 4.40 (m, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 1H),
 10 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.69 – 3.51 (m, 4H), 2.75 – 2.64 (m, 2H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.27 – 2.11 (m, 1H), 1.94 – 1.79 (m, 2H), 1.74 – 1.60 (m, 4H), 1.10 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110.75, -138.81, -140.01。

实施例	结构	名称	表征数据
305		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 640.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
306		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 618.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.16 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 0.5H), 6.60 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 0.5H), 4.64 – 4.53 (m, 1H), 4.52 – 4.39 (m, 1H), 4.36 – 4.23 (m, 2H), 3.96 – 3.88 (m, 1H), 3.68 – 3.51 (m, 4H), 2.74 – 2.65 (m, 2H),

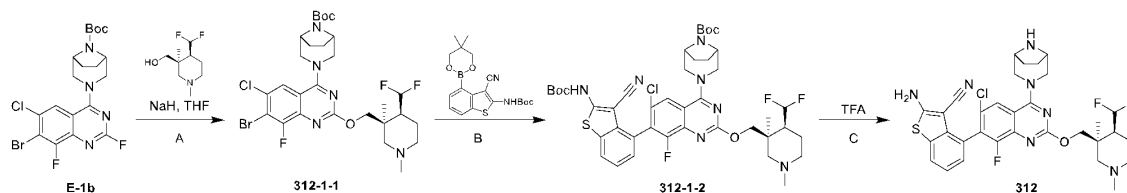
			2.55 – 2.50 (m, 1H), 2.27 – 2.13 (m, 1H), 1.94 – 1.79 (m, 2H), 1.66 (s, 4H), 1.10 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ - 110.76, -138.80, - 140.05.
307		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二 氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- d_3)吡咯 -3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3- d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟嘧 -2-醇	LCMS (m/z): 638.3 ($M+H$)。
308		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二 氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- d_3)吡咯 -3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡 啶并[4,3- d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基 -6-氟嘧-2-醇	LCMS (m/z): 668.3 ($M+H$)。
309		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二 氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- d_3)吡咯 -3-基)甲氧基- d_2)-8-氟-5-甲氧基 吡啶并[4,3- d]嘧啶-7-基)-5-乙炔 基-6-氟嘧-2-醇	LCMS (m/z): 670.3 ($M+H$)。
310		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4- (氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- d_3) 吡咯-3-基)甲氧基)-5-甲氧基喹 啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟嘧-2- 醇	LCMS (m/z): 648.3 ($M+H$)。

311		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-d ₃)哌啶-3-基)甲氧基-d ₂)-5-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 650.3 (M+H)。
-----	---	--	--------------------------

实施例 312



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈



步骤 A: (1R,5S)-3-(7-溴-6-氯-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

室温搅拌下，将氢化钠(98mg, 2.45mmol, 60%w/w)加入到((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(174mg, 0.90mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中，保持室温搅拌 0.5h。后在室温下加入((1R,5S)-3-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(400mg, 0.82mmol)，所得混合物室温下搅拌 1h。LCMS 监测反应完成后，加入饱和氯化铵水溶液(70mL)，EA(50mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水(70mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。得到的粗产品经 FCC (SiO₂, EA/PE=0-80%)纯化，得到黄色固体(1R,5S)-3-(7-溴-6-氯-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(370mg, 收率 68%)。LC-MS(m/z): 662.1(M+H)和 664.1 (M+H)。

步骤 B: (1R,5S)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[b]噻吩-4-基)-6-氯-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

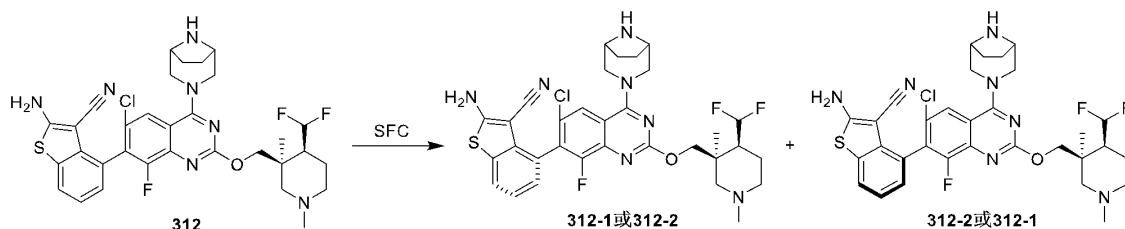
在室温条件下，将双(二苯基膦苯基醚)二氯化钯(II)(18.4mg, 0.026mmol)、Cs₂CO₃(251mg, 0.77mmol)加入(1R,5S)-3-(7-溴-6-氯-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-

氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(170mg, 0.26mmol)、(3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(149mg, 0.39mmol)和甲苯(5mL)的混合液中。氮气置换三次后, 加热至 120°C 搅拌 2h。LCMS 监测反应结束, 反应液浓缩后进一步 FCC (SiO₂, EA/PE=0-80%)纯化, 得到棕色固体(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-6-氯-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(150mg, 收率 68%)。LC-MS (m/z): 856.3(M+H)。

步骤 C: 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[*b*]噻吩-3-腈

将(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-6-氯-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(150mg, 0.175mmol)和 DCM/TFA(V/V=1:1, 4mL)的混合液, 在室温条件下搅拌 1h。LCMS 监测反应结束, 浓缩后加入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL), 用 EA(30mL×3)萃取。合并有机相, 食盐水(70mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩。得粗产品经过 Pre-HPLC(0.1% NH₄HCO₃)纯化, 得到白色固体4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[*b*]噻吩-3-腈(35.3mg, 收率 31%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87 – 7.81 (m, 3H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 6.48 – 6.06 (m, 0H), 4.46 – 4.35 (m, 2H), 4.34 – 4.20 (m, 2H), 3.63 – 3.45 (m, 3H), 2.89 – 2.76 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.91 – 1.49 (m, 10H), 1.11 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -153.23, -115.98, -118.58, -119.32, -122.63。LCMS (m/z): 656.3 (M+H)。

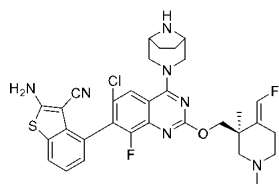
实施例 312-1 及 312-2



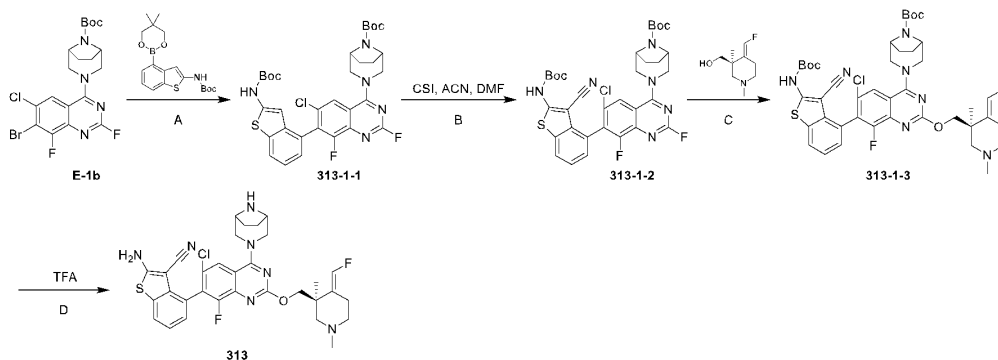
4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[*b*]噻吩-3-腈(实施例 312, 60mg, 0.091 mmol)经过 SFC 拆分(Waters SFC 150, 分离柱: DAICEL CHIRALCEL®IC, 250*25mm, 10μm; 流动相: CO₂/MeOH(+0.1% 7.0mol/l Ammonia)=60/40; 流速: 120mL/min), 得到首先洗脱出来的白色固体异构体 1 为 312-1 (17.8mg, 相对保留时间较小), 手性分析方法 SFC-7, Rt=2.933min。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.84 (s, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 6.42 – 6.02 (m, 1H), 4.67 – 4.51 (m, 2H), 4.51 – 4.36 (m, 2H), 3.74 – 3.51 (m, 4H), 3.07 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.06 – 1.93 (m, 1H), 1.90 – 1.68 (m, 8H), 1.21 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -118.14, -118.90, -121.44, -122.20, -123.70。LCMS

(m/z): 656.2 (M+H)。随后洗脱出来的白色固体异构体 2 为 312-2 (19.3 mg, 相对保留时间较大), 手性分析方法 SFC-7, $R_t=4.343\text{min}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.85 (s, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 6.40 – 6.04 (m, 1H), 4.66 – 4.51 (m, 3H), 4.47 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.75 – 3.57 (m, 4H), 3.12 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15 – 1.99 (m, 1H), 1.99 – 1.72 (m, 8H), 1.22 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -118.46, -119.22, -121.48, -122.24, -123.76。LCMS (m/z): 656.3 (M+H)。

实施例 313



4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[*b*]噻吩-3-腈



步骤 A: (1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)苯并[*b*]噻吩-4-基)-6-氯-2,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

氮气保护下, 将化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(5.0g, 10.2mmol)、(4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[*b*]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(7.38g, 20.4mmol)、Pd(dppf)Cl₂(740mg, 1.02mmol)、磷酸钾(6.5g, 30.63mmol)和 Dioxane/H₂O(V/V=5:1, 30mL)在 100°C 下搅拌 16h。LCMS 监测反应完成后, 将反应液浓缩, 用 FCC(SiO₂, EA/(PE:DCM=5:1)=0-40%)纯化, 得到黄色固体(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)苯并[*b*]噻吩-4-基)-2,8-二氟-6-(三氟甲基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(580mg, 收率 34%)。LCMS (m/z): 692.6 (M+H)。

步骤 B: (1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-6-氯-2,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在 0°C 下, 将 CSI(2.9g, 20.5mmol)加入到化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)苯并[*b*]噻吩-4-基)-6-氯-2,8-二氟喹啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(5.4g,

8.2mmol)的乙腈(200mL)溶液中。反应液在 0°C 下搅拌 1.5h 后, 将 DMF(28mL)滴加入反应体系。所得反应液继续在 0°C 下搅拌 1.5h。LCMS 监测反应完全后, 将反应液缓慢倒入水中, 有固体析出。过滤收集固体得粗品, 所得粗品经 FCC(SiO₂, EA/(PE:DCM=2:1)=0-40%)纯化, 得到化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(3g, 收率 53%)。LCMS (*m/z*): 683.2 (*M*+*H*)。

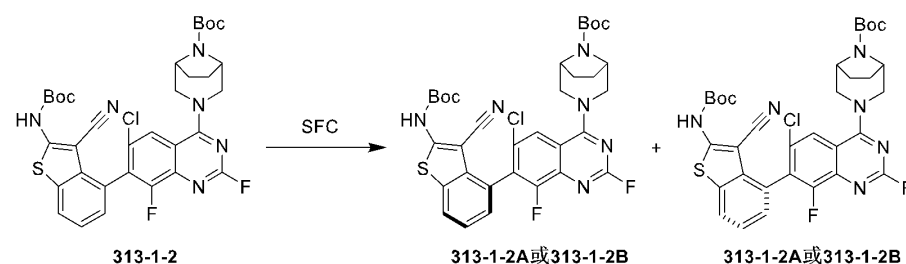
步骤 C: (1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在 0°C 下, 将 NaH(35 mg, 0.88 mmol)加入化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-2,8-二氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(200mg, 0.293mmol)、(*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(76 mg, 0.44 mmol)与四氢呋喃(5 mL)的混合溶液中。反应液在室温下搅拌 2h。LCMS 监测反应完全后, 加入氯化铵饱和溶液(60mL)淬灭反应, 加入乙酸乙酯(30mLx3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后, 得到黄色固体(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(200mg, 收率 82%)。LCMS (*m/z*): 836.3 (*M*+*H*)。

步骤 D: 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[*b*]噻吩-3-腈

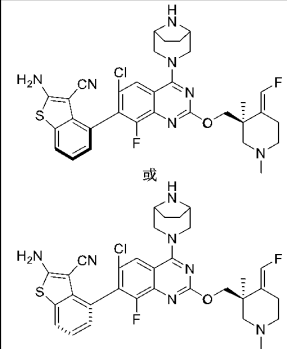
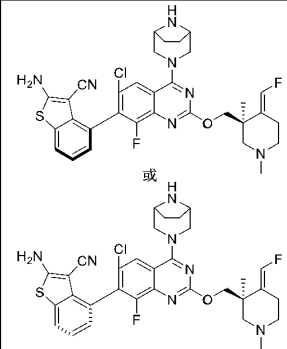
在室温下, 三氟乙酸(1mL)加入到化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(200mg,0.240 mmol)和二氯甲烷(1mL)的混合溶液中, 所得混合物在室温搅拌 1h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液浓缩后经过 Pre-HPLC, 制备得到白色固体 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[*b*]噻吩-3-腈(51.2mg, 收率 34%)。LCMS(*m/z*): 636.3(*M*+*H*). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.83 (s, 3H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 6.88 – 6.52 (m, 1H), 4.63 – 4.47 (m, 1H), 4.35 – 4.13 (m, 3H), 3.58 – 3.46 (m, 4H), 2.72 – 2.64 (m, 2H), 2.50 – 2.45 (m, 1H), 2.27 – 2.15 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.96 – 1.77 (m, 2H), 1.70 – 1.49 (m, 4H), 1.10 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -122.73, -138.82。

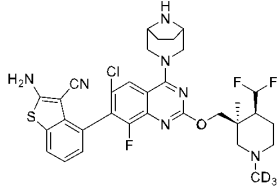
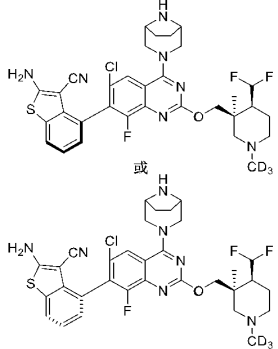
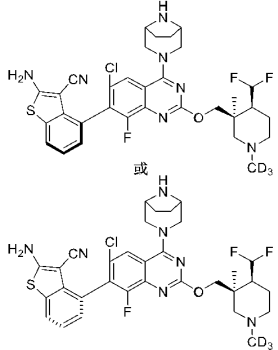
中间体 **313-1-2A** 及 **313-1-2B**

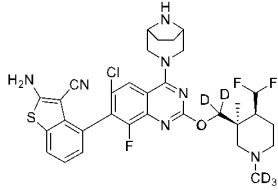
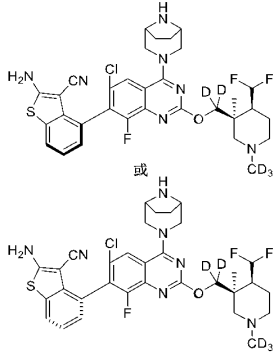


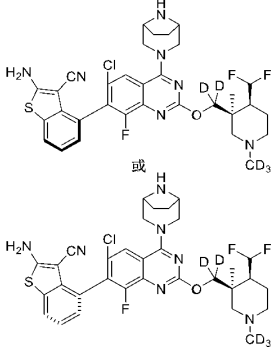
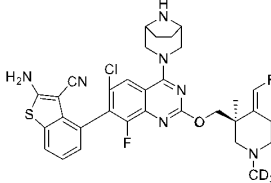
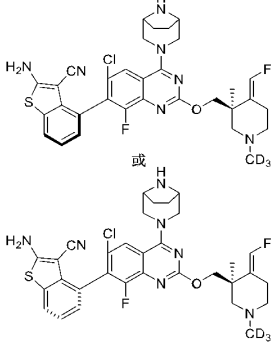
中间体 **313-1-2** (5.0g)经 SFC 拆分(Waters SFC 150, 分离柱: DAICEL CHIRALPAK®OZ, 250*25mm, 10 μ m; 流动相: CO₂/MeOH(+0.1% 7.0mol/L NH₃/MeOH) = 60/40; 流速: 120mL/min), 得到首先洗脱出来的异构体 1 为中间体 **313-1-2A** (2.0g, 相对保留时间较小)。手性分析方法 SFC-11, Rt=1.864min。LCMS(m/z): 683.2 (M+H); 随后洗脱出来的异构体 2 为
5 中间体 **313-1-2B** (2.0g, 相对保留时间较大)。手性分析方法 SFC-11, Rt=3.799min。LCMS(m/z): 683.2 (M+H)。

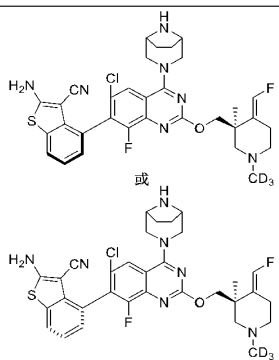
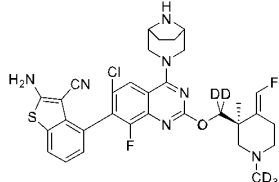
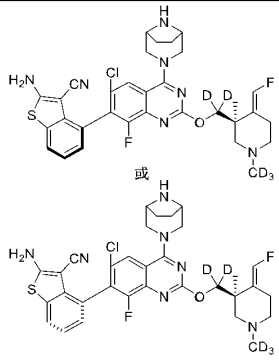
下列化合物的合成可以参照实施例 313 所述方法, 得到轴手性混合物, 后经手性拆分得到轴手性纯化合物。也可以由中间体 **313-1-2A** 或 **313-1-2B** 参照实施例 313 所述实验方法制备得到轴手性纯化合物。需要说明的是, 下列异构体-1 或者-2 的命名根据最终化合物手性拆
10 分时保留时间较小的为-1, 较大的为-2, 或者以 **313-1-2A** 为中间体合成为异构体-1, 以中间体 **313-1-2B** 为中间体合成为异构体为-2。当两者命名出现冲突时, 以后者手性纯中间体制备后命名为准。

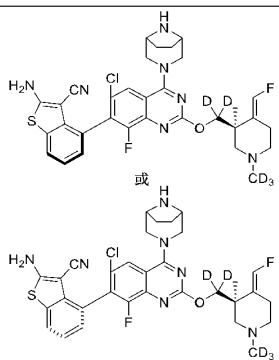
实施例	结构	名称	表征数据
313-1		(S)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈 或 (R)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 636.2 (M+H)。
313-2		(S)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈 或 (R)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯	LCMS (m/z): 636.2 (M+H) 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.80 (dd, J = 14.7, 5.6 Hz, 4H), 7.34 – 7.13 (m, 2H), 6.70 (d, J = 86.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.42 – 4.14 (m, 3H), 3.62 – 3.46 (m, 5H), 2.71 – 2.61 (m, 2H), 2.27 – 2.09 (m, 4H),

		-8-氟-2-(((<i>S,E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	1.95 – 1.79 (m, 2H), 1.70 – 1.52 (m, 4H), 1.10 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -122.70, -138.80. 可由中间体 313-1-2B 制得
314		4-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 659.2 (M+H)。
314-1		(<i>S</i>)- 4-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈 或 (<i>R</i>)- 4-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 659.2 (M+H)。
314-2		(<i>S</i>)- 4-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈 或 (<i>R</i>)- 4-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮	LCMS (m/z): 659.2 (M+H)。

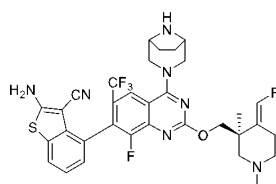
		杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	
315		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 661.2 (M+H)。
315-1		(<i>S</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈 或 (<i>R</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 661.2 (M+H)。

315-2		(S)- 4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基-<i>d</i>₂)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈 或 (<i>R</i>)- 4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基-<i>d</i>₂)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 661.2 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.96 – 7.62 (m, 4H), 7.29 – 7.13 (m, 2H), 6.48 – 6.11 (m, 1H), 4.42 – 4.17 (m, 2H), 3.65 – 3.41 (m, 4H), 2.92 – 2.74 (m, 2H), 1.92 – 1.50 (m, 9H), 1.11 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -114.93 – -116.30 (m), -118.20 – -119.61 (m), -122.65。
316		4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((<i>S</i>,<i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 639.2 (M+H)。
316-1		(S)- 4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((<i>S</i>,<i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈 或 (<i>R</i>)- 4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((<i>S</i>,<i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 639.2 (M+H)。

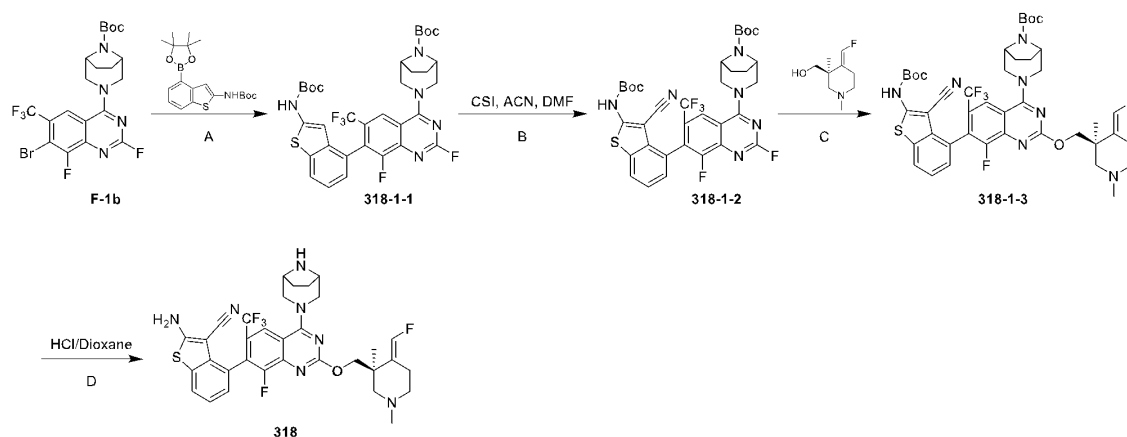
		腈	
316-2		(S)- 4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((<i>S</i>,<i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈 或 (<i>R</i>)- 4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((<i>S</i>,<i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 639.2 (M+H)。
317		4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((<i>S</i>,<i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基-<i>d</i>₂)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 641.2 (M+H)。
317-1		(S)- 4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((<i>S</i>,<i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基-<i>d</i>₂)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈 或 (<i>R</i>)- 4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((<i>S</i>,<i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基-<i>d</i>₂)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 641.2 (M+H)。

		腈	
317-2		(S)- 4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((<i>S</i>,<i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基-<i>d</i>₂)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈 或 (<i>R</i>)- 4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((<i>S</i>,<i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基-<i>d</i>₂)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 641.2 (M+H)。

实施例 318



4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[*b*]噻吩-3-腈



步骤 A: (1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)苯并[*b*]噻吩-4-基)-2,8-二氟-6-(三氟甲基)喹啉

-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

将化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-2,8-二氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.3g, 2.5mmol)、(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[*b*]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.4g, 3.75mmol)、Pd-118(320mg, 0.5mmol)、磷酸钾(1.6g, 7.5mmol)和 Dioxane/H₂O(V/V=4:1, 25mL)在 100°C 下搅拌 16h。LCMS 监测反应完成后, 将反应液浓缩, 用 FCC(SiO₂, EA/PE= 0-30%)纯化, 得到黄色固体(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)苯并[*b*]噻吩-4-基)-2,8-二氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(580mg, 收率 34%)。LCMS (m/z): 692.6 (M+H)。

步骤 B: (1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-2,8-二氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在 0°C 下, 将 CSI(262 mg, 0.16 mL, 1.9 mol)加入到化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)苯并[*b*]噻吩-4-基)-2,8-二氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(430mg, 0.62mmol)的乙腈(5 mL)溶液中。反应液在 0°C 下搅拌 2h 后, 将 DMF(2.5mL)缓慢加入反应体系。所得反应液继续在 0°C 下搅拌 1h。LCMS 监测反应完全后, 加入饱和氯化铵溶液(10mL)淬灭反应, 加入乙酸乙酯(20mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得粗品经 FCC(SiO₂, EA/PE= 0-50%)纯化, 得到黄色固体(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-2,8-二氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(280mg, 收率 63%)。LCMS (m/z): 717.3 (M+H)。

步骤 C: (1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

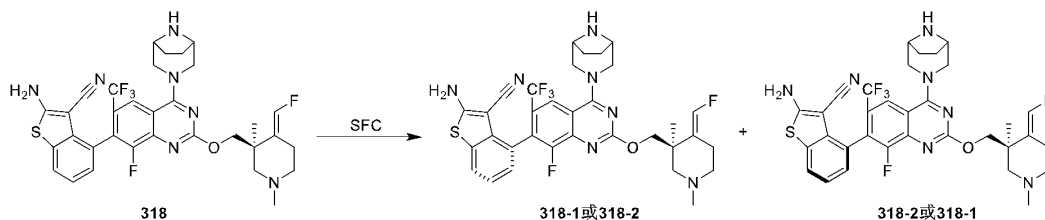
在 0°C 下, 将 NaH(50 mg, 3.5 mmol)加入化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-2,8-二氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(280mg, 0.39mmol)、(*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(101 mg, 0.59 mmol)与四氢呋喃(3 mL)的混合溶液中。反应液在室温下搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完全后, 加入氯化铵饱和溶液(10mL)淬灭反应, 加入乙酸乙酯(20mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后, 得到黄色固体(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(200mg, 收率 60%)。LCMS (m/z): 870.3 (M+H)。

步骤 D: 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[*b*]噻吩-3-腈

在室温下, 将盐酸-二氧六环溶液(4 M, 3 mL)加入到化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基苯并[*b*]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(200mg, 0.23 mmol)中, 所得混合物在室温搅拌 1h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液浓缩后经过 Pre-HPLC, 制备得到

白色固体 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[*b*]噻吩-3-腈(28mg, 收率 18%)。LCMS (m/z): 670.1 (M+H)。

实施例 318-1 及 318-2



5

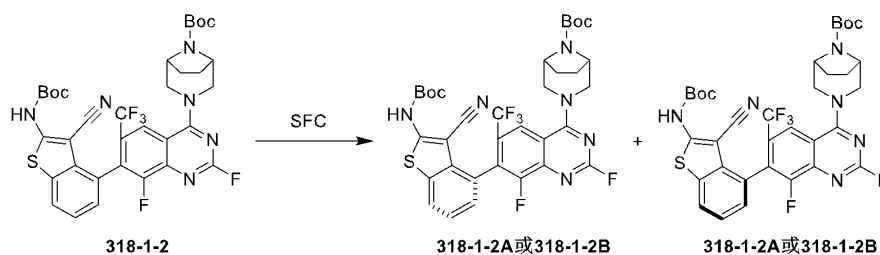
化合物 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[*b*]噻吩-3-腈(实施例 318, 28mg)经 SFC 拆分(Waters SFC 150, 分离柱: DAICEL CHIRALCEL®IC, 250*20mm, 10μm; 流动相: CO₂/MeOH(+0.1% 7.0mol/l Ammonia)=50/50; 流速: 120mL/min), 得到首先洗脱出来的白色固体异构体 1 为 318-1 (8.2mg, 相对保留时间较小), 手性分析方法 SFC-8, Rt=1.394min。LCMS (m/z): 670.3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.84 – 7.71 (m, 3H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 86.8 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.36 – 4.23 (m, 3H), 3.59 (q, *J* = 12.2 Hz, 4H), 2.72 – 2.66 (m, 2H), 2.56 – 2.53 (m, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 4H), 1.94 – 1.79 (m, 2H), 1.72 – 1.52 (m, 4H), 1.11 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -57.26, -123.96, -138.72。随后洗脱出来的白色固体异构体 2 为 318-2 (8.6mg, 相对保留时间较大), 手性分析方法 SFC-8, Rt=2.696min。LCMS(m/z): 670.2 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 3H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 86.6 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 3H), 3.62 – 3.50 (m, 4H), 2.73 – 2.67 (m, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.94 – 1.80 (m, 2H), 1.67 – 1.48 (m, 4H), 1.10 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -57.26, -124.03, -138.78。

10

15

20

中间体 318-1-2A 及 318-1-2B

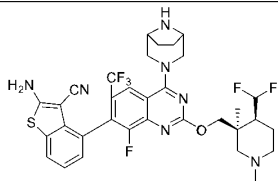
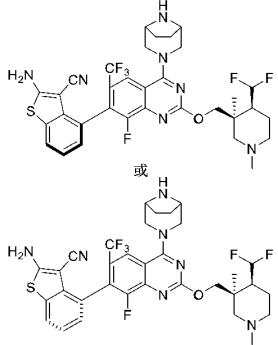


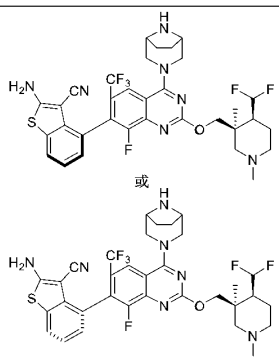
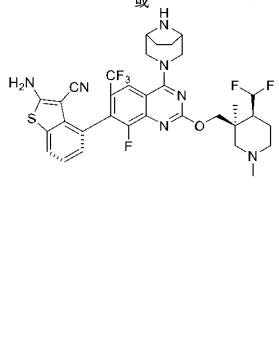
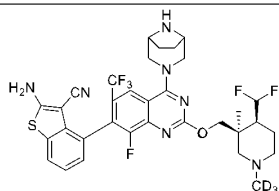
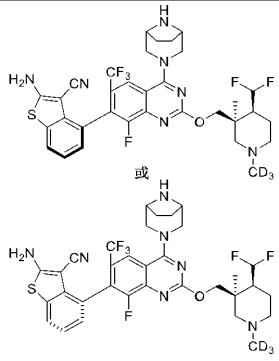
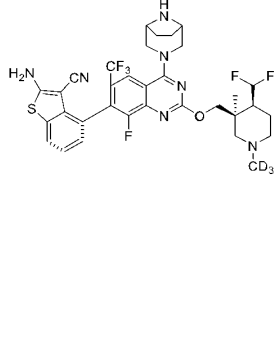
中间体 318-1-2 (1.2g)经 SFC 拆分(Waters SFC 150, 分离柱: REGIS(S,S)WHELK-O1, 250*25mm, 10μm; 流动相: CO₂/MeOH(+0.1% 7.0mol/L NH₃/MeOH)=80/20; 流速: 120mL/min), 得到首先洗脱出来的异构体 1 为中间体 318-1-2A (0.48g, 相对保留时间较小)。手性分析方法 SFC-12, Rt=1.923min。LCMS(m/z): 717.3 (M+H); 随后洗脱出来的异构体 2 为

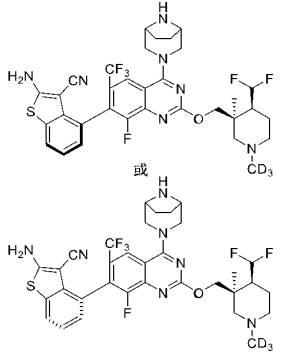
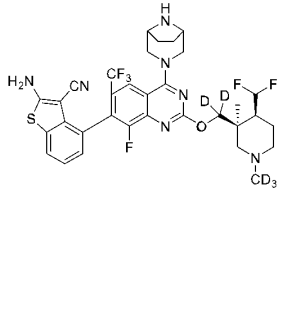
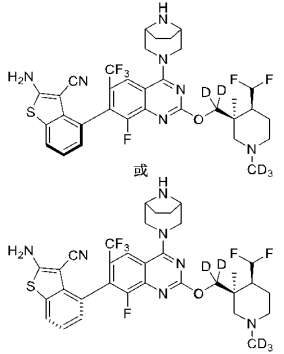
25

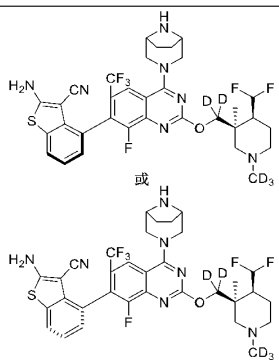
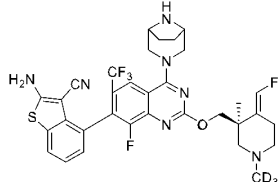
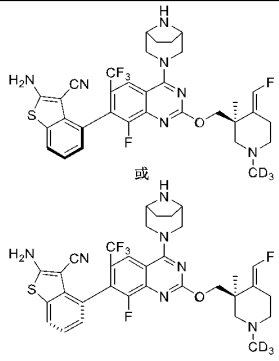
中间体 **318-1-2B** (0.49g, 相对保留时间较大)。手性分析方法 SFC-12, $R_t=2.523\text{min}$ 。LCMS(m/z): 717.3 ($M+H$)。

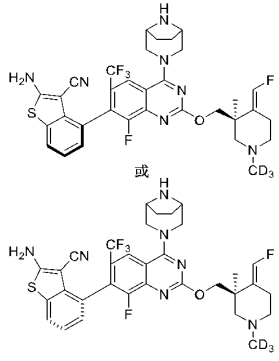
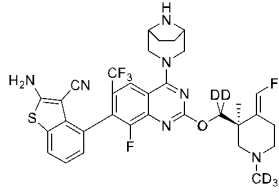
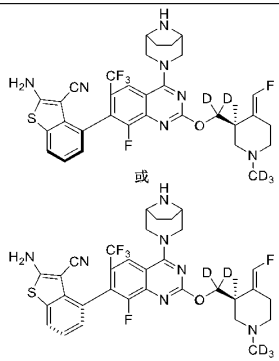
- 下列实施例可根据 **318**、**318-1** 或 **318-2** 的合成方法制备得到, 即先制备得到轴手性混合物, 再经手性拆分得到最终化合物。或者使用轴手性纯中间体 **318-1-2A** 或者 **318-1-2B** 制备得到。需要说明的是, 下列异构体-1 或者-2 的命名根据最终化合物手性拆分时保留时间较小的为-1, 较大的为-2, 或者以 **318-1-2A** 为中间体合成为异构体-1, 以中间体 **318-1-2B** 为中间体合成为异构体为-2。当两者命名出现冲突时, 以后者手性纯中间体制备后命名为准。

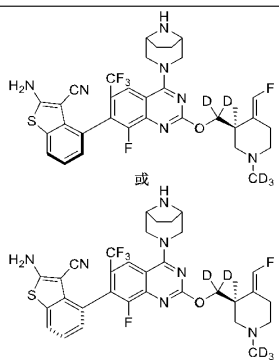
实施例	结构	名称	表征数据
319		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 690.2 ($M+H$)。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.10 (s, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 6.38 – 6.05 (m, 1H), 4.62 – 4.57 (m, 2H), 4.51 – 4.43 (m, 2H), 3.75 – 3.68 (m, 1H), 3.67 – 3.57 (m, 4H), 3.10 – 3.02 (m, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.02 – 1.94 (m, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 7H), 1.21 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, Methanol- d_4) δ -59.93, -117.82 – -122.72 (m), -124.72.
319-1		(<i>S</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈 或 (<i>R</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-	LCMS (m/z): 690.2 ($M+H$)。

		基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈	
319-2	 或 	(S)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶 -3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈 或 (R)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶 -3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 690.2 (M+H)。
320		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d_3)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 693.3 (M+H)。
320-1	 或 	(S)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d_3)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈 或 (R)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d_3)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 693.3 (M+H)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 3H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 6.30 (t, $J=55.6\text{Hz}$ 1H), 4.49 – 4.39 (m, 2H), 4.35 – 4.26 (m, 2H), 3.66 – 3.57 (m, 4H), 2.87 – 2.76 (m, 2H), 1.94 – 1.51 (m, 10H), 1.11 (s, 3H). 可由中间体 318-1-2A 制备

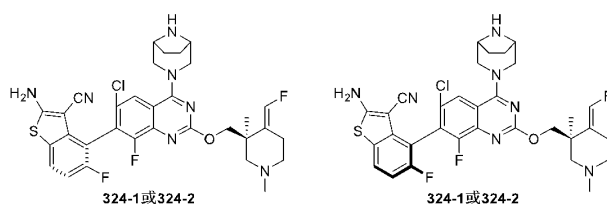
320-2		(S)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d_3)吡咯啉-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈 或 (R)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d_3)吡咯啉-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 693.3 (M+H)。
321		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d_3)吡咯啉-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 695.3 (M+H)。
321-1		(S)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d_3)吡咯啉-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈 或 (R)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d_3)吡咯啉-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 695.3 (M+H)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 3H), 7.27 – 7.14 (m, 2H), 6.46 – 6.13 (m, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 2H), 3.63 – 3.50 (m, 4H), 2.88 – 2.75 (m, 2H), 1.89 – 1.50 (m, 9H), 1.11 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -57.27 (3F), -115.88, -119.02, -123.88。可由中间体 318-1-2A 制备

		噻吩-3-腈	
321-2		(S)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d_3)吡咯啉-3-基)甲氧基-d_2)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈 或 (R)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d_3)吡咯啉-3-基)甲氧基-d_2)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 695.3 (M+H)。
322		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-d_3)吡咯啉-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 673.3 (M+H)。
322-1		(S)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-d_3)吡咯啉-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈 或 (R)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-d_3)吡咯啉-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 673.3 (M+H)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 3H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 6.85 – 6.57 (m, 1H), 4.57 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.37 – 4.24 (m, 3H), 3.64 – 3.53 (m, 4H), 2.71 – 2.64 (m, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 2.22 – 2.10 (m, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.70 – 1.51 (m, 4H), 1.11 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -57.26, -123.97, -138.74. 可由中间

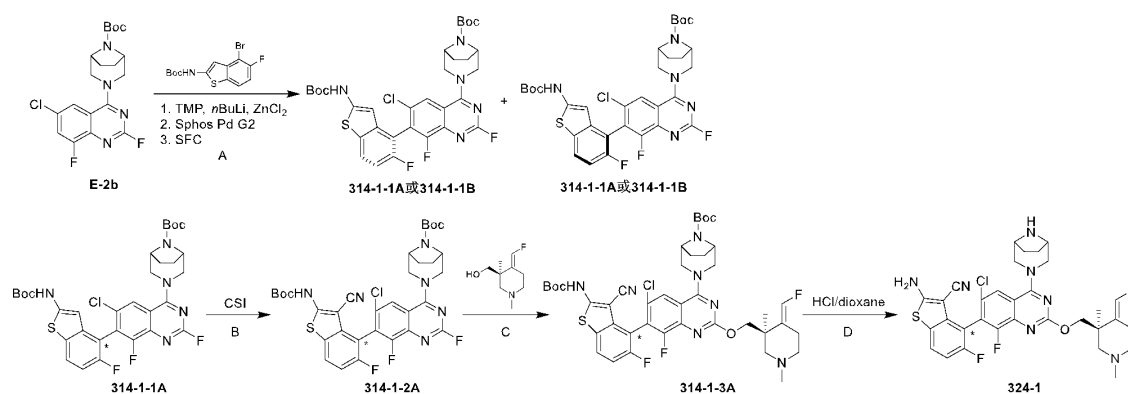
			体 318-1-2A 制备
322-2		(S)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈 或 (R)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 673.3 (M+H)。
323		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 675.3 (M+H)。
323-1		(S)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈 或 (R)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 675.3 (M+H)。

		-3-腈	
323-2		(S)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基-<i>d</i>₂)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈 或 (R)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基-<i>d</i>₂)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 675.3 (M+H)。

实施例 324-1 及 324-2



- 5 (S)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[*b*]噻吩-3-腈或(R)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[*b*]噻吩-3-腈



步骤 A: 3-(7-(2-((叔丁基)(氧羰基氨基))-5-氟-1-苯并噻吩-4-基)-6-氯-2,8-二氟-4-喹唑啉基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在-70°C下, 向化合物 2,2,6,6-四甲基哌啶(1.3g, 8.9mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中加入正丁基锂(5.6mL, 8.9mmol, 1.6N), 保持温度搅拌反应 0.5h。化合物 3-(6-氯-2,8-二氟-4-喹唑啉基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(2.3g, 5.6mmol)的四氢呋喃(3mL)溶液加入上述溶液中, 保持-70°C搅拌反应 0.5h。氯化锌(8.9mL, 8.9mmol, 1.0N)加入到上述反应液中, 所得反应液升温至 60°C搅拌反应 1h。上述所得溶液加入到化合物(4-溴-5-氟-1-苯并噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.3g, 6.7mmol)和 Sphos Pd G2(403mg, 0.56mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中, 所得反应液升温至 60°C搅拌反应 12h。LCMS 监测反应结束后, 反应液经硅藻土过滤, 滤液浓缩干, 所得粗产品经过 FCC(SiO₂, PE/DCM=0-20%)纯化, 得黄色固体产物 3-(7-(2-((叔丁基)(氧羰基氨基))-5-氟-1-苯并噻吩-4-基)-6-氯-2,8-二氟-4-喹唑啉基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.0g, 收率 26%)。所得产物经手性 Waters SFC150 拆分(分离柱: DAICEL CHIRALPAK®IG, 250*25mm, 10μm; 流动相: CO₂/MeOH=70/30; 流速: 100g/min), 得到首先洗脱出来的异构体 1 为 **324-1-1A** (360mg, 相对保留时间较小)。手性分析方法 SFC-13, Rt=1.692min。LCMS(m/z): 676.1 (M+H)。随后洗脱出来的异构体 2 为 **324-1-1B**(450mg, 相对保留时间较大)。手性分析方法 SFC-13, Rt=3.087min。LCMS(m/z): 676.1 (M+H)。

步骤 B: 3-(7-(2-((叔丁基)(氧羰基氨基))-3-氰基-5-氟-1-苯并噻吩-4-基)-6-氯-2,8-二氟-4-喹唑啉基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在冰浴氮气保护下, 向化合物 3-(7-(2-((叔丁基)(氧羰基氨基))-5-氟-1-苯并噻吩-4-基)-6-氯-2,8-二氟-4-喹唑啉基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(**324-1-1A**, 360mg, 0.5mmol)的乙腈(5ml)溶液中加入氯磺酰异氰酸酯(168mg, 1.1mmol)。保持温度搅拌反应 1h, 再加入 0.5mLDMF, 所得反应液在室温下搅拌反应 2h。LCMS 监测反应结束后, 将 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液加入反应液中, 再用乙酸乙酯萃取。有机相合并, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干。所得粗产品经过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-25%)纯化, 得到白色固体产物 3-(7-(2-((叔丁基)(氧羰基氨基))-3-氰基-5-氟-1-苯并噻吩-4-基)-6-氯-2,8-二氟-4-喹唑啉基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(290mg, 收率 78%)。LCMS (m/z): 701.1 (M+H)。

步骤 C: 3-(2-(((S)-(E)-4-氟亚甲基-1-甲基-3-甲基-3-哌啶基)甲氧基)-7-(2-((叔丁基)(氧羰基氨基))-3-氰基-5-氟-1-苯并噻吩-4-基)-6-氯-8-氟-4-喹唑啉基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在冰浴下, 向化合物((S)-(E)-4-氟亚甲基-1-甲基-3-甲基-3-哌啶基)甲醇(86mg, 0.5mmol)的无水四氢呋喃(10mL)中, 加入钠氢(20mg, 0.8mmol), 保持温度搅拌反应 0.5h 后, 将 3-(7-(2-((叔丁基)(氧羰基氨基))-3-氰基-5-氟-1-苯并噻吩-4-基)-6-氯-2,8-二氟-4-喹唑啉基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(290mg, 0.4mmol)加入到反应液中。所得混合物在室温条件下继续搅拌 0.5h。LCMS 监测反应结束后, 将反应液倒入 20mL 饱和氯化铵水溶液中。再用乙酸乙酯萃取。有机相合并后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 所得粗产品经过

FCC(SiO₂, EA/PE=0-60%)纯化, 得到黄色固体产物 3-(2-(((S)-(E)-4-氟亚甲基-1-甲基-3-甲基-3-哌啶基)甲氧基)-7-(2-((叔丁基)(氧羰基氨基))-3-氰基-5-氟-1-苯并噻吩-4-基)-6-氯-8-氟-4-喹唑啉基 0-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(100mg, 收率 28%)。LCMS (m/z): 854.1 (M+H).

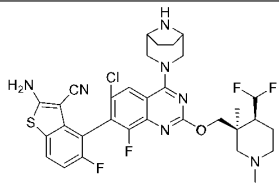
步骤 D: 4-(2-(((S)-(E)-4-氟亚甲基-1-甲基-3-甲基-3-哌啶基)甲氧基)-6-氯-4-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-喹唑啉基)-2-氨基-5-氟-1-苯并噻吩-3-腈

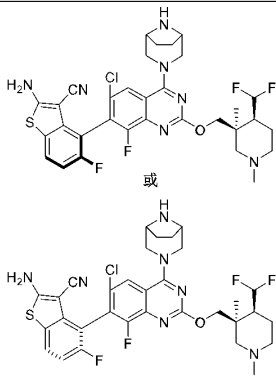
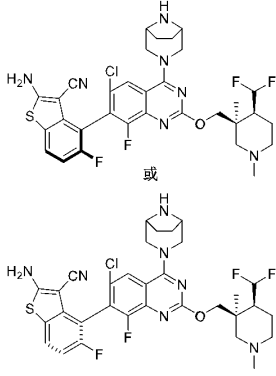
在室温下, 向化合物 3-(2-(((S)-(E)-4-氟亚甲基-1-甲基-3-甲基-3-哌啶基)甲氧基)-7-(2-((叔丁基)(氧羰基氨基))-3-氰基-5-氟-1-苯并噻吩-4-基)-6-氯-8-氟-4-喹唑啉基 0-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(100mg, 0.1mmol)中加入 HCl 的 1,4-二氧六环溶液(1mL, 4N), 保持温度搅拌反应 0.5h。LCMS 监测反应结束后, 反应液经 pre-HPLC (C18, CAN/(10mmol NH₄HCO₃/H₂O)=30-50%)纯化, 得白色固体产品 2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((3S,4S)-4-(氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲腈(19mg, 收率 25%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (s, 2H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.18 – 7.09 (m, 1H), 6.85 – 6.56 (m, 1H), 4.58 – 4.48 (m, 1H), 4.36 – 4.15 (m, 3H), 3.58 – 3.41 (m, 4H), 2.72 – 2.52 (m, 3H), 2.21 – 2.10 (m, 4H), 1.94 – 1.80 (m, 2H), 1.66 – 1.51 (m, 4H), 1.10 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -118.97, -121.80, -138.84. LCMS (m/z): 654.2 (M+H).

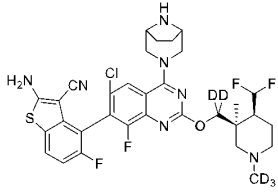
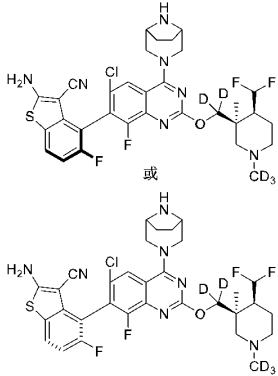
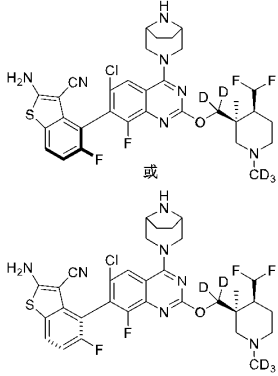
参照上述方法, 在步骤 B 中使用 **324-1-1B** 代替 **324-1-1A** 得到实施例 **324-2**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (s, 2H), 7.91 – 7.79 (m, 2H), 7.19 – 7.07 (m, 1H), 6.87 – 6.51 (m, 1H), 4.60 – 4.50 (m, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 3H), 3.57 – 3.43 (m, 4H), 2.75 – 2.56 (m, 3H), 2.27 – 2.06 (m, 4H), 1.95 – 1.78 (m, 2H), 1.67 – 1.50 (m, 4H), 1.10 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -118.96, -121.84, -138.88. LCMS (m/z): 654.3 (M+H)。

参照上述合成方法或适当变体, 制备下列化合物。

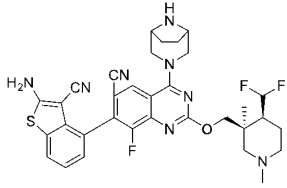
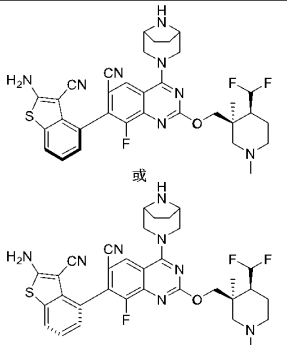
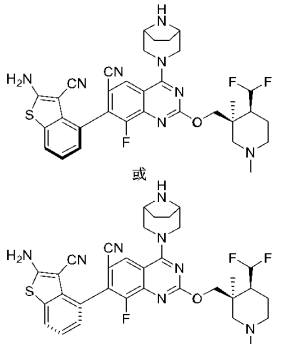
需要说明的是, 下列异构体-1 或者-2 的命名根据最终化合物手性拆分时保留时间较小的为-1, 较大的为-2, 或者以 **324-1-1A** 为中间体合成为异构体-1, 以中间体 **324-1-1B** 为中间体合成为异构体为-2。当两者命名出现冲突时, 以后者手性纯中间体制备后命名为准。

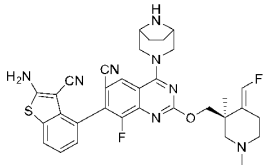
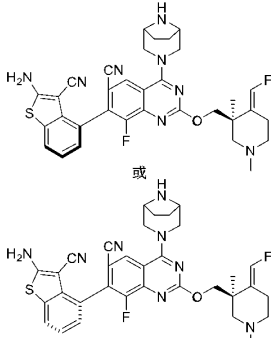
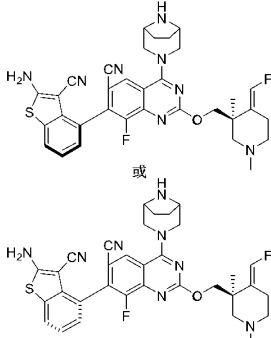
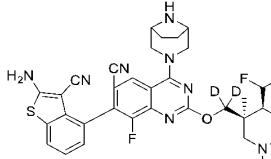
编号	结构	化合物名称	表征数据
325		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[b]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 674.2 (M+H)。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 2H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 6.29 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 4.47 – 4.35 (m, 2H), 4.32 – 4.24

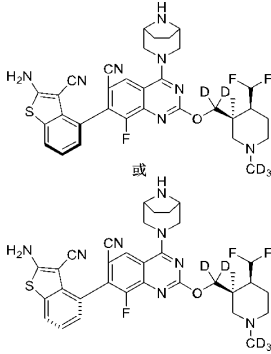
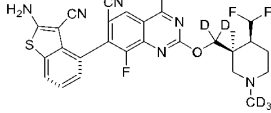
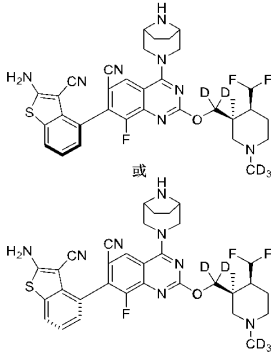
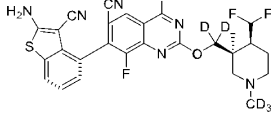
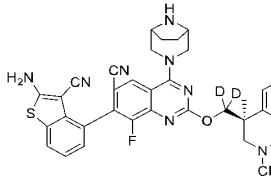
			(m, 2H), 3.60 – 3.49 (m, 4H), 2.90 – 2.73 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.86 – 1.71 (m, 3H), 1.69 – 1.59 (m, 7H), 1.11 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -73.41, -115.21 ~ -116.02, -118.52 ~ -119.29, -121.65.
325-1		(<i>S</i>)- 4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-6- 氯 -2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟噻唑啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈 (<i>R</i>)- 4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-6- 氯 -2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟噻唑啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 674.2 (M+H).
325-2		(<i>S</i>)- 4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-6- 氯 -2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟噻唑啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈 (<i>R</i>)- 4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-6- 氯 -2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟噻唑啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 674.2 (M+H).

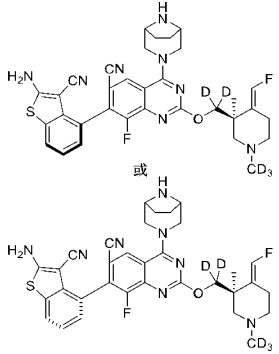
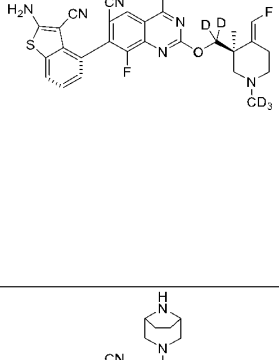
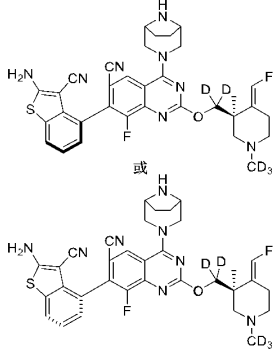
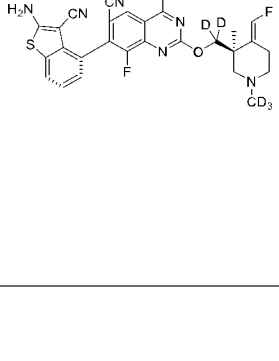
326		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1] 辛-3-基)-6-氯-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 679.2 (M+H)。
326-1		(<i>S</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1] 辛-3-基)-6-氯-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈 或 (<i>R</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1] 辛-3-基)-6-氯-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 679.2 (M+H)。
326-2		(<i>S</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1] 辛-3-基)-6-氯-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈 或 (<i>R</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1] 辛-3-基)-6-氯-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (m/z): 679.2 (M+H)。

327		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)喹唑啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 659.2 (M+H)。
327-1		(<i>S</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)喹唑啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈 或 (<i>R</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)喹唑啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 659.2 (M+H)。
327-2		(<i>S</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)喹唑啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈 或 (<i>R</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)喹唑啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 659.2 (M+H)。

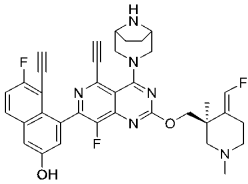
328		7-(2-氨基-3-氰基苯并[b]噻吩-4-基)-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹啉-6-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 647.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 6.48 – 6.12 (m, 1H), 4.51 – 4.38 (m, 2H), 4.33 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.55 – 3.46 (m, 2H), 2.88 – 2.74 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.88 – 1.49 (m, 9H), 1.11 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -114.78 – -119.74 (m), -124.67.
328-1		(S)- 7-(2-氨基-3-氰基苯并[b]噻吩-4-基)-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹啉-6-腈 或 (<i>R</i>)- 7-(2-氨基-3-氰基苯并[b]噻吩-4-基)-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹啉-6-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 647.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
328-2		(S)- 7-(2-氨基-3-氰基苯并[b]噻吩-4-基)-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹啉-6-腈 或 (<i>R</i>)- 7-(2-氨基-3-氰基苯并[b]噻吩-4-基)-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹啉-6-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 647.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

		基)甲氧基)-8-氟喹啉-6-腈	
329		7-(2-氨基-3-氰基苯并[b]噻吩-4-基)-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-6-腈	LCMS (m/z): 627.2 (M+H)。
329-1		(<i>S</i>)- 7-(2-氨基-3-氰基苯并[b]噻吩-4-基)-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-6-腈 或 (<i>R</i>)- 7-(2-氨基-3-氰基苯并[b]噻吩-4-基)-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-6-腈	LCMS (m/z): 627.2 (M+H)。
329-2		(<i>S</i>)- 7-(2-氨基-3-氰基苯并[b]噻吩-4-基)-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-6-腈 或 (<i>R</i>)- 7-(2-氨基-3-氰基苯并[b]噻吩-4-基)-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-6-腈	LCMS (m/z): 627.2 (M+H)。
330		7-(2-氨基-3-氰基苯并[b]噻吩-4-基)-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹啉-6-腈	LCMS (m/z): 652.3 (M+H)。

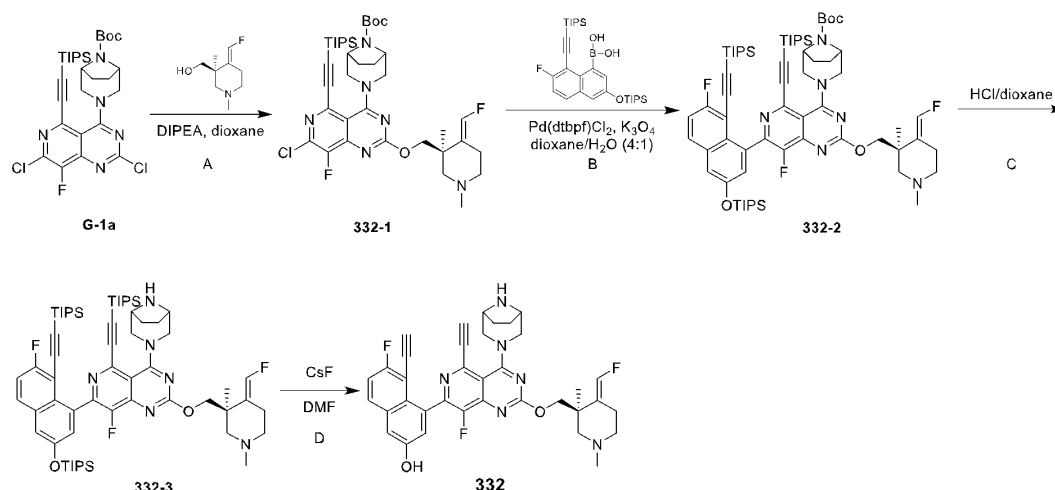
330-1	 或 	(<i>S</i>)- 7-(2-氨基-3-氰基苯并[<i>b</i>]噻吩-4-基)-4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基-<i>d</i>₂)-8-氟喹啉-6-腈 或 (<i>R</i>)- 7-(2-氨基-3-氰基苯并[<i>b</i>]噻吩-4-基)-4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基-<i>d</i>₂)-8-氟喹啉-6-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 652.3 (M+H)。
330-2	 或 	(<i>S</i>)- 7-(2-氨基-3-氰基苯并[<i>b</i>]噻吩-4-基)-4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基-<i>d</i>₂)-8-氟喹啉-6-腈 或 (<i>R</i>)- 7-(2-氨基-3-氰基苯并[<i>b</i>]噻吩-4-基)-4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基-<i>d</i>₂)-8-氟喹啉-6-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 652.3 (M+H)。
331		7-(2-氨基-3-氰基苯并[<i>b</i>]噻吩-4-基)-4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟- 2-(((<i>S</i>,<i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基-<i>d</i>₂)喹啉-6-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 632.3 (M+H)。

331-1	 或 	(<i>S</i>)-7-(2-氨基-3-氰基苯并[<i>b</i>]噻吩-4-基)-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)喹唑啉-6-腈 或 (<i>R</i>)-7-(2-氨基-3-氰基苯并[<i>b</i>]噻吩-4-基)-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)喹唑啉-6-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 632.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
331-2	 或 	(<i>S</i>)-7-(2-氨基-3-氰基苯并[<i>b</i>]噻吩-4-基)-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)喹唑啉-6-腈 或 (<i>R</i>)-7-(2-氨基-3-氰基苯并[<i>b</i>]噻吩-4-基)-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)喹唑啉-6-腈	LCMS (<i>m/z</i>): 632.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

实施例 332



4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-乙炔基-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇



步骤 A: (1*R*,5*S*)-3-(7-氯-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

室温条件下, 将(1*R*,5*S*)-3-(2,7-二氯-8-氟-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁基酯(960mg, 1.58mmol)溶解到无水二氧六环(10mL)中, 后加入(*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(546mg, 3.15mmol)和DIPEA(612mg, 4.73mmol), 所得混合物加热至 100°C 搅拌过夜。加入 30mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应, 用 EtOAc 萃取(30mL×3)。合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到的粗产品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-100%)纯化, 得到白色固体(1*R*,5*S*)-3-(7-氯-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(270mg, 收率 23%)。LCMS (*m/z*): 745.4 (*M*+*H*)。

步骤 B: (1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

室温条件下, 将(1*R*,5*S*)-3-(7-氯-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(120mg, 0.161 mmol)、(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)硼酸(131mg, 0.241mmol)、磷酸钾(103mg, 0.483mmol)和 Pd(dtbpf)Cl₂(15.6mg, 0.024mmol)加到反应瓶中, 氮气置换三次。加入二氧六环(4mL)和水(1mL), 所得混合物加热至 100°C 搅拌过夜。体系冷至室温, 加入 30mL 饱和氯化铵溶液淬灭, EtOAc 萃取(30mL×3)。合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到的粗产品经 FCC(SiO₂, EA/PE=0-100%)纯化, 得到白色固体(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(90mg, 收

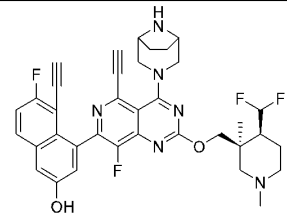
率 46%)。LCMS (m/z): 604.4 (M/2+H)。

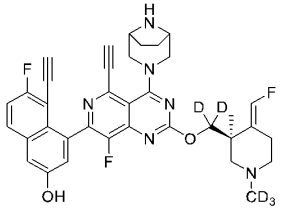
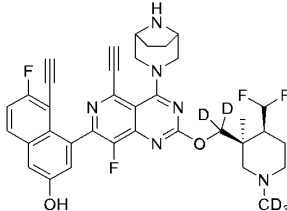
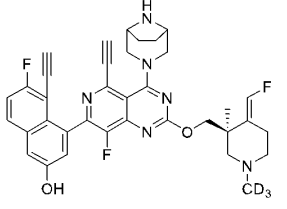
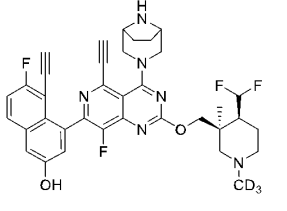
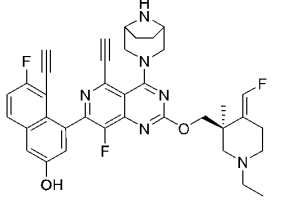
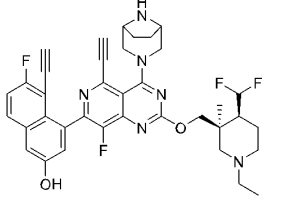
步骤 C: 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶

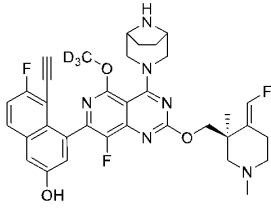
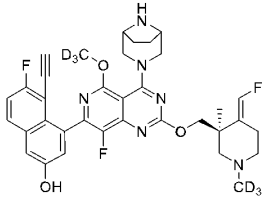
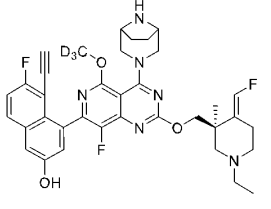
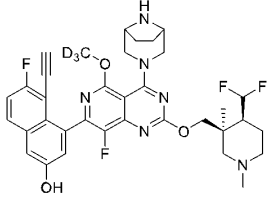
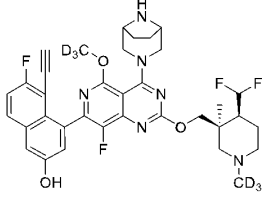
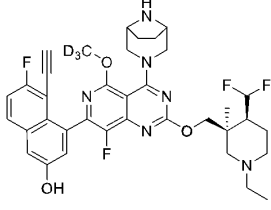
5 室温条件下, 将(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(90mg, 0.075mmol)溶于 HCl/dioxane(20mL, 80mmol, 4M)中, 所得反应液在室温条件下搅拌 1h。LCMS 监测反应结束后, 浓缩干, 残留物加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL)中和, 再用 EtOAc(30mL×3)
10 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 得到黄色固体粗产物 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(80mg, 收率 97%)。LCMS (m/z): 554.3 (M/2+H)。

步骤 D: 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-乙炔基-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇

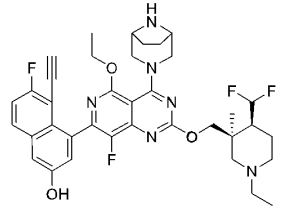
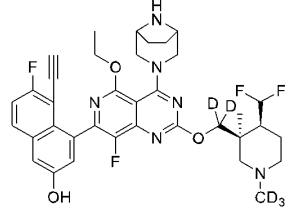
将 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(80mg, 0.072mmol)和氟化铯(55mg, 0.361mmol)的 DMF(3mL)溶液加热至 60°C 搅拌反应 1h。LCMS 监测反应结束, 过滤除去不溶物, 收集滤
20 液经 pre-HPLC(C18, CAN/(0.1%NH₄HCO₃/H₂O)=40-60%)分离, 得到白色固体 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-乙炔基-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(30mg, 收率 65%)。LCMS (m/z): 639.3 (M+H)。
25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.19 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 5.6 Hz, 0.5H), 6.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.5H), 4.77 (s, 1H), 4.61 (dd, *J* = 13.6, 10.6 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.92 – 3.70 (m, 2H), 3.60 – 3.48 (m, 2H), 3.43 – 3.33 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.74 – 2.63 (m, 2H), 2.56 – 2.52 (m, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.69 – 1.28 (m, 4H), 1.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110.44, -138.72, -138.74。

实施例	结构	名称	表征数据
333		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-乙炔基-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-乙炔基-8-氟吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 659.3 (M+H)。

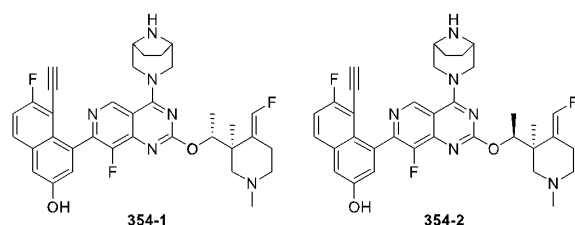
334		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-乙炔基-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-d ₃)哌啶-3-基)甲氧基-d ₂)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 644.3 (M+H)。
335		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d ₃)哌啶-3-基)甲氧基-d ₂)-5-乙炔基-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 664.3 (M+H)。
336		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-乙炔基-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-d ₃)哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 642.3 (M+H)。
337		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3S,4S)-4-二氟甲基-3-甲基-1-(甲基-d ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-5-乙炔基-8-氟吡啶[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 662.3 (M+H)。
338		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-乙炔基-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-乙基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 653.3 (M+H)。
339		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-乙基哌啶-3-基)甲氧基)-5-乙炔基-8-氟吡啶[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 673.3 (M+H)。

340		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基- <i>d</i> ₃)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 648.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
341		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-5-(甲氧基- <i>d</i> ₃)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 651.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
342		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-(甲氧基- <i>d</i> ₃)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 662.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
343		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-(甲氧基- <i>d</i> ₃)吡啶[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 668.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
344		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-(甲氧基- <i>d</i> ₃)吡啶[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 671.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
345		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-(甲氧基- <i>d</i> ₃)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 682.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

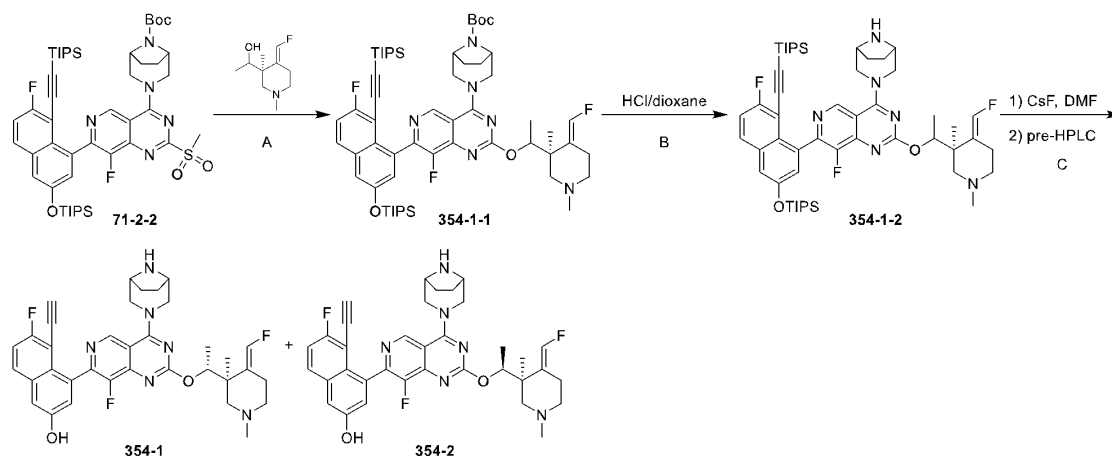
346		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-乙氧基-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 659.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
347		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-乙氧基-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 662.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
348		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-乙氧基-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 673.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
349		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-乙氧基-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)吡啶并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 664.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
350		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-乙氧基-8-氟吡啶[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 679.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
351		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-5-乙氧基-8-氟吡啶[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 682.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

352		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-乙氧基-8-氟吡啶[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 693.3 (M+H)。
353		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-基)-1-甲基-1-甲基-d3)哌啶-3-基)甲氧基-d2)-5-乙氧基-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 684.3 (M+H)。

实施例 354-1 及实施例 354-2



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((R)-1-((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(354-1)及 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((S)-1-((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(354-2)



步骤 A: (1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-3-((三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)-2-(1-((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环

[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在干冰-乙醇浴条件下, 将 NaOtBu(0.32mL, 2M THF 溶液, 0.64mmol)滴加到 1-((*S,E*)-4-氟亚甲基-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙基-1-醇(60.1mg, 0.321mmol), (1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅基)氧基)萘-1-基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(200mg, 0.214mmol)和 THF(5mL)的混合溶液中并在此温度下搅拌 0.5h, LCMS 监测反应结束, 将反应液倒入饱和 NH₄Cl 水溶液(50mL)中, EA(30mL×3)萃取。收集有机相, 饱和 NaCl 水溶液(70mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩有机相经 FCC(SiO₂, THF/PE=0-25%)纯化得到黄色油状物(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-3-((三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)-2-(1-((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(170mg, 收率 76%)。LCMS (m/z): 521.3 (1/2M+H)。

步骤 B: 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-3-((三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)-2-(1-((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶

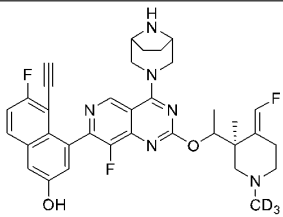
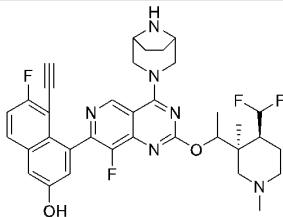
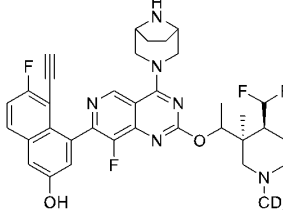
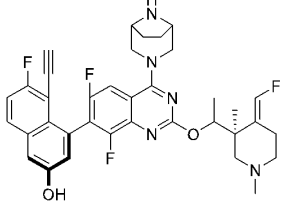
在室温条件下, 将盐酸-二氧六环(4M, 5.0mL)加入到(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-3-((三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)-2-(1-((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(170mg, 0.163mmol)中, 所得混合物在室温条件下搅拌 1h。TLC(EA/PE=1:1)监测反应结束, 反应液浓缩后加入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL), 后用 EA(30mL×3)萃取, 收集萃取液, 饱和食盐水(70mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩得到棕色固体 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-3-((三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)-2-(1-((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(154 mg, 收率 100%)。

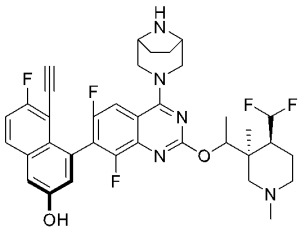
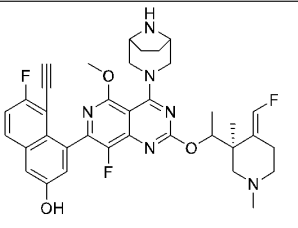
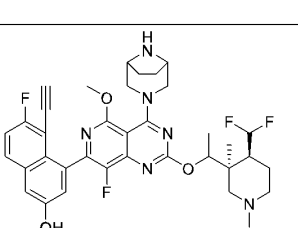
步骤 C: 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((*R*)-1-((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(**354-1**)及 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((*S*)-1-((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(**354-2**)

室温条件下, 将 CsF(124mg, 0.816mmol)加入到 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-3-((三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)-2-(1-((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(154mg, 0.163mmol)和 DMF(3mL) 的混合溶液中, 所混合物升温至 50°C 搅拌反应 1h。LCM 监测反应结束, 反应液过滤后经 pre-HPLC (C18, CAN/(10mmol NH₄HCO₃/H₂O)=55-75%)纯化得到首先洗脱出来的异构体 1(相对保留时间较小)为实施例 **354-1**(20.1mg, 收率 20%), LCMS(m/z): 629.3(M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.06 – 7.90 (m, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.11 (m, 1H), 6.76 – 6.41 (m, 1H), 6.00 – 5.78 (m, 1H), 4.55 – 4.37 (m, 1H), 4.34 – 4.17 (m, 1H), 3.98 – 3.72 (m, 1H), 3.67 – 3.49 (m, 4H), 2.87 – 2.69 (m, 2H), 2.50 – 2.41 (m, 1H),

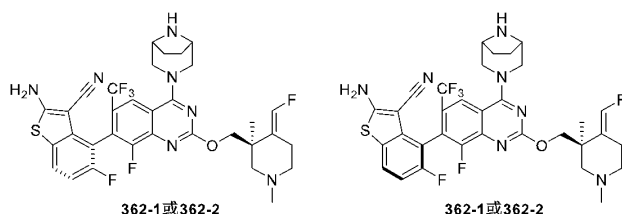
2.38 – 2.23 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.87 – 1.50 (m, 6H), 1.33 – 1.17 (m, 3H), 1.03 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -110.74, -139.03, -140.27. 随后洗脱出来的异构体 2(相对保留时间较长) 为实施例 354-2(6.6mg, 收率 6%), LCMS(m/z): 629.3(M+H). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.08 – 7.89 (m, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.13 (m, 1H), 6.95 – 6.61 (m, 1H), 5.92 – 5.68 (m, 1H), 4.56 – 4.43 (m, 1H), 4.40 – 4.28 (m, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.69 – 3.55 (m, 4H), 2.93 – 2.74 (m, 2H), 2.67 – 2.55 (m, 1H), 2.09 – 1.89 (m, 4H), 1.86 – 1.48 (m, 6H), 1.22 – 1.11 (m, 3H), 1.05 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -110.74, -138.51, -140.17.

参照上述合成方法, 制备下列化合物。

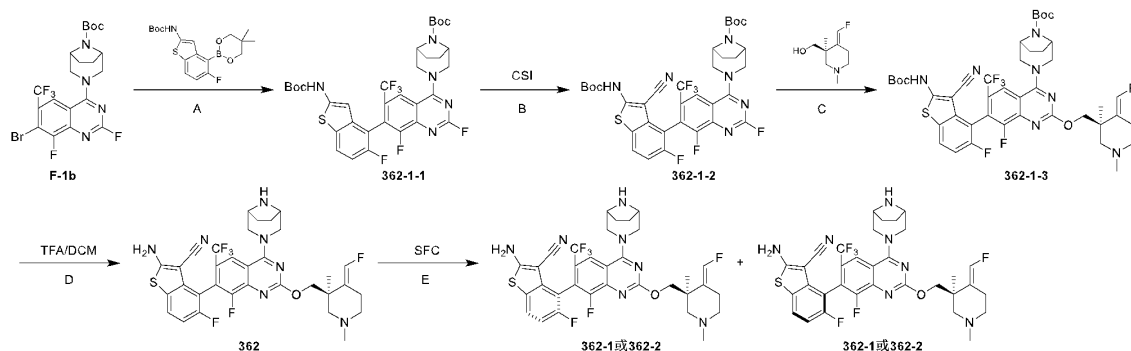
实施例	结构	名称	表征数据
355		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(1-((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- d_3)哌啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3- d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 632.3 (M+H)。
356		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(1-((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙氧基)-8-氟吡啶并[4,3- d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 649.3 (M+H)。
357		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(1-((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- d_3)哌啶-3-基)乙氧基)-8-氟吡啶并[4,3- d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 652.3 (M+H)。
358		4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6,8-二氟-2-(1-((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙氧基)喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 646.3 (M+H)。

359		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(1-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 666.3 (M+H)。
360		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(1-((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙氧基)-5-甲氧基吡啶[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 659.3 (M+H)。
361		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(1-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)乙氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 679.3 (M+H)。

实施例 362-1 及 362-2



5 (Sa)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈(362-1 或 362-2)及 (Ra)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈(362-1 或 362-2)



步骤 A: (1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-5-氟苯并[*b*]噻吩-4-基)-2,8-二氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在室温氮气保护下,向化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-溴-2,8-二氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(350mg, 0.67mmol)的1,4-二氧六环(10mL)和水(2mL)溶液中加入(4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5-氟苯并[*b*]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(379mg, 1.0mmol)、磷酸钾(426mg, 2.0mmol)和 RuPhos Pd G₄ (114mg, 0.13mmol)。所得反应液升温至 80°C 搅拌反应 2h, LCMS 监测反应结束,硅藻土过滤,滤液浓缩干。所得粗产品经过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-18%)纯化,得黄色固体产物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-5-氟苯并[*b*]噻吩-4-基)-2,8-二氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(210mg, 收率 44%)。LCMS(*m/z*): 710.2(*M*+*H*)。

步骤 B: (1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氰基-5-氟苯并[*b*]噻吩-4-基)-2,8-二氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在-10°C氮气保护下,向化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-5-氟苯并[*b*]噻吩-4-基)-2,8-二氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(190mg, 0.27mmol)的乙腈(4mL)溶液中,加入氯磺酰异氰酸酯(113mg, 0.80mmol),保持温度搅拌反应 1h,将 DMF(98mg, 1.3mmol)加入到反应液中。所得混合物在-10°C条件下继续搅拌 1h。LCMS 监测反应结束后,将 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液加入反应液中,再用乙酸乙酯萃取。有机相合并,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩干,所得粗产品经过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-20%)纯化,得淡黄色固体(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氰基-5-氟苯并[*b*]噻吩-4-基)-2,8-二氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(193mg, 收率 97%)。LCMS (*m/z*): 735.2 (*M*+*H*)。

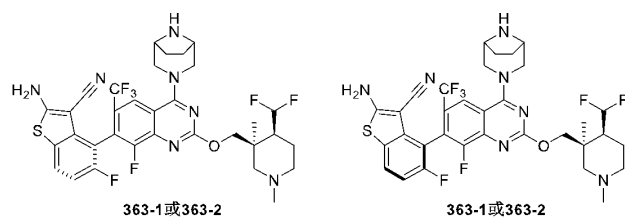
步骤 C: (1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氰基-5-氟苯并[*b*]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((*S*,*E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

在-70°C氮气保护下,向化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氰基-5-氟苯并[*b*]噻吩-4-基)-2,8-二氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(85mg,

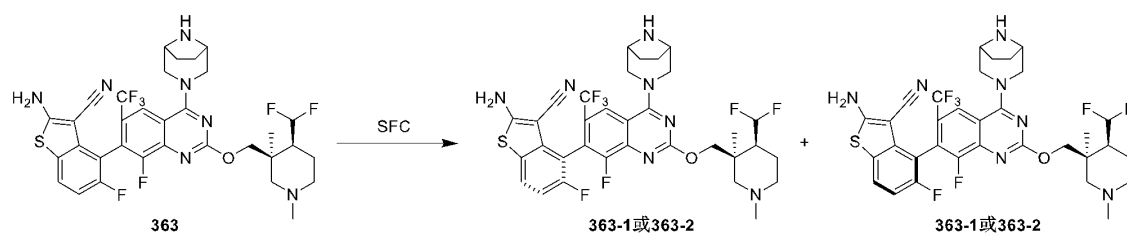
0.12mmol)和(*S,E*)-(4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲醇(120mg, 0.69mmol)的无水四氢呋喃(1.5mL)中,加入叔丁醇钾(0.35mL, 0.69mmol)。所得混合物在-70°C条件下搅拌 0.5h。LCMS 监测反应结束后,将反应液倒入 20mL 饱和氯化铵水溶液中。再用乙酸乙酯萃取。有机相合并后,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩干,所得粗产品经过 FCC(SiO₂, EA/PE=0-54%)
5 纯化,得到白色固体产物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟基-5-氟苯并[*b*]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(93mg, 收率 90%)。LCMS (*m/z*): 888.3 (*M*+*H*)。步骤 D: 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈

10 在室温下,向化合物(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟基-5-氟苯并[*b*]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(93mg, 0.10mmol) 的 DCM(2mL)中加入 TFA(1mL),保持温度搅拌反应 1h。LCMS 监测反应结束后,反应液浓缩干,所得粗产品经 pre-HPLC (C18, CAN/(10mmol NH₄HCO₃/H₂O)=30-50%)纯化,得白色固体 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]
15 辛烷-3-基)-8-氟-2-(((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈(45mg, 收率 62%)。LCMS (*m/z*): 688.3 (*M*+*H*)。步骤 E: (*S*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈(374-1 或 374-2)及(*R*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈(374-1 或 374-2)

20 化合物 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((*S,E*)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈(45mg)经手性 Waters SFC150 拆分(分离柱: DAICEL CHIRALCEL®IC, 250*25mm, 10μm; 流动相: CO₂/IPA(+0.2% 7.0mol/l NH₃/MeOH)=65/35; 流速: 120mL/min),得到首先洗脱出来的异构体
25 1 为实施例 362-1 (12.6mg, 相对保留时间较小)。手性分析方法 SFC-9, Rt=2.170min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.09 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.86 – 6.56 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.39 – 4.23 (m, 3H), 3.63 – 3.53 (m, 4H), 2.72 – 2.64 (m, 2H), 2.56 – 2.52 (m, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.97 – 1.80 (m, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 3H), 1.57 – 1.47 (m, 1H), 1.11 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -59.26, -117.91, -123.52, -138.73。
30 LCMS(*m/z*): 688.3(*M*+*H*)。随后洗脱出来的异构体 2 为实施例 362-2 (13.6mg, 相对保留时间较大)。手性分析方法 SFC-9, Rt=4.085min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.09 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 6.86 – 6.54 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.42 – 4.19 (m, 3H), 3.63 – 3.49 (m, 4H), 2.71 – 2.65 (m, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 1H), 2.28 – 2.18 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.95 – 1.78 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 3H), 1.55 – 1.48 (m, 1H), 1.10 (s, 3H)。¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -59.26, -117.91, -123.58, -138.79。LCMS(*m/z*): 688.3(*M*+*H*)。
35 实施例 363-1 及实施例 363-2

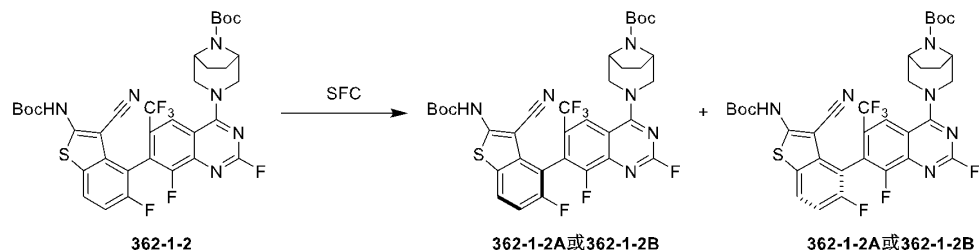


(*Sa*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈(**363-1** 或 **363-2**)及
5 (*Ra*)-4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈(**363-1** 或 **363-2**)



化合物 **363** 的合成参照上述化合物 **362** 的方法进行。化合物 **363** 经手性 Waters SFC150 拆分(分离柱: DAICEL CHIRALCEL®IC, 250*25mm, 10μm; 流动相: CO₂/IPA(+0.2% 7.0mol/l NH₃/MeOH)=70/30; 流速: 120mL/min), 得到首先洗脱出来的异构体 1 为实施例 **363-1** (相对保留时间较小)。手性分析方法 SFC-14, Rt=1.660, LCMS(*m/z*): 708.3 (M+H)。随后洗脱出来的异构体 2 为实施例 **363-2** (相对保留时间较大)。手性分析方法 SFC-14, Rt=2.657, LCMS(*m/z*): 708.3 (M+H)。

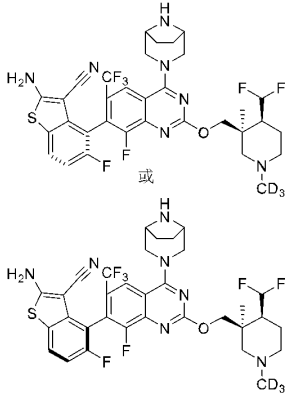
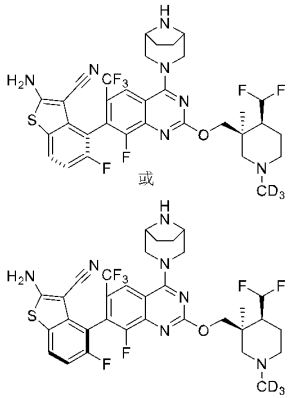
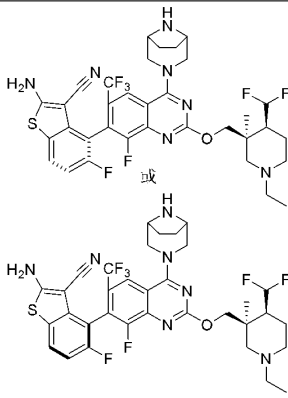
中间体 **362-1-2A** 及 **362-1-2B**

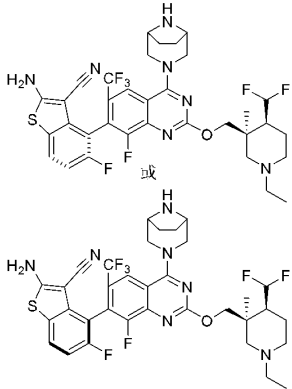
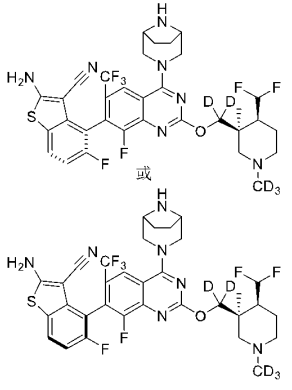
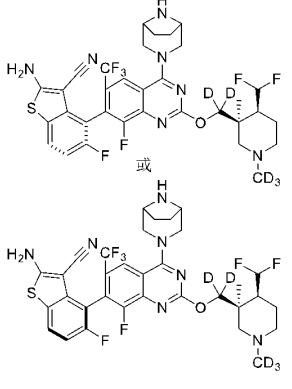
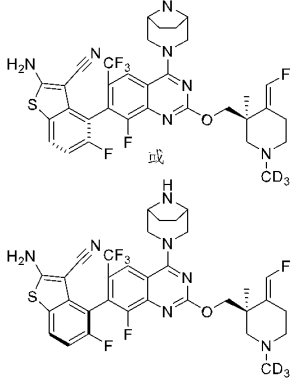


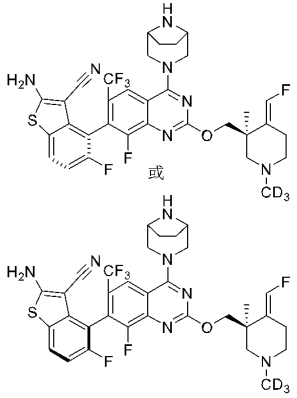
15 化合物 **362-1-2** (2.0g)经手性 Waters SFC150 拆分(分离柱: DAICEL CHIRALCEL®IC, 250*30mm, 10μm; 流动相: CO₂/EtOH(+0.2% 7.0mol/l NH₃/MeOH)=80/20; 流速: 120mL/min), 得到首先洗脱出来的异构体 1 为实施例 **362-1-2A**(0.8g, 相对保留时间较小)。手性分析方法 SFC-15, Rt=2.136。随后洗脱出来的异构体 2 为实施例 **362-1-2B**(1.0g, 相对保留时间较大)。手性分析方法 SFC-15, Rt=2.735。

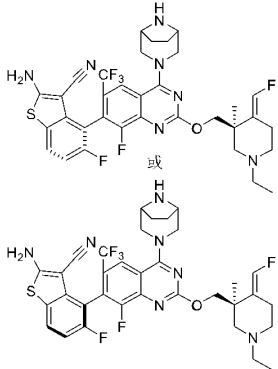
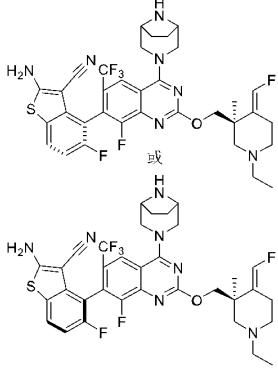
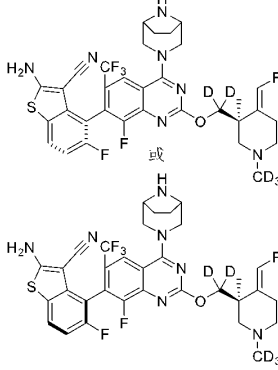
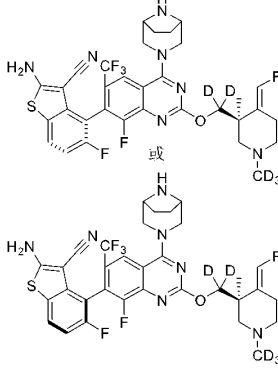
20 使用中间体 **362-1-2A** 及 **362-1-2B**, 参照上述方法, 制备下列化合物。需要说明的是, 下列异构体-1 或者-2 的命名根据最终化合物手性拆分时保留时间较小的为-1, 较大的为-2, 或者以 **362-1-2A** 为中间体合成为异构体-1, 以中间体 **362-1-2B** 为中间体合成为异构体为-2。当

两者命名出现冲突时, 以后者手性纯中间体制备后命名为准。

实施例	结构	中间体	名称	表征数据
364-1		362-1-2A	(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (<i>m/z</i>): 711.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
364-2		362-1-2B	(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (<i>m/z</i>): 711.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
365-1		362-1-2A	(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (<i>m/z</i>): 722.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

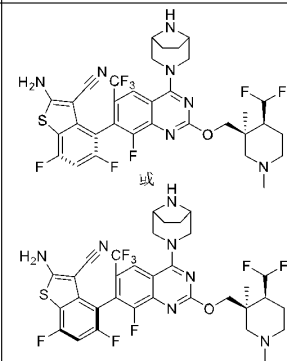
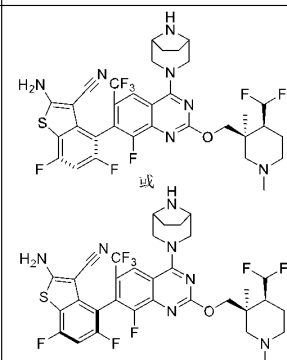
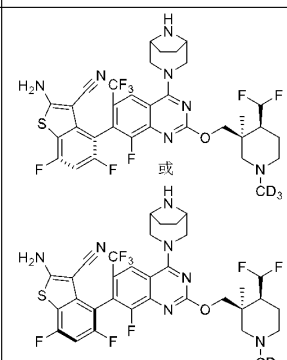
365-2		362-1-2B	(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (<i>m/z</i>): 722.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
366-1		362-1-2A	(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (<i>m/z</i>): 713.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
366-2		362-1-2B	(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (<i>m/z</i>): 713.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
367-1		362-1-2A	(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (<i>m/z</i>): 691.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

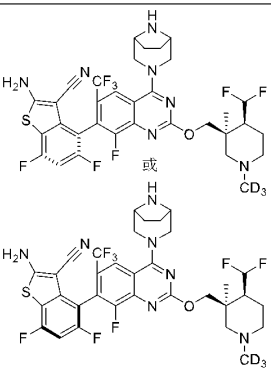
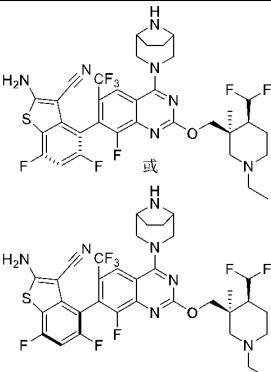
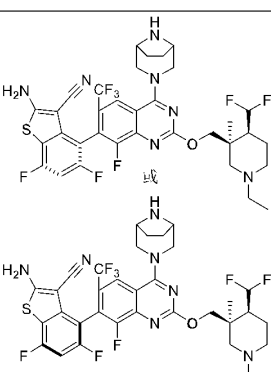
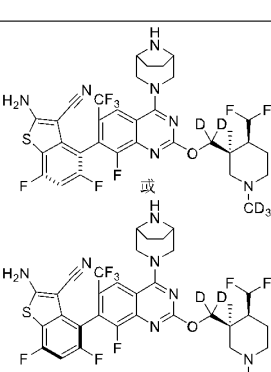
367-2		362-1-2B	(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i>,<i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 691.3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 6.88 – 6.56 (m, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 4.38 – 4.27 (m, 3H), 3.71 – 3.52 (m, 4H), 2.73 – 2.62 (m, 2H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.26 – 2.10 (m, 1H), 1.97 – 1.79 (m, 2H), 1.74 – 1.49 (m, 4H), 1.11 (s, 3H). ¹⁹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ-59.26, -117.89, -123.49, -138.73.
-------	---	----------	---	--

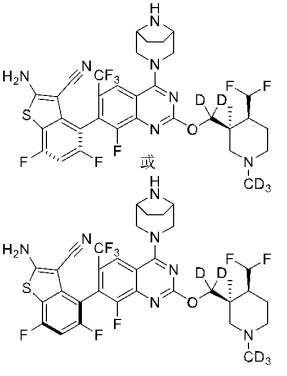
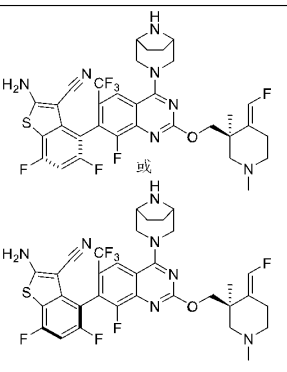
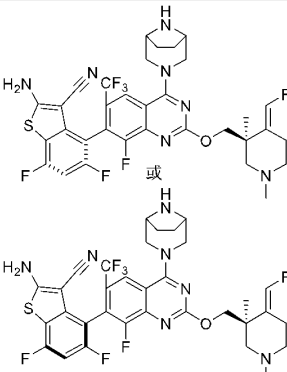
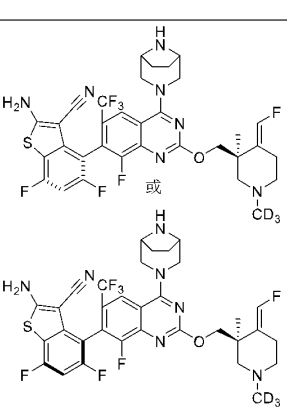
368-1		362-1-2A	(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (<i>m/z</i>): 702.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
368-2		362-1-2B	(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (<i>m/z</i>): 702.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
369-1		362-1-2A	(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (<i>m/z</i>): 693.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
369-2		362-1-2B	(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (<i>m/z</i>): 693.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

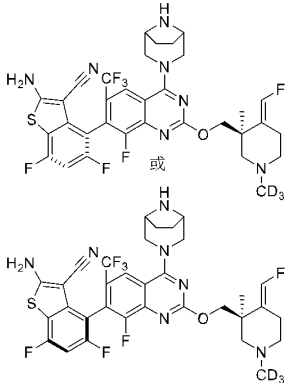
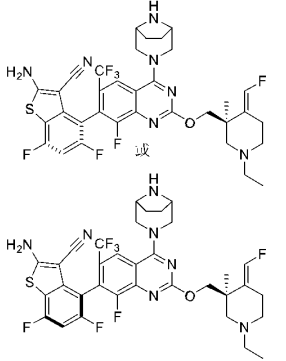
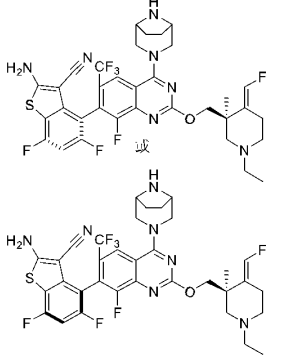
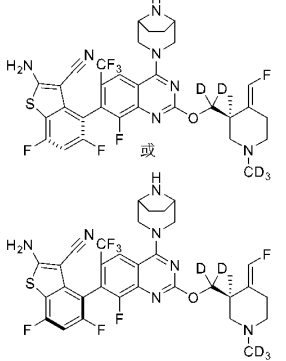
参照上述实施例合成方案，制备下列化合物。

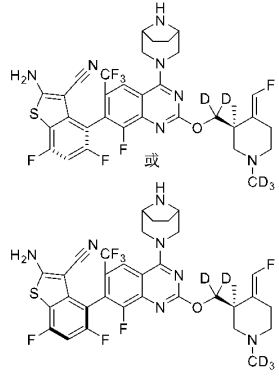
5

实施例	结构式	名称	表征数据
370-1		(<i>Sa</i>)或(<i>Ra</i>) -4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 726.2 (M+H)。
370-2		(<i>Sa</i>)或(<i>Ra</i>) -4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 726.2 (M+H)。
371-1		(<i>Sa</i>)或(<i>Ra</i>) -4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 729.2 (M+H)。

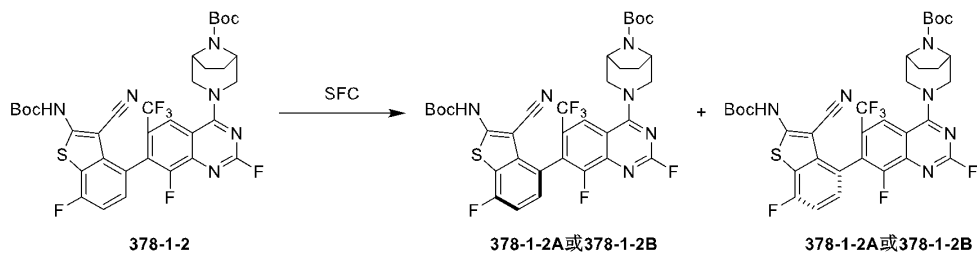
371-2		(<i>Sa</i>)或(<i>Ra</i>) -4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 729.2 (M+H)。
372-1		(<i>Sa</i>)或(<i>Ra</i>) -4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 740.2 (M+H)。
372-2		(<i>Sa</i>)或(<i>Ra</i>) -4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 740.2 (M+H)。
373-1		(<i>Sa</i>)或(<i>Ra</i>) -4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 731.3 (M+H)。

373-2		(Sa)或(Ra) -4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 731.3 (M+H)。
374-1		(Sa)或(Ra) -4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 706.2 (M+H)。
374-2		(Sa)或(Ra) -4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 706.2 (M+H)。
375-1		(Sa)或(Ra) -4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-d ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 709.2 (M+H)。

375-2		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>) -4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)吡啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 709.2 (M+H)。
376-1		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 720.2 (M+H)。
376-2		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 720.2 (M+H)。
377-1		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)吡啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 711.2 (M+H)。

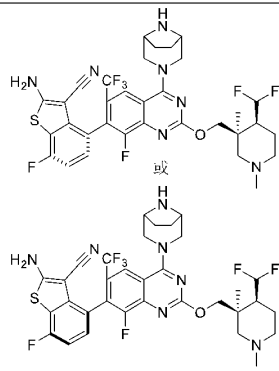
377-2		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i>,<i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-<i>d</i>₃)哌啶-3-基)甲氧基-<i>d</i>₂)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 711.2 (M+H)。
-------	---	---	--------------------------

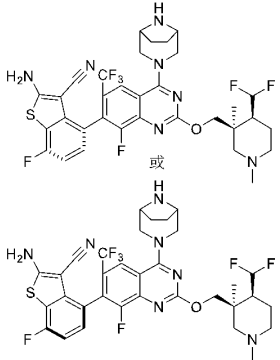
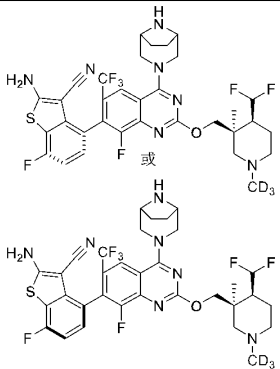
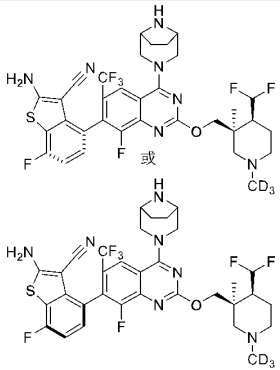
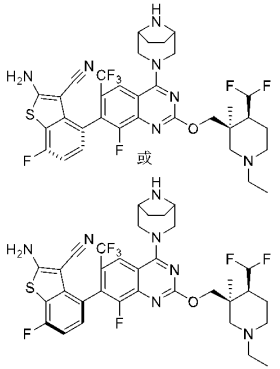
中间体 378-1-2A 及 378-1-2B



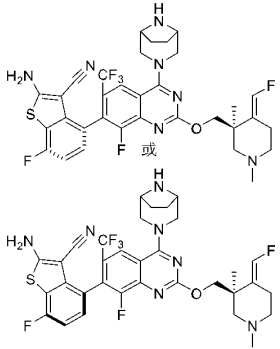
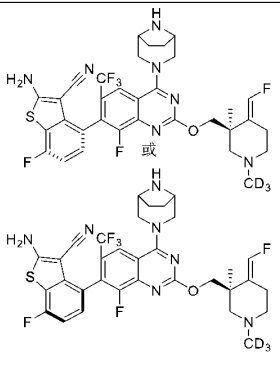
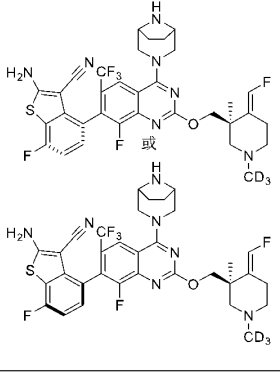
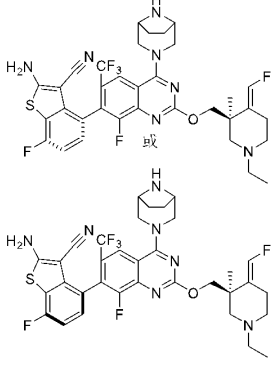
化合物 378-1-2 的合成参照化合物 362-1-2 的方法进行。化合物 378-1-2 (970mg)经手性 Waters SFC150 拆分(分离柱: (S,S)WHELK-01, 250*30mm, 10μm; 流动相: CO₂/MeOH=70/30; 流速: 120mL/min), 得到首先洗脱出来的异构体 1 为实施例 378-1-2A(300mg, 相对保留时间较小)。手性分析方法 SFC-16, Rt=2.120。随后洗脱出来的异构体 2 为实施例 378-1-2B(200mg, 相对保留时间较大)。手性分析方法 SFC-16, Rt=2.678。

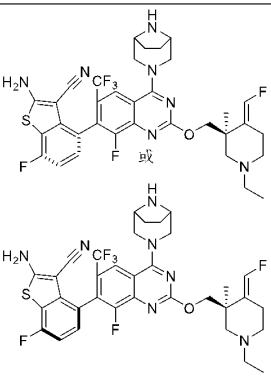
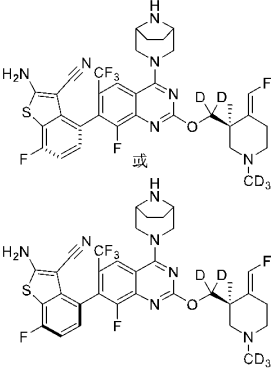
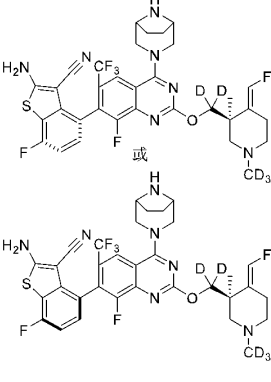
使用中间体 378-1-2A 及 378-1-2B, 参照上述方法, 制备下列化合物。需要说明的是, 下列异构体-1 或者-2 的命名根据最终化合物手性拆分时保留时间较小的为-1, 较大的为-2, 或者以 378-1-2A 为中间体合成为异构体-1, 以中间体 378-1-2B 为中间体合成为异构体为-2。当两者命名出现冲突时, 以后者手性纯中间体制备后命名为准。

实施例	结构式	名称	表征数据
378-1		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5,7-二氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 708.2 (M+H)。

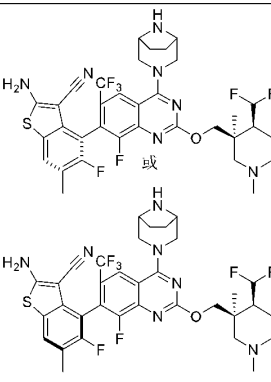
378-2		(Sa) 或 (Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 708.2 (M+H)。
379-1		(Sa) 或 (Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 711.2 (M+H)。
379-2		(Sa) 或 (Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 711.2 (M+H)。
380-1		(Sa) 或 (Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 722.2 (M+H)。

380-2		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 722.2 (M+H)。
381-1		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 713.3 (M+H)。
381-2		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 713.3 (M+H)。
382-1		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 688.2 (M+H)。

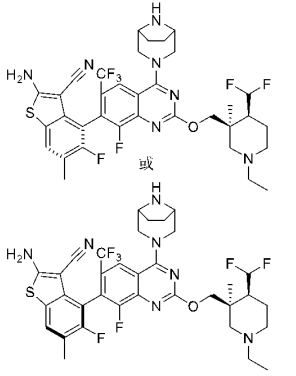
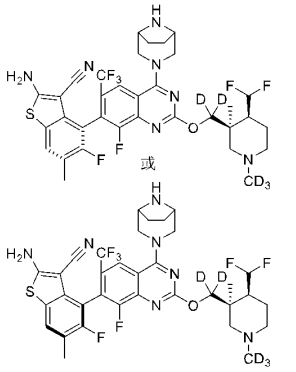
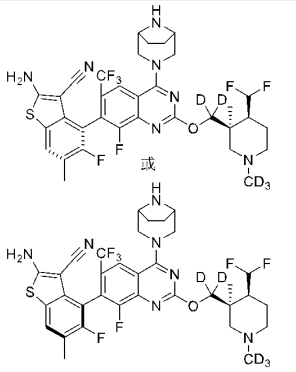
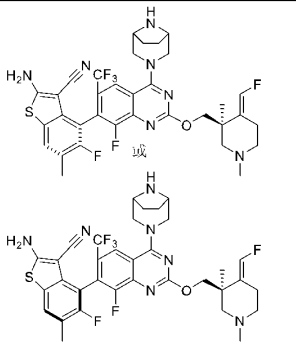
382-2		(Sa) 或 (Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 688.2 (M+H)。
383-1		(Sa) 或 (Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-d ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 691.2 (M+H)。
383-2		(Sa) 或 (Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((S,E)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基-d ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 691.2 (M+H)。
384-1		(Sa) 或 (Ra)- 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((S,E)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 702.2 (M+H)。

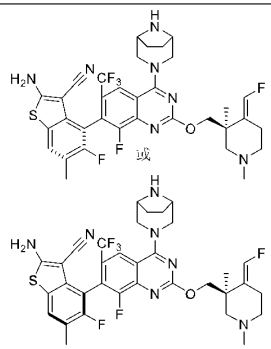
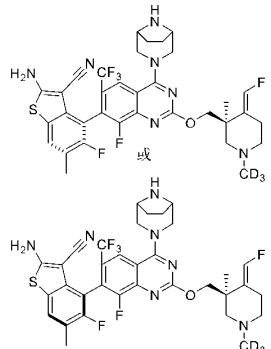
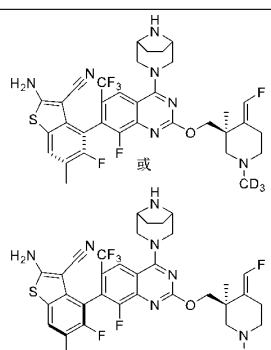
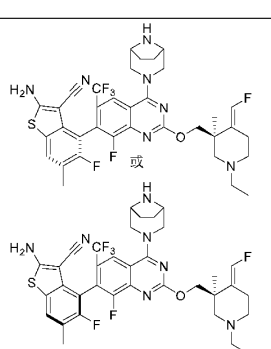
384-2		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)- 4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 702.2 (M+H)。
385-1		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 693.2 (M+H)。
385-2		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 693.2 (M+H)。

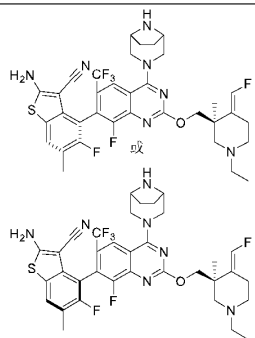
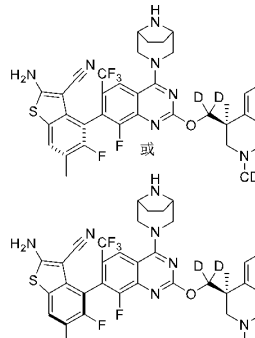
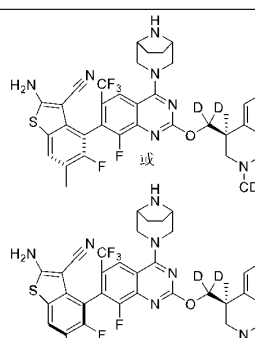
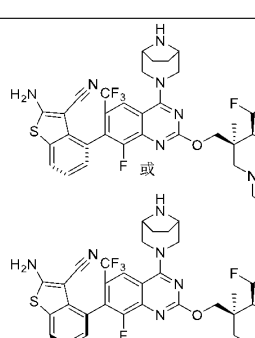
还参照上述方法，类似地制备了以下化合物。

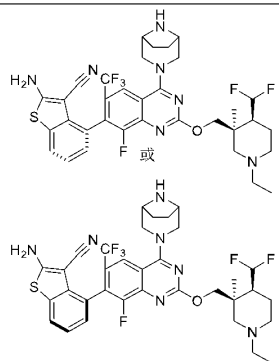
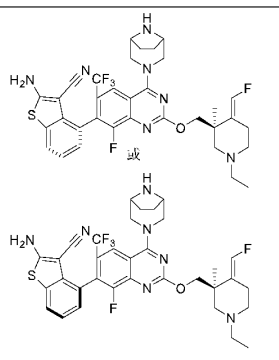
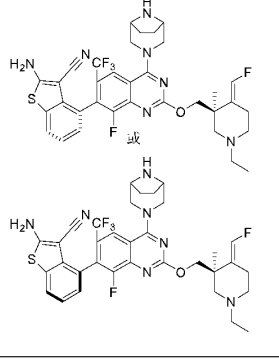
386-1		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟-6-甲基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 722.2 (M+H)。
-------	---	--	--------------------------

386-2		(Sa) 或 (Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 722.2 (M+H)。
387-1		(Sa) 或 (Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 725.3 (M+H)。
387-2		(Sa) 或 (Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 725.3 (M+H)。
388-1		(Sa) 或 (Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 736.3 (M+H)。

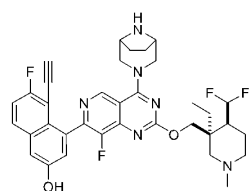
388-2		(Sa) 或 (Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 736.3 (M+H)。
389-1		(Sa) 或 (Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d3)哌啶-3-基)甲氧基-d2)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 727.3 (M+H)。
389-2		(Sa) 或 (Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3S,4S)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基-d3)哌啶-3-基)甲氧基-d2)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 727.3 (M+H)。
390-1		(Sa) 或 (Ra)-4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((S,E)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 702.2 (M+H)。

390-2		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-1,3-二甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟-6-甲基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 702.2 (M+H)。
391-1		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟-6-甲基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 705.3 (M+H)。
391-2		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟-6-甲基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 705.3 (M+H)。
392-1		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟-6-甲基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 716.3 (M+H)。

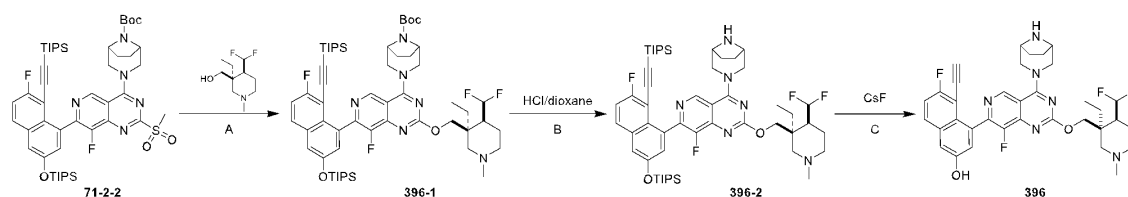
392-2		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟-6-甲基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 716.3 (M+H)。
393-1		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂ -6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟-6-甲基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 707.3 (M+H)。
393-2		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基- <i>d</i> ₂ -6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟-6-甲基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 707.3 (M+H)。
394-1		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 704.3 (M+H)。

394-2		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 704.3 (M+H)。
395-1		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 684.3 (M+H)。
395-2		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 684.3 (M+H)。

实施例 396



(±)4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇



步骤 A: $(\pm)$ -(1*R*,5*S*)-3-(2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-3-((三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯

5 在室温下, 将(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-3-((三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)-2-(甲磺酰基)吡啶[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(300mg, 0.321mmol)和 $(\pm)$ -(3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基哌啶-3-基)甲醇(90mg, 0.434mmol)溶解到无水甲苯(3mL)中, 氮气置换三次。在干冰乙醇条件下, 把所得反应液降至-70°C, 滴加 2 摩尔的叔丁醇钠四氢呋喃溶液(0.482mL, 0.963mmol)。所得混合液在-70°C 下搅拌 1h。LCMS 监测反应结束后, 用饱和的氯化铵水溶液(50mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合并有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 得到白色固体产物 $(\pm)$ -(1*R*,5*S*)-3-(2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-3-((三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(350mg, 粗品)。LCMS (*m/z*): 531.3 (*M*/2+*H*)。10

15 **步骤 B:** $(\pm)$ -4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-3-((三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶

室温条件下, 将 $(\pm)$ -(1*R*,5*S*)-3-(2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-3-((三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(350mg, 粗品)溶解于 4 M 盐酸-二氧六环(10mL)中, 所得混合液室温搅拌 1h。LCMS 监测反应结束后, 浓缩干得粗品。粗品用饱和碳酸氢钠(30mL), 再用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩干, 得到白色固体产物 $(\pm)$ -4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-3-((三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(300mg, 粗品)。LCMS (*m/z*): 961.3 (*M*+*H*)。20 25

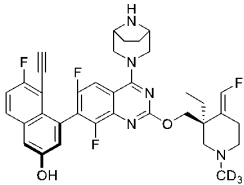
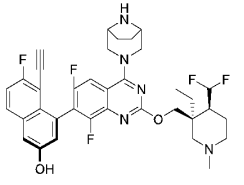
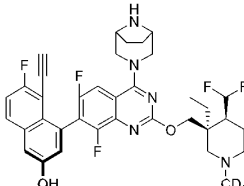
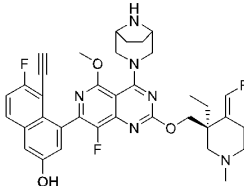
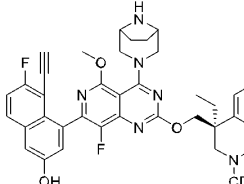
步骤 C: $(\pm)$ -4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇

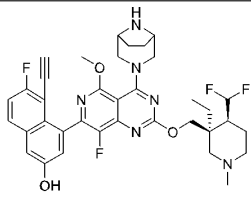
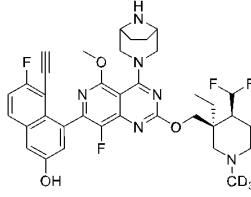
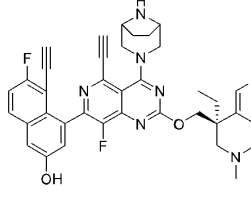
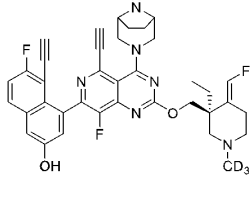
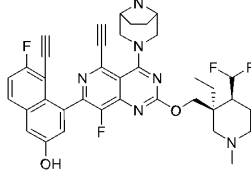
室温条件下, 将 CsF(237mg, 1.56mmol)加入到 $(\pm)$ -4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基硅基)乙炔基)-3-((三异丙基硅基)氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(300mg, 粗品)得 DMF(5mL)溶液中, 所得混合液 60°C 搅拌 1h。LCMS 监测反应结束后, 反应液直接过滤, 母液经 pre-HPLC 30

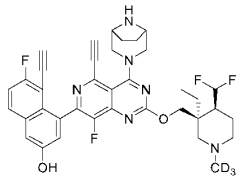
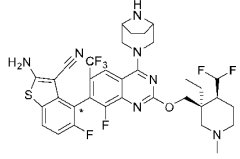
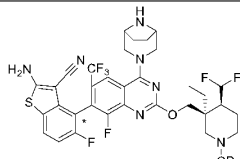
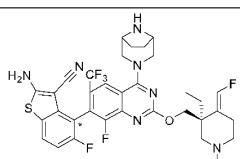
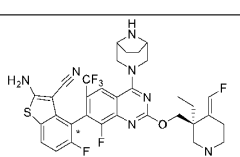
(C18, CAN/(10mmol $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{O}$)=35-75%)纯化, 得白色固体产品($\pm$)4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3*S*,4*S*)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(70.0mg)。LCMS (m/z): 649.2 ($\text{M}+\text{H}$)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.19 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.98 (dd, $J = 9.2, 5.9$ Hz, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.45 – 6.10 (m, 1H), 4.62 – 4.49 (m, 2H), 4.45 – 4.32 (m, 2H), 3.95 (dd, $J = 4.2, 1.0$ Hz, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 2H), 3.80 – 3.66 (m, 2H), 2.86 – 2.79 (m, 1H), 2.79 – 2.70 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.96 – 1.71 (m, 9H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.60 – 1.49 (m, 1H), 0.92 – 0.83 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -110.77, -115.08, -119.15, -139.70。

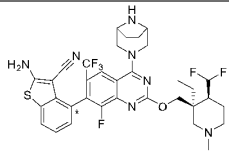
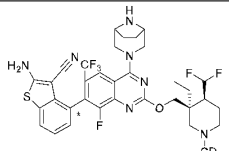
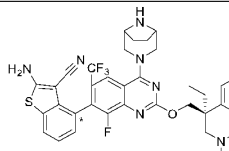
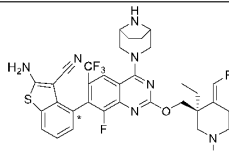
参照上述合成方法或适当变体, 以及适当的手性拆分, 制备并表征下表所列化合物:

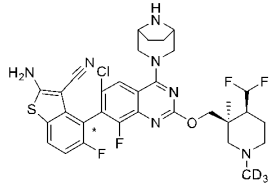
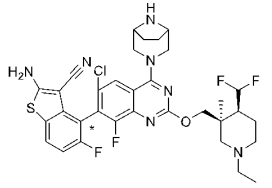
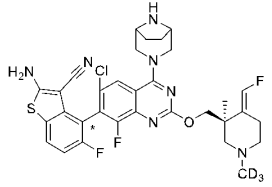
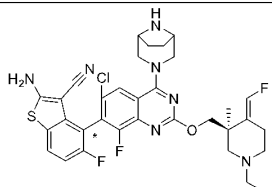
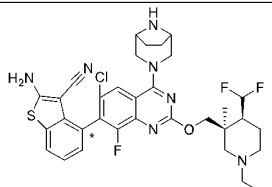
实施例	结构	名称	表征数据
397		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-(甲基- d_3)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 652.3 ($\text{M}+\text{H}$)。
398		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-3-乙基-4-(氟亚甲基)-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 629.3 ($\text{M}+\text{H}$)。
399		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-3-乙基-4-(氟亚甲基)-1-(甲基- d_3)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 632.3 ($\text{M}+\text{H}$)。
400		(<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-3-乙基-4-(氟亚甲基)-1-甲基哌啶-	LCMS (m/z): 646.3 ($\text{M}+\text{H}$)。

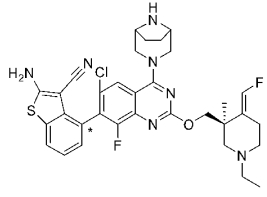
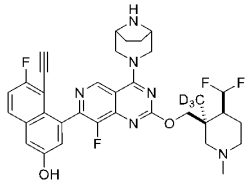
		3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	
401		(<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-3-乙基-4-氟亚甲基-1-甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 649.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
402		(<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 666.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
403		(<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-6,8-二氟喹啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 669.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
404		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-3-乙基-4-(氟亚甲基)-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 659.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
405		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-3-乙基-4-(氟亚甲基)-1-甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡	LCMS (<i>m/z</i>): 662.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

		啉[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	
406		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 679.3 (M+H)。
407		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-5-甲氧基吡啶[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 682.3 (M+H)。
408		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-3-乙基-4-(氟亚甲基)-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-乙炔基-8-氟吡啶[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 653.3 (M+H)。
409		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-3-乙基-4-(氟亚甲基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-5-乙炔基-8-氟吡啶[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 656.3 (M+H)。
410		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5-乙炔基-8-氟吡啶[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔	LCMS (m/z): 673.3 (M+H)。

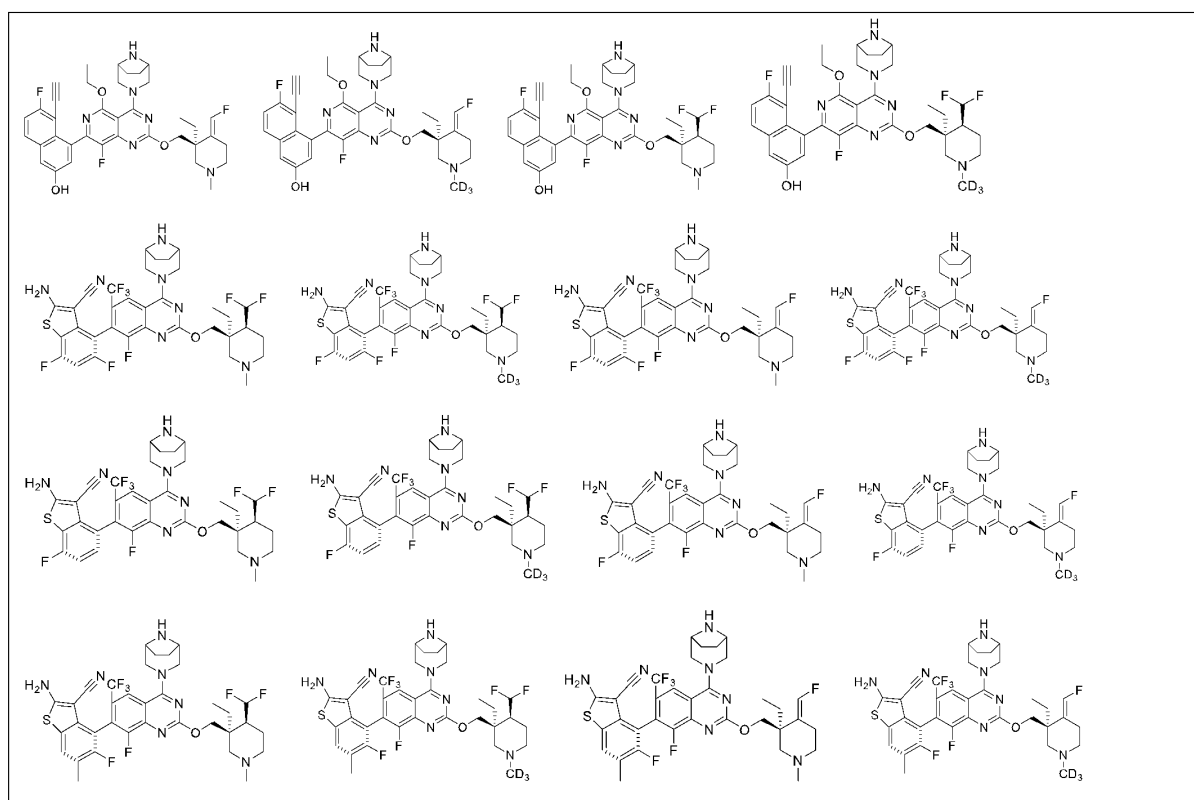
		基-6-氟萘-2-醇	
411		4-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-5-乙炔基-8-氟吡啶[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (<i>m/z</i>): 676.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
412		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (<i>m/z</i>): 722.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
413		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (<i>m/z</i>): 725.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
414		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-3-乙基-4-(氟亚甲基)-1-甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (<i>m/z</i>): 702.2 (<i>M</i> + <i>H</i>)。
415		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-3-乙基-4-(氟亚甲基)-1-甲基- <i>d</i> ₃)	LCMS (<i>m/z</i>): 705.3 (<i>M</i> + <i>H</i>)。

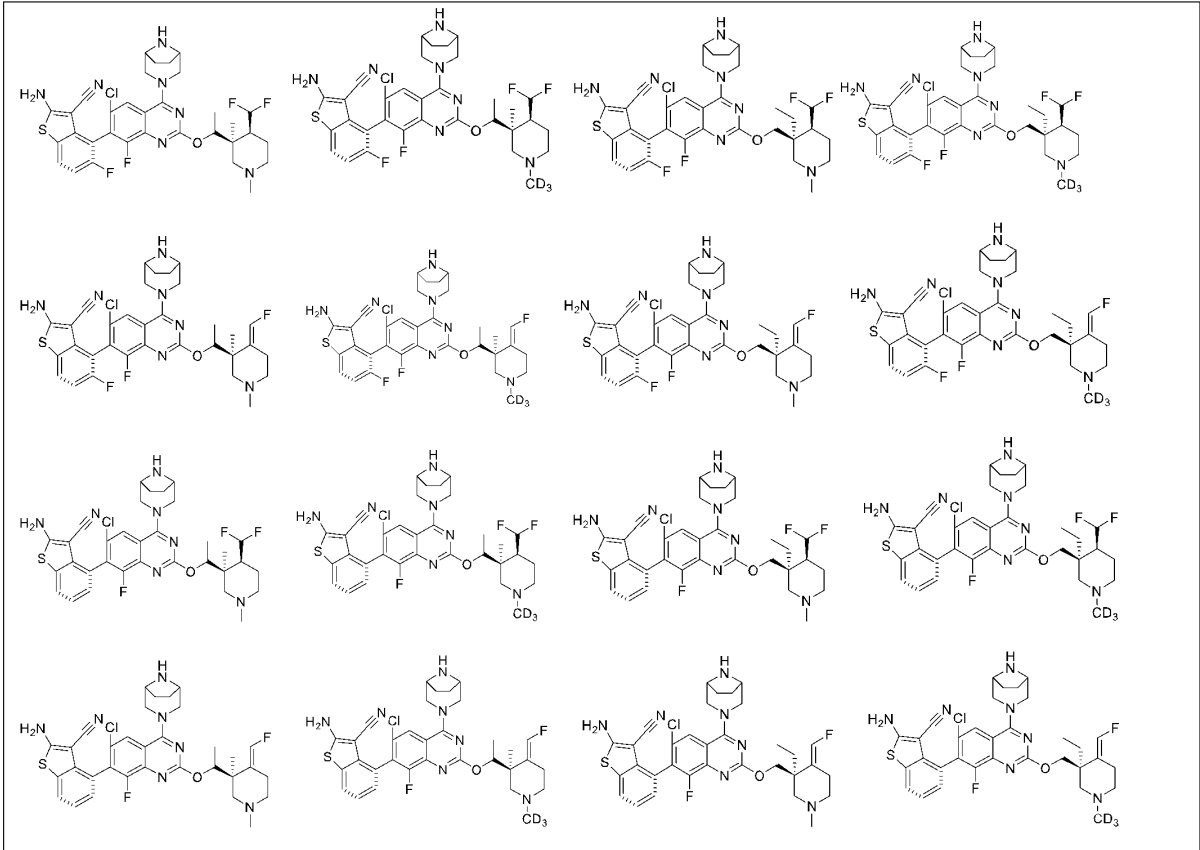
		哌啶-3-基甲氧基)-8-氟-6-三氟甲基喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈	
416		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基哌啶-3-基甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 704.3 (M+H)。
417		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-乙基-1-甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 707.3 (M+H)。
418		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S,E</i>)-3-乙基-4-(氟亚甲基)-1-甲基哌啶-3-基甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 684.2 (M+H)。
419		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((<i>S,E</i>)-3-乙基-4-(氟亚甲基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟-6-(三氟甲基)喹啉-7-基)-2-氨基苯并[b]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 687.3 (M+H)。

420		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-氯-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-甲氧基)-8-氟喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 677.2 (M+H)。
421		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-氯-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 688.2 (M+H)。
422		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-4-(氟亚甲基)-3-甲基-1-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 657.2 (M+H)。
423		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-氯-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹啉-7-基)-2-氨基-5-氟苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 668.2 (M+H)。
424		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-氯-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-二氟甲基-1-乙基-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 670.2 (M+H)。

425		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-氯-2-(((<i>S</i> , <i>E</i>)-1-乙基-4-(氟亚甲基)-3-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟喹唑啉-7-基)-2-氨基苯并[<i>b</i>]噻吩-3-甲腈	LCMS (m/z): 650.2 (M+H)。
426		(<i>Sa</i>) 或 (<i>Ra</i>)-4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(二氟甲基)-1-甲基-3-(甲基- <i>d</i> ₃)哌啶-3-基)甲氧基)-8-氟吡啶[4,3- <i>d</i>]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇	LCMS (m/z): 638.3 (M+H)。

参照上述合成方法或适当变体，可以制备下表所列化合物：





活性实施例

实施例 1: 本发明化合物对 KRAS G12D 突变的 AGS 细胞的增殖抑制效果

本实验评估并验证了本发明部分化合物对 KRAS G12D 突变细胞 AGS 细胞的增殖抑制活
5 性。

细胞系	细胞类型	细胞数量/孔	培养基
AGS	贴壁	3000	RPMI-1640+10%FBS

置于37℃、5%CO₂、95%湿度条件下培养。

本实验中使用如下材料、仪器和试剂：胎牛血清 FBS(GIBCO, Cat#10099-141)；CellTiter-
Glo® Luminescent Cell Viability Assay(Promega, Cat#G7572)；96 孔透明平底黑壁板
(Corning®,Cat# 3603)；SpectraMax 多标记微孔板检测仪(MD, 2104-0010A)；CO₂培养箱(Thermo
10 Scientific, Model 3100 Series)；生物安全柜(Thermo Scientific, Model 1300 Series A2)；倒置显
显微镜(Olympus, CKX41SF)；AGS 细胞系购自南京科佰生物科技有限公司，货号为 CBP60476。

该实验如下进行：

细胞培养和接种：收获处于对数生长期的细胞并采用血小板计数器进行细胞计数。用台

盼蓝排斥法检测细胞活力，确保细胞活力在 90%以上。调整细胞浓度；分别添加 90μL 细胞悬液至 96 孔板中，将 96 孔板中的细胞置于 37℃、5%CO₂ 条件下培养。

药物稀释和加药：a)单点抑制率测定药物配制：配制 10 倍药物溶液，在接种有细胞的 96 孔板中每孔加入 10 μL 药物溶液，使得工作浓度为 1 μM，每个药物浓度设置三个复孔；b)
5 IC50 测定药物配制：配制 10 倍药物溶液，在接种有细胞的 96 孔板中每孔加入 10 μL 药物溶液，使得工作浓度为最高 10 μM，3.16×稀释，9 个浓度，每个药物浓度设置三个复孔。将已加药的 96 孔板中的细胞置于 37℃、5%CO₂ 条件下继续培养 3 天，然后进行 CTG 检测。

融化 CTG 试剂并平衡细胞板至室温 30 分钟，每孔加入等体积的 CTG 溶液，在定轨摇床上振动 5 分钟使细胞裂解。将细胞板放置于室温 20 分钟以稳定冷光信号，读取冷光值。

10 使用 GraphPad Prism 7.0 软件分析数据，利用非线性 S 曲线回归来拟合数据得出剂量-效应曲线，并由此计算 IC50 值。

细胞存活率(%)= (Lum_{待测药}-Lum_{培养基对照}) / (Lum_{细胞对照}-Lum_{培养基对照})×100%。

代表性本发明化合物对 KRAS G12D 突变的 AGS 人胃腺癌细胞显示出令人满意的抗增殖活性，部分活性数据见表 1 所示。

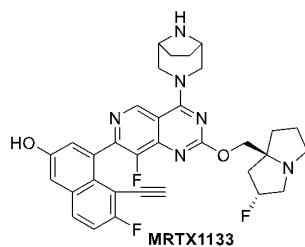
化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
实施例1	0.094	实施例8	0.251
实施例2	0.050	实施例9	0.347
实施例3	0.158	实施例10-4	0.020
实施例4	0.088	实施例10-2	0.034
实施例5	0.175	实施例39-1	0.127
实施例5-4	0.065	实施例39-2	0.022
实施例5-3	0.035	实施例42	0.150
实施例6	0.055	实施例43	0.037
实施例6-2	0.032	实施例44	0.217
实施例7	0.781		

15 在另外的试验中，采用类似上述方案，测定了部分代表性本发明化合物对 KRAS G12D 突变的 AGS 人胃腺癌细胞抑制活性，显示出令人满意的抗增殖活性，部分活性数据见下表所示。

化合物	IC ₅₀ (μM)
实施例29-1A	0.630
实施例40	0.009
实施例45-3	0.005
实施例46-3	0.007
实施例49	0.386
实施例50-1	0.015

实施例50-3	0.007
实施例52-1	0.010
实施例63	0.011
实施例67-1	0.077
实施例67-3	0.017
实施例71-2	0.008
实施例77	0.004
实施例79	0.004
实施例85-2	0.038
实施例88	0.017
实施例95	0.008
实施例99-1	0.018
实施例103	0.004
实施例105	0.006
实施例122-1	0.034
实施例190	0.047
实施例194	0.097
实施例258	0.008
实施例260	0.003
实施例261	0.002
实施例262	0.015
实施例263	0.012
实施例265	0.002
实施例304	0.002
实施例306	0.005
实施例312	0.025
实施例312-1	0.011
实施例313-2	0.017
实施例315-2	0.013
实施例318	0.028
实施例318-1	0.009
实施例324-1	0.004
实施例325-1	0.002
实施例328	0.045
实施例332	0.001
实施例362-1	0.005
实施例363-1	0.004
实施例396	0.011
实施例426	0.007
MRTX1133	0.028

化合物 MRTX1133 的合成参照文献 *J. Med. Chem.* 2022, 65, 4, 3123–3133 所述方法进行。



实施例 2-1: 本发明化合物的小鼠盒式给药(Cassette)药代动力学特性

通过小鼠 Cassette 药代动力学实验 (Nagilla R. 等人, *J. Pharm. Sci.* 2011, 100, 3862–3874.)

5 评价了本发明部分化合物的药代动力学特征。

该研究使用雄性 CD-1 小鼠, 周龄: 6-8 周, 体重 18-22g, 购自昭衍(苏州)新药研究中心有限公司; 并使用以下试剂: 甲苯磺丁脲(Tolbutamide) (阿拉丁, 货号 H1401054); MC(甲基纤维素, 阿拉丁, 货号 M112866); DMSO(Sigma-Aldrich, 货号 186403); 乙腈(Sigma-Aldrich, 货号 WXBD547V); 甲醇(Sigma-Aldrich, 货号 F22M67201)。

10 将化合物组合配制到 5%DMSO+95%(0.5%MC)的溶剂中, 最终每个化合物的浓度为 1mg/mL, 将药物制备物按照 10mL/kg 的体积灌胃给 CD-1 小鼠, 分别在 15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、24h 从后肢隐静脉采血, 低温离心 20 分钟, 收集血浆, -20℃ 保存待测。

如下建立化合物 LC-MS/MS 分析方法:

15 标准曲线配制: 将每个化合物吸取 20μL 1mg/mL DMSO 储备液, 转移至 900μL 50%甲醇工作液中, 逐级稀释, 得到一条浓度为 20000、10000、5000、1000、500、100、50、20、10ng/mL 的标准曲线工作液, 再吸取 2μL 标准曲线工作液与 18μL 小鼠空白血浆混合, 得到一条浓度为 2000、1000、500、100、50、10、5、2、1ng/mL 的标准曲线, 用于定量未知样品。

20 样品前处理: 20μL 未知血浆样品及标准曲线样品, 加入 250μL 含有甲苯磺丁脲为内标的乙腈作为沉淀剂, 沉淀血浆蛋白, 萃取血浆中的待测化合物, 低温离心 20 分钟, 取上清液, 将上清液与 0.1%甲酸的水溶液 1:1 混合, 吸取 10μL 进样, 采用 LC-MS 分析药物血药浓度。

用质谱分析软件 Analyst 1.6.1 绘制标准曲线, 定量未知样品, 根据未知样品各时间点药物浓度用 Winnonlin 8.2 计算药物动力学参数。

实验结果显示, 在盒式给药药代动力学评价中, 本发明化合物显示良好的药代动力学性质。

25 实施例 2-2: 本发明化合物的小鼠药代动力学特性

通过小鼠药代动力学实验评价了本发明代表性化合物的药代动力学特征。

雄性 CD-1 小鼠, 周龄: 6-8 周, 购自浙江维通利华实验动物有限公司。

IV 给药组：将化合物配制到 20% Captisol (磺丁基 β 环糊精)的醋酸钠缓冲液(10mM 醋酸钠溶液，醋酸调 pH 至 4.0)中，使得最终每个化合物的浓度为 0.6mg/mL，将药物制剂按照 5mL/kg 的注射体积尾静脉注射给 CD-1 小鼠，给药后分别在 5min、15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、24h 从颌下静脉或其它合适方式采血，血液样品低温离心 6 分钟，收集血浆，-80℃保存待测。PO 给药组将化合物配制到 0.5% Tween 80 + 99.5%(0.5%MC(400cp))或 5% DMSO + 95% (0.5%MC(400cp))的溶剂中，使得最终每个化合物的浓度为 1mg/mL，将药物制剂按照 10mL/kg 的给药体积灌胃给药 CD-1 小鼠，给药后 15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、24h 从颌下静脉或其它合适方式采血，血液样品低温离心 6 分钟，收集血浆，-80℃保存待测。

取 10μL 血浆样品，加入 200μL 含有内标的甲醇作为沉淀剂，沉淀血浆蛋白，萃取血浆中的待测化合物，低温离心，取上清液 10μL 进样，采用 LC-MS/MS 分析药物血药浓度。通过不同时间点血药浓度数据，运用 Winnonlin 计算药代动力学参数。

实验结果显示,在小鼠药代动力学评价中，本发明化合物、例如实施例化合物显示良好的药代动力学性质。

实 施 例	给 药 途 径	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-t} (ng.hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng.hr/mL)	配方
46-3	PO	10.75	384.10	413.82	5%DMSO+95% (0.5%MC(400cp))
103	PO	8.15	652.58	703.82	5%DMSO+95% (0.5%MC(400cp))
304	PO	8.74	1423.56	1498.90	0.5%Tween80+99.5%(0.5%MC(400cp))
306	PO	7.17	758.85	801.16	5%DMSO+95% (0.5%MC(400cp))

实施例 3: 本发明化合物对细胞色素 P450 酶系抑制试验

本实验评价发明化合物对细胞色素 P450 酶系的抑制作用。

本实验使用如下试剂：人肝微粒体(HLM)(Corning 公司，货号 452161)；还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH，MCE 公司，货号 HY-F0003/CS-4998)；非那西丁、双氯酚酸、α-萘黄酮、奥美拉唑和酮康唑均购自 TCI 公司；S-美芬妥英和睾酮购自 CAYMAN 公司；咪达唑仑购自 Bioreclamation IVT；奎尼丁购自 Damas-beta；磺胺苯吡唑购自 MCE；丁呋洛尔购自 TRC。

本实验如下进行：

用磷酸二氢钾和磷酸氢二钾配制 100 mM 磷酸钾缓冲液(K-buffer)，调节 pH 到 7.4，配制得到 0.1M 磷酸钾缓冲液(K-buffer)。将 8μL 的 10mM 受试化合物储备液溶于 12μL 乙腈中，配制得到 400×受试化合物。将 12μL 1mM α-萘黄酮、10μL 40mM 磺胺苯吡唑、10μL 10mM

奎尼丁和 8 μ L DMSO 溶液混合, 配制得到 CYP1A2、CYP2C9 和 CYP2D6 抑制剂的混合溶液。将 8 μ L 的 2.5mM 的酮康唑 DMSO 溶液和 100mM 的奥美拉唑 DMSO 溶液分别溶于 12 μ L 乙腈中, 配制得到 CYP3A4 和 CYP2C19 的抑制剂溶液。

5 将 66.7mg NADPH 加入到 10mL 0.1M K-buffer, pH7.4, 配制得到 4 $\times$ NADPH 磷酸钾溶液。将不同底物按照浓度要求用 10mL 0.1M K-buffer 配制成 4 倍浓度测定所需溶液, 配制得到 4 $\times$ 底物磷酸钾溶液。将 10 μ L 20mg/mL 的人肝微粒体加入到 990 μ L K-buffer 中, 配制得到 0.2mg/mL 人肝微粒体(HLM)溶液, 冰浴保存待用。

10 将 600 μ L 的 0.2mg/mL HLM 加入到 96 孔板中, 加入 3 μ L 400 倍受试化合物溶液; 将 200 μ L 的 0.2mg/mL HLM 加入到 96 孔板中, 加入 1 μ L 稀释后的阳性对照抑制剂溶液。分装 30 μ L 化合物与人的肝微粒体的混合溶液到 96 孔板中, 然后再加入 15 μ L 的底物溶液。将上述获得的溶液和配制好的 NADPH 溶液于 37 $^{\circ}$ C 预热 5min。将 15 μ L 预热的 NADPH 溶液加入反应板, 混匀, 开始反应。37 $^{\circ}$ C 孵育反应板。3A4 反应 5 分钟; 1A2、2C9/2D6 反应 10 分钟; 2C19 反应 45 分钟。反应结束时, 加入 120 μ L 含内标的乙腈终止反应。样品涡旋振荡 10 min, 采用 5594 g 离心 15 分钟, 制备样品送至 LC-MS/MS 分析。

15 实验结果显示, 在测试浓度下, 本发明化合物对于药物代谢关键 CYP 亚型没有显著抑制作用, 表现出更好的药物-药物相互作用安全性。

实施例 4: 本发明化合物对人胰腺癌 AsPC-1 细胞皮下异种移植肿瘤 BALB/c 裸小鼠模型的体内药效学研究

20 本实验使用如下材料: BALB/c 裸鼠, 6-8 周龄, 雌性, 上海灵畅生物科技有限公司; AsPC-1 细胞(携带 KRas G12D 突变蛋白, ATCC, Cat#CRL-1682); Captisol(武汉峰耀同辉化学制品有限公司, Cas#182410-00-0); PBS(Hyclone, Cat#SH30256.01)

25 本实验如下进行: 将 6~8 周龄雌性 BALB/c 裸鼠于右侧肩部皮下接种 5×10^6 个人胰腺癌 AsPC-1, 接种体积为 0.1mL。当肿瘤生长至平均体积 150mm³ 时, 根据肿瘤大小和小鼠体重随机分组给药。给药当天视为第 0 天。每天给药一次, 供试化合物经尾静脉注射给药或灌胃给药, 每组 5 只小鼠, 剂量为 10mg/kg, 对照组经尾静脉注射或灌胃给予同等体积的溶剂对照。

30 实验期间, 每周 2 次测量肿瘤体积和体重。肿瘤体积计算公式为: 肿瘤体积(mm³)= 0.5 $\times$ (肿瘤长径 $\times$ 肿瘤短径²)。平均肿瘤抑制率 TGI%=[(对照组肿瘤体积平均值-对照组初始肿瘤体积平均值)-(给药组肿瘤体积平均值-给药组初始肿瘤体积平均值)]/(对照组肿瘤体积平均值-对照组初始肿瘤体积平均值)。

实验结果显示, 本发明代表性化合物在人胰腺癌 AsPC-1 模型上体现靶点相关的优异肿瘤抑制活性。同时, 各组小鼠体重均无明显变化。

实施例 5: 本发明化合物对 KRAS G12D 突变的 AGS (3D)细胞的增殖抑制效果

通过在甲基纤维素 3D 培养基中不贴壁，成球形生长，来评价代表性化合物对 AGS 细胞系 3D 增殖的抑制作用。

本实验中使用如下材料、仪器和试剂：培养基 RPMI1640 (HyClone, Cat#SH30809.01)；胎牛血清 FBS(GBICO, Cat#10099-141)；CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay (南京诺唯赞, Cat#DD1101-04)；96 孔聚苯乙烯微孔板(黑壁)(Greiner Bio one, Cat.# 655096)；甲基纤维素(SIGMA, CAS:9004-67-5)；AGS 细胞(KC-0405, 康源博创生物科技(北京)有限公司)；多功能酶标仪(BMG LABTECH, CLARIOstar® Plus)；CO₂ 培养箱(Thermo Scientific, Model 3100 Series)。

细胞培养和接种：收获处于对数生长期的细胞并采用血小板计数器进行细胞计数。用台盼蓝排斥法检测细胞活力，确保细胞活力在 90%以上。调整细胞浓度，待细胞悬液中无可见气后分别添加 180μL 细胞悬液至 96 孔板中，使得甲基纤维素终浓度为 0.65%，细胞数为 2400/孔。将 96 孔板中的细胞置于 37℃、5%CO₂、95%湿度条件下培养过夜。

如下进行药物稀释和加药：用培养基配制 10 倍浓度药物溶液，在接种有细胞的 96 孔板中每孔加入 20 μL 药物溶液，使得工作浓度为最高 10 μM，3.16×稀释，共 9 个浓度，每个药物浓度设置三个复孔，DMSO 含量为 0.1%；将已加药的 96 孔板中的细胞置于 37℃、5%CO₂、95%湿度条件下继续培养 120h，之后进行 CTG 分析。

融化 CTG 试剂并平衡细胞板至室温 30 分钟，每孔加入等体积的 CTG 溶液，在定轨摇床上振动 5 分钟使细胞裂解。将细胞板放置于室温 20 分钟以稳定冷光信号，然后读取冷光值。

使用 GraphPad Prism 7.0 软件分析数据，利用非线性 S 曲线回归来拟合数据得出剂量-效应曲线，并由此计算 IC₅₀ 值。

细胞存活率(%)= (Lum_{待测药}-Lum_{培养液对照}) / (Lum_{细胞对照}-Lum_{培养液对照})×100%。

本发明化合物对 3D 培养 AGS 细胞系显示出令人满意的对 KRas G12D 突变细胞的增殖抑制活性，IC₅₀ 值为 0.01~0.5μM，例如 0.01~0.1μM、0.01~0.05μM。

代表性化合物的具体数据见下表。

化合物	IC ₅₀ (μM)
实施例5-3	0.016
实施例6-2	0.017
实施例10-4	0.006
实施例10-2/	0.017
实施例39-1	0.088
实施例39-2	0.023
实施例42	0.047
实施例43	0.011
实施例44	0.118

实施例 7: 本发明化合物对人胰腺癌细胞 HPAC 皮下异种移植肿瘤 NOD/SCID 小鼠模型的体内药效学研究

本实验使用如下材料: NOD/SCID 小鼠, 6-8 周龄, 雌性, 江苏集萃药康生物科技股份有限公司; HPAC 细胞(携带 KRas G12D 突变蛋白, ATCC); Captisol(武汉峰耀同辉化学制品有限公司, Cas#182410-00-0); 醋酸钠(aladdin)MC(sigma, 9004-67-5).

本实验如下进行: 将 6~8 周龄雌性 NOD/SCID 小鼠于右后侧背部皮下接种 1×10^7 个 HPAC 细胞, 接种体积为 0.1mL. 当肿瘤生长至平均体积 150mm^3 时, 根据肿瘤大小和小鼠体重随机分组给药. 给药当天视为第 0 天. 每天给药一次, 供试化合物经尾静脉注射给药或灌胃给药, 每组 5 只小鼠, 剂量为 10mg/kg, 对照组经尾静脉注射或灌胃给予同等体积的溶剂对照.

实验期间, 每周 2 次测量肿瘤体积和体重. 肿瘤体积计算公式为: 肿瘤体积(mm^3)= $0.5\times(\text{肿瘤长径}\times\text{肿瘤短径}^2)$. 平均肿瘤抑制率 $\text{TGI}\%=[(\text{对照组肿瘤体积平均值}-\text{对照组初始肿瘤体积平均值})-(\text{给药组肿瘤体积平均值}-\text{给药组初始肿瘤体积平均值})]/(\text{对照组肿瘤体积平均值}-\text{对照组初始肿瘤体积平均值})$.

实验结果显示, 本发明代表性化合物在人胰腺癌 HPAC 模型上体现靶点相关的优异肿瘤抑制活性. 同时, 各组小鼠体重均无明显变化.

组别	给药剂量	给药方式及频率	肿 瘤 体 积 (mm^3)(第 20 天)	TGI(%)
溶剂对照组*	/	PO, BID $\times$ 21	771	/
实施例 10-4	50mpk	PO, BID $\times$ 21	310	74
实施例 46-3	50mpk	PO, BID $\times$ 21	135	102
实施例 77	50mpk	PO, BID $\times$ 21	255	83
实施例 103	50mpk	PO, BID $\times$ 21	77	112
实施例 105	50mpk	PO, BID $\times$ 21	122	104
实施例 261	50mpk	PO, BID $\times$ 21	117	105
实施例 265	50mpk	PO, BID $\times$ 21	113	106

*灌胃给药溶剂为 5%DMSO+95%(0.5%MC(400cp)).

实施例 8: 本发明化合物在 KRAS-G12D 突变的人结肠癌细胞 GP2d 皮下异种移植 BALB/c nude 小鼠动物模型中的抗肿瘤作用

GP2d 细胞购自南京科佰生物科技有限公司. BALB/c nude 小鼠, 雌性, 购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司. 将 GP2d 细胞在含 DMEM 和 10%FBS 的培养液中进行培养, 收集对数生长期的细胞, PBS 重悬至合适浓度以用于小鼠皮下肿瘤接种. 实验小鼠于右后侧背部皮下接种, GP2d 细胞接种量为: 1×10^7 /只, 细胞重悬于 1:1 的 PBS 与基质胶中(接种体积为 0.1

mL)。当肿瘤平均体积生长至~150 mm³ 时，根据肿瘤大小和小鼠体重随机分组给药。分组后随即开始给药，给药当天视为第 0 天。每天给药 2 次，灌胃给药，剂量为 10mg/kg 或溶剂对照(0.5%Tween 80+99.5%的(0.5%MC(400cp))。实验期间，每周测量 2 次小鼠的体重和肿瘤的大小。

5 肿瘤大小计算公式：肿瘤体积(mm³)= 0.5×(肿瘤长径×肿瘤短径²)。

相对肿瘤抑制率 TGI(%): TGI%=[1-(某处理组给药结束时平均瘤体积-该处理组开始给药时平均瘤体积)/(溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积-溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积)]×100%。

组别	肿瘤体积(mm3)(第 21 天)	TGI(%)
溶剂对照组*	1026	/
实施例 313-1	256	88
实施例 315-1	325	80
实施例 321-1	70	109
实施例 325-1	228	91
实施例 332	419	70

实验结果显示，本发明代表性化合物在人结肠癌细胞 GP2d 模型上体现靶点相关的优异
10 肿瘤抑制活性。同时，各组小鼠体重均无明显变化。

实施例 9：本发明化合物对 5 株 KRAS G12D 突变肿瘤细胞的增殖抑制效果

本实验评估并验证了本发明代表性化合物对下列 5 株 KRAS 相关肿瘤细胞的增殖抑制活性。

KRAS	细胞系	细胞类型	完全培养基
G12D	GP2D	贴壁	DMEM+10% FBS
G12D	HPAC	贴壁	HPAC 完全培养基
G12D	AsPC-1	贴壁	RPMI-1640+10% FBS
G12D	KP-4	贴壁	RPMI-1640 + 10% FBS
G12D	Panc 04.03	贴壁	RPMI-1640+15% FBS+10ug/ml Insulin

本实验中使用如下材料、试剂和仪器：5 株细胞均来自南京科佰生物科技有限公司(GP2D,
15 CBP60010; HPAC, CBP60539; AsPC-1, CBP60546; KP-4, CBP60541; Panc 04.03, CBP60683);
DMEM (Gibco, 11965092); RPMI-1640 (Gibco, SH30809.01); HPAC 完全培养基(Cobioer,
CBP60539M); 胎牛血清 FBS(Gibco, 10091-148); Insulin (Gibco, 41400045); 甲基纤维素
(methylcellulose, Sigma, 9004-67-5); 磷酸盐缓冲液 DPBS (Corning, 21-031-CVC); CellTiter-
Glo® Luminescent Cell Viability Assay(Promega, Cat#G7573); 96 孔透明平底黑壁板(Corning,

3603); EnVision 多功能酶标仪(PerkinElmer#2105); CO₂ 培养箱(Thermo Scientific, Model 371 Series)。

实验方法:

提前配置灭菌的 1%甲基纤维素 3D 培养基。收获处于对数生长期的细胞并采用基于经典台盼蓝染色法原理的 Countstar 自动细胞计数仪进行细胞计数及检测细胞活力,确保细胞活力在 90%以上。调整 GP2D、HPAC、AsPC-1、KP-4 及 Panc 04.03 等细胞浓度,使得甲基纤维素终浓度为 0.65%,混匀静置;待细胞悬液中无可见气后分别添加 80 μL 细胞悬液至 96 孔板中,共 1000-2000 个细胞。将 96 孔板中的细胞置于 37℃、5%CO₂、95%湿度条件下培养过夜。

IC₅₀ 测定药物配制:首先配制各化合物 10 mM DMSO 储存液。第一次以 DMSO 为溶剂,先稀释成 5 mM,再 3 倍稀释,9 个浓度,制备各化合物不同浓度 DMSO 溶液。第二次 1:100 稀释配制 5 倍各化合物稀释液,以完全培养基为溶剂。最后,在接种有细胞的 96 孔板中每孔加入 20 μL 各化合物稀释液,最终药物最高浓度为 10 μM,9 个浓度,3 倍稀释,每个浓度设置两个复孔。

将已加药的 96 孔板中的细胞置于 37℃、5% CO₂ 条件下继续培养 120 小时,之后进行 CTG 分析。融化 CTG 试剂并平衡细胞板至室温 30 分钟。每孔加入 75 微升的 CTG 溶液。在定轨摇床上振动 5 分钟使细胞裂解。将细胞板放置于室温 20 分钟以稳定冷光信号。读取冷光值,收集数据。

使用 GraphPad Prism 9.0 软件分析数据,利用非线性 S 曲线回归来拟合数据得出剂量-效应曲线,并由此计算 IC₅₀ 值。

细胞存活率(%)= (Lum 待测药-Lum 培养液对照)/ (Lum 溶剂对照-Lum 培养液对照)×100%

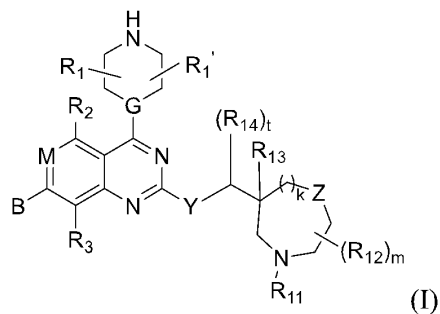
代表性本发明化合物对本实施例 5 种 KRAS G12D 突变细胞显示出令人满意的抗增殖活性。

实施例	GP2D	HPAC	AsPC-1	KP-4	Panc 04.03
103	0.42	1.44	2.09	6.92	2.12
321-1	0.43	5.38	1.38	4.74	1.36
324-1	0.39	4.10	N.D.	4.74	1.34
MRTX1133	3.00	8.19	18.3	42.58	20.59

本文所给出的具体实施方案仅用于对本发明进行举例说明,不构成对权利要求所定义的范围的限制。在本申请所公开的内容的基础上,本领域技术人员能显而易见地了解本申请的技术方案的等价变体,这些变体也涵盖在本申请的范围。

权 利 要 求

1. 式(I)的化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物,



其中:

R_1 和 R_1' 一起形成环内桥连- $(CH_2)_t$ -或- $CH_2=CH_2$ -;

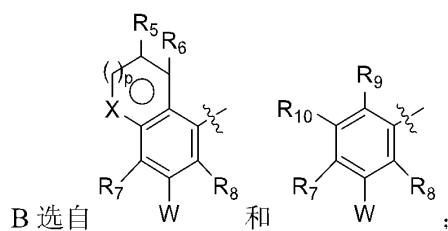
R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、卤素、任选被卤素取代的- C_{1-6} 烷基、任选被卤素取代的- C_{2-6} 炔基和任选被卤素取代的-O- C_{1-6} 烷基;

G 选自 CH 和 N;

Y 选自 O、S 和 Se;

M 选自 N 或 C- R_4 ;

Z 选自 N、C、O、S 和 Se;



X 选自 C 和 S, p 选自 0 和 1, 条件是 p 为 0 时 X 为 S, p 为 1 时 X 为 C;

W 选自 H、卤素、- C_{1-6} 烷基、OH 和 NH_2 ;

R_4 选自 H、卤素、CN、- C_{1-6} 烷基和- $(CH_2)_n$ - C_{3-6} 环烷基, 其中的- C_{1-6} 烷基和- C_{3-6} 环烷基各自独立地任选被卤素或 CN 取代;

R_5 选自 H、卤素和 NH_2 ;

R_6 选自 H、卤素、CN、- C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、-S- C_{1-6} 烷基、-Se- C_{1-6} 烷基和- C_{2-6} 炔基,

其中的-C₁₋₆烷基和-C₂₋₆炔基各自独立地任选被卤素取代；

R₇和R₈各自独立地选自H、卤素、-NO₂、CN、-C₁₋₆烷基、-N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂和-C(O)OR^a，其中的-C₁₋₆烷基任选被卤素或-N(R^a)₂取代；

R₉选自-Si(R^b)₃、CN、NO₂、-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基、-(CH₂)_n-5-6元杂芳基和-(CH₂)_n-苯基，其中-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₃₋₆环烷基、5-6元杂芳基和苯基各自独立地任选被选自卤素、-Se-C₁₋₆烷基和任选被卤素取代的C₁₋₆烷基的基团取代；

R^a选自H和任选被卤素取代的-C₁₋₆烷基；

R^b选自-C₁₋₆烷基和-C₂₋₆烯基，各自任选被卤素取代；

R₁₀选自H、卤素、CN、-C₁₋₆烷基和-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基，其中的-C₁₋₆烷基和-C₃₋₆环烷基各自独立地任选被卤素或CN取代；

R₁₁选自H、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基和-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基，其中的C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基或C₃₋₆环烷基各自独立地任选被卤素、CN、-O-C₁₋₆烷基或-O-CON(R^a)₂取代；

R₁₂选自H、卤素、-CN、-OH、N(R^a)₂、-O-C₁₋₆烷基、-O-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基和-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基，其中每次出现的C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基或C₃₋₆环烷基各自独立地任选被卤素、CN或-OC₁₋₆烷基取代，

或者连接于同一个碳原子上的两个R₁₂形成=C(R^c)₂、螺C₃₋₆环烷基或螺4-7元杂环烷基，其中R^c各自独立地选自H、卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆烷基，且所述螺C₃₋₆环烷基或螺4-7元杂环烷基任选被卤素和任选被卤素取代的-C₁₋₆烷基取代，

或者连接于相邻环碳原子上的两个R₁₂与它们所连接的碳原子一起形成C₃₋₄环烷基，

或者连接在非相邻环碳原子上的两个R₁₂一起形成桥连亚甲基或亚乙基；

R₁₃选自H、-C₁₋₆烷基和-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基，其中的-C₁₋₆烷基和-C₃₋₆环烷基各自独立地任选被卤素或-O-C₁₋₆烷基取代；

或者当R₁₂和R₁₃连接于相邻环碳原子上时与它们所连接的碳原子一起形成C₃₋₄环烷基；

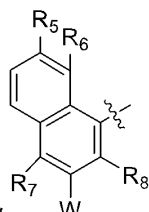
R₁₄选自H、-C₁₋₆烷基和-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基，其中的C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基各自独立地任选被卤素或-O-C₁₋₆烷基取代，或者连接于同一碳原子上的两个R₁₄与它们所连接的碳原子一起形成C₃₋₄环烷基；

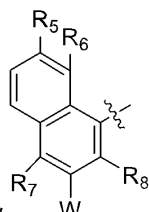
k选自0或1；

m和n各自独立地选自0至2的整数；和

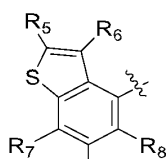
t选自1至2的整数。

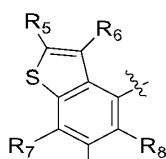
2. 权利要求 1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上



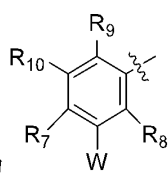
可接受的盐或溶剂合物，其中 B 为 ，其中 R₅ 为卤素，R₆ 选自卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₂₋₆ 炔基，R₇ 和 R₈ 各自独立地选自 H，且 W 为 -OH。

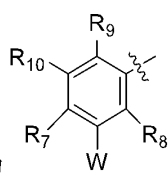
3. 权利要求 1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上



可接受的盐或溶剂合物，其中 B 为 ，R₅ 为 H 或卤素，R₆ 选自卤素、-C₂₋₆ 炔基和 -C₁₋₆ 烷基，R₇ 和 R₈ 各自独立地选自 H、卤素、CN 和 NO₂，且 W 为 -OH；或 R₅ 为 -NH₂，R₆ 为 -CN，R₇ 和 R₈ 各自独立地选自 H 或卤素，且 W 为 H。

4. 权利要求 1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上



可接受的盐或溶剂合物，其中 B 为 ，其中 R₇ 为 H；R₈ 选自 H、CN、卤素、NO₂、-C₁₋₆ 烷基、-N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂ 和 -C(O)OR^a，其中的 -C₁₋₆ 烷基任选被卤素或 -N(R^a)₂ 取代，其中 R^a 选自 H 和任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基；R₉ 选自 -Si(R^b)₃、NO₂、CN、-C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_n-C₃₋₆ 环烷基，其中 -C₁₋₆ 烷基和 -C₃₋₆ 环烷基各自独立地任选被选自卤素、-Se-C₁₋₆ 烷基和任选被卤素取代的 C₁₋₆ 烷基的基团取代；R₁₀ 选自卤素和 -C₁₋₆ 烷基；且 W 为 -OH 或 -NH₂。

5. 权利要求 1 至 4 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 G 为 N，且 R₁ 和 R₁' 一起形成 -CH₂-、-CH₂CH₂- 或 -CH₂=CH₂-，优选 -CH₂CH₂-。

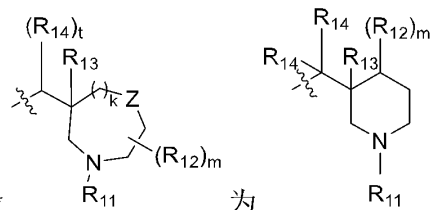
6. 权利要求 1-5 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R₂ 为 H，且 R₃ 为卤素，优选 F。

7. 权利要求 1-6 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 M 为 N 或 C-R₄，且 R₄ 选自卤素、CN 和被卤素取代的 C₁₋₆ 烷基，优选 M 选自 N、C-F、C-Cl、C-CN 和 C-CF₃。

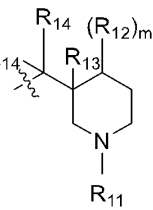
8. 权利要求 1-7 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 Y 为 O。

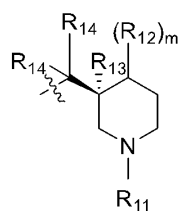
9. 权利要求 1-8 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R_{14} 各自独立地为 H 或为 D。

10. 权利要求 1-9 任一项的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、



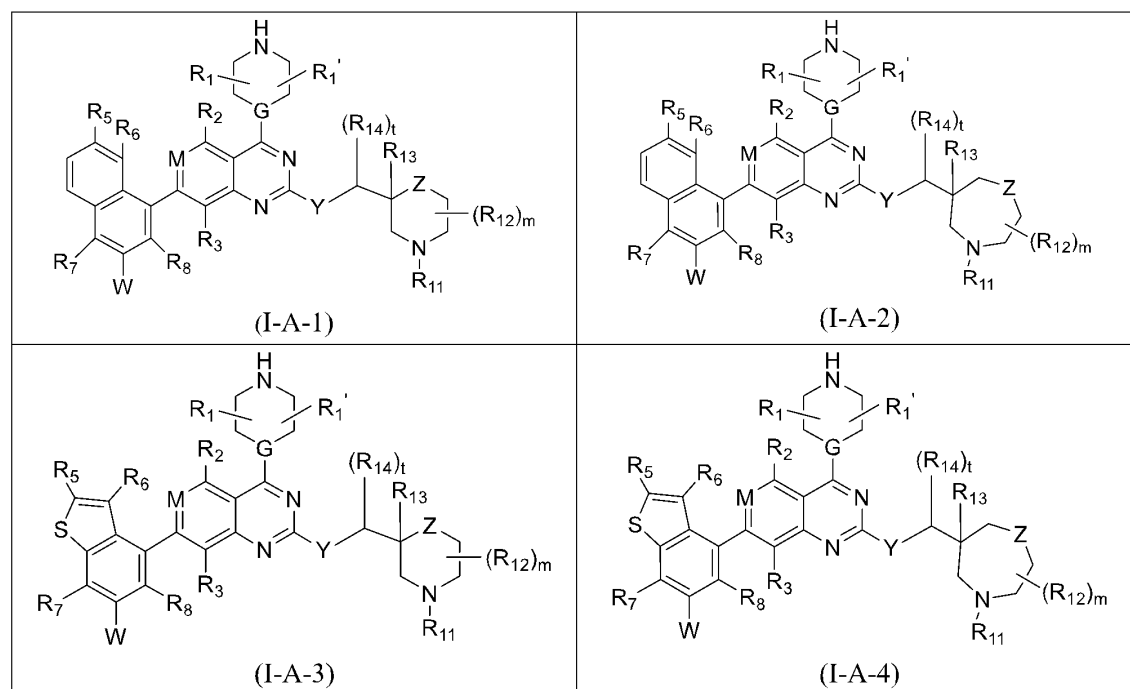
药学上可接受的盐或溶剂合物，其中的结构片段

为 ，优选



，其中 R_{11} 为任选被 -O-C₁₋₆ 烷基或卤素或 D 取代的 -C₁₋₆ 烷基，优选任选被一个或多个 D 取代的 -C₁₋₃ 烷基；和/或 R_{12} 选自卤素、CN、任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的 -C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的 -O-C₁₋₆ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成 =C(R^c)₂ 或螺 C₃₋₆ 环烷基，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基，且 m 选自 1 或 2；和/或 R_{14} 各自独立地选自 H 和 D；和/或 R_{13} 为 -C₁₋₆ 烷基，优选 -C₁₋₃ 烷基。

11. 权利要求 1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其具有以下子通式：



其中:

Y 为 O;

G 为 CH 或 N;

M 为 C-R₄;

Z 选自 C、Se 和 O;

W 为 -OH 或 -NH₂;

R₁ 和 R₁' 一起形成 -(CH₂)_t-;

R₂ 为 H;

R₃ 为卤素;

R₄ 为卤素;

R₅ 选自 H 和卤素;

R₆ 选自卤素、-C₁₋₆ 烷基和 -C₂₋₆ 炔基;

R₇ 和 R₈ 各自独立地选自 H、卤素、CN 和 NO₂;

R₁₁ 为任选被 -O-C₁₋₆ 烷基或卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基;

R₁₂ 选自 H、卤素、CN、任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的 -C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的 -O-C₁₋₆ 烷基, 或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成 =C(R^c)₂, 其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基;

R₁₃ 选自 H、卤素和任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基;

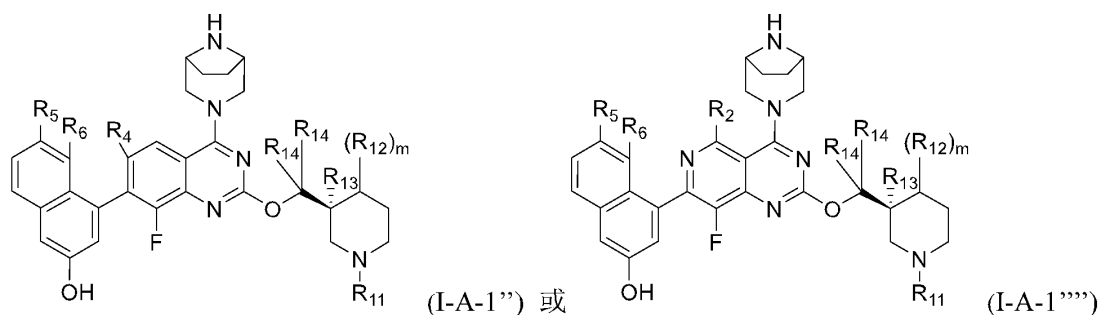
R₁₄ 为 H;

m 和 n 各自独立地选自 0 至 2 的整数; 且

t 选自 1 或 2。

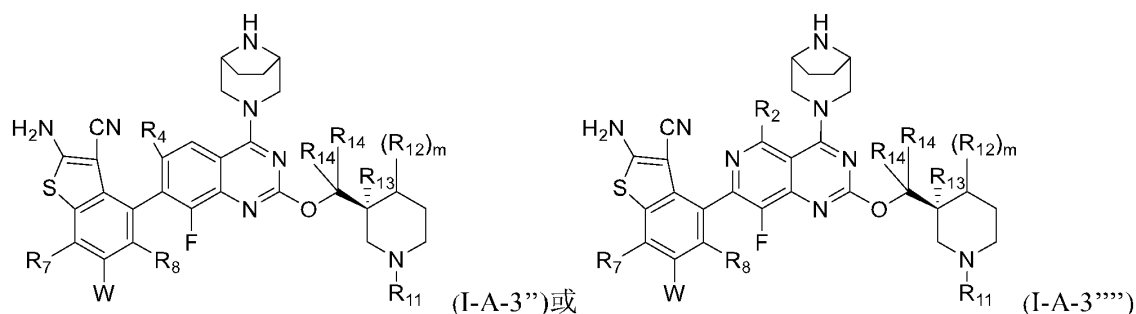
12. 权利要求 11 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中 R₁₁ 为被一个或多个氢同位素取代的 -C₁₋₆ 烷基, 优选 -CD₃, 和/或 R₁₄ 为 D。

13. 权利要求 1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 其为



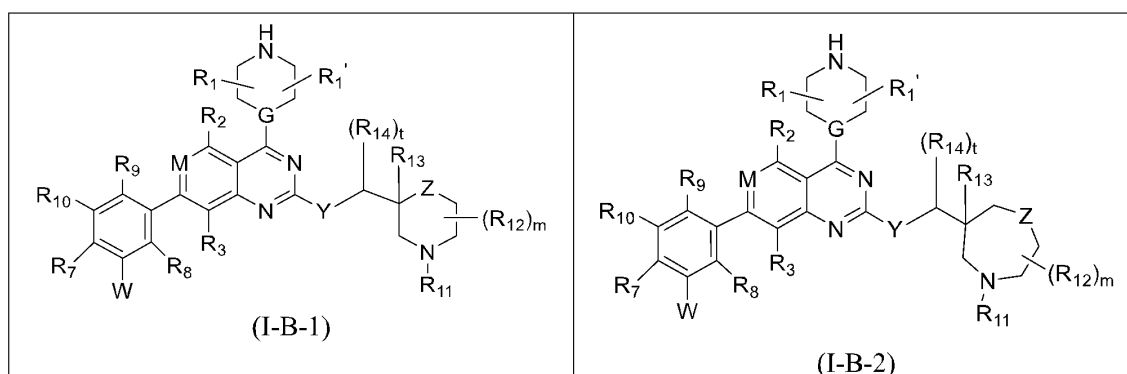
其中 R_2 选自 H、 $-C_{2-6}$ 炔基、任选被卤素或 D 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基和任选被卤素或 D 取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基； R_5 为卤素，优选 F；和/或 R_6 为 $-C_{2-6}$ 炔基，优选乙炔基；和/或 R_4 为卤素，优选 F；和/或 R_{14} 各自独立地选自 H 和 D；和/或 R_{13} 为 $-C_{1-6}$ 烷基，优选 $-C_{1-3}$ 烷基；和/或 R_{11} 为任选被 $-O-C_{1-6}$ 烷基或卤素或 D 取代 $-C_{1-6}$ 烷基，优选任选被一个或多个 D 取代的 $-C_{1-3}$ 烷基；和/或 R_{12} 选自卤素、CN、任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、任选被卤素取代的 $-C_{2-6}$ 炔基和任选被卤素取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成 $=C(R^c)_2$ 或螺 C_{3-6} 环烷基，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基，且 m 选自 1 或 2。

14. 权利要求 1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其为



其中 R_2 选自 H、 $-C_{2-6}$ 炔基、任选被卤素或 D 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基和任选被卤素或 D 取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基；和/或 R_4 选自卤素(优选 F 或 Cl)、CN 和被卤素(优选 F)取代的 $-C_{1-6}$ 烷基；和/或 R_7 和 R_8 均是 H，或均是卤素(优选 F)，或其中之一为 H 且另一个为卤素(优选 F)，或其中之一为 H 且另一个为卤素(优选 F)取代的 $-C_{1-6}$ 烷基；和/或 R_{11} 为任选被 $-O-C_{1-6}$ 烷基或卤素或 D 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基，优选任选被一个或多个 D 取代的 $-C_{1-3}$ 烷基；和/或 R_{12} 选自卤素、CN、任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、任选被卤素取代的 $-C_{2-6}$ 炔基和任选被卤素取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基，或者连接于同一个碳原子上的两个 R_{12} 形成 $=C(R^c)_2$ 或螺 C_{3-6} 环烷基，其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基，和/或 R_{13} 为 $-C_{1-6}$ 烷基，优选 $-C_{1-3}$ 烷基；和/或 R_{14} 各自独立地为 H 或 D；和/或 W 选自 H；且 m 选自 1 或 2。

15. 权利要求 1 的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物，其具有以下子通式：



其中:

Y 为 O;

G 为 CH 或 N;

M 为 C-R₄;

Z 选自 C、Se 和 O;

W 为 -OH 或 -NH₂;

R₁ 和 R₁' 一起形成 -(CH₂)_t-;

R₂ 为 H;

R₃ 为卤素;

R₄ 为卤素;

R₇ 为 H;

R₈ 选自 H、CN、卤素、NO₂、-C₁₋₆ 烷基、-N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂ 和 -C(O)OR^a, 其中的 -C₁₋₆ 烷基任选被卤素或 -N(R^a)₂ 取代, 其中 R^a 选自 H 和任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基;

R₉ 选自 -Si(R^b)₃、-C₁₋₆ 烷基和 -(CH₂)_m-C₃₋₆ 环烷基, 其中 -C₁₋₆ 烷基和 -C₃₋₆ 环烷基各自独立地任选被卤素、-Se-C₁₋₆ 烷基和任选被卤素取代的 C₁₋₆ 烷基取代, 且 R_b 选自 -C₁₋₆ 烷基和 -C₂₋₆ 烯基, 各自任选被卤素取代;

R₁₀ 选自卤素和 -C₁₋₆ 烷基;

R₁₁ 为任选被 -O-C₁₋₆ 烷基或卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基;

R₁₂ 选自 H、卤素、CN、任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基、任选被卤素取代的 -C₂₋₆ 炔基和任选被卤素取代的 -O-C₁₋₆ 烷基, 或者连接于同一个碳原子上的两个 R₁₂ 形成 =C(R^c)₂, 其中 R^c 各自独立地选自 H、卤素和任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基;

R₁₃ 选自 H、卤素和任选被卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基;

R₁₄ 为 H;

k 选自 0 或 1;

m 和 n 各自独立地选自 0 至 2 的整数; 且

t 选自 1 或 2。

16. 化合物, 其为实施例的化合物或其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物。

17. 药物组合物, 包含根据权利要求 1-16 任一项的化合物其立体异构体、互变异构体、稳定的同位素变体、药学上可接受的盐或溶剂合物, 以及药学上可接受的赋形剂。

18. 权利要求 1-16 任一项的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或权利要求 17 的药物组合物, 用作药物, 用于治疗 and/or 预防由 KRas 突变、优选 KRas G12V 和/或 KRas G12D 突变介导的疾病。

19. 权利要求 1-16 任一项的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或根据权利要求 17 的药物组合物在制备用于预防或治疗由 KRas 突变、优选 KRas G12V 和/或 KRas G12D 突变介导的疾病的用药物中的用途。

20. 权利要求 19 的用途, 其中由 KRas 突变、优选 KRas G12V 和/或 KRas G12D 突变介导的疾病选自: 胰腺癌、肺癌、肺腺癌、骨癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区域癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾脏或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统肿瘤(CNS)、原发性 CNS 淋巴瘤、脊柱肿瘤、脑干神经胶质瘤或垂体腺瘤。

21. 权利要求 20 的用途, 其中由 KRas 突变、优选 KRas G12V 和/或 KRas G12D 突变介导的疾病选自胰腺癌、结肠癌、直肠癌、肺腺癌、肺癌、胆管癌、子宫内膜癌、卵巢癌、白血病; 最优选选自胰腺癌、结肠癌、直肠癌、肺腺癌、胆管癌。

22. 治疗和/或预防由 Ras 突变蛋白、尤其是 KRas 突变蛋白、优选 KRas G12V 和/或 KRas G12D 突变蛋白介导的疾病的方法, 包括向有需要的对象施用治疗有效量的根据权利要求 1-16 任一项的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或根据权利要求 17 的药物组合物。

23. 权利要求 22 的方法, 其中由 KRas 突变、优选 KRas G12V 和/或 KRas G12D 突变介导的疾病选自胰腺癌、结肠癌、直肠癌、肺腺癌、肺癌、胆管癌、子宫内膜癌、卵巢癌、白血病; 最优选选自胰腺癌、结肠癌、直肠癌、肺腺癌、胆管癌。