

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020年3月19日 (19.03.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/052649 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 491/107 (2006.01) *A61K 31/34* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) *A61K 31/35* (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/105683

(22) 国际申请日: 2019年9月12日 (12.09.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201811070319.6 2018年9月13日 (13.09.2018) CN
201910100629.6 2019年1月31日 (31.01.2019) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发有限公司(MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江北新区高新路9号商务办公楼218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 吴凌云(WU, Lingyun); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。汪秋燕(WANG, Qiuyan); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。黎健(LI, Jian); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙辉(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所(SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,

JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

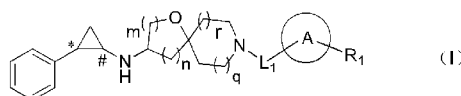
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: CYCLOPROPYLAMINE COMPOUND AS LSD1 INHIBITOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 作为LSD1抑制剂的环丙胺类化合物及其应用



(57) Abstract: Provided is a cyclopropylamine compound as lysine-specific demethylase 1 (LSD1) inhibitor, and a use thereof in preparation of drug for treating diseases associated with LSD1. The cyclopropylamine compound is a compound represented by formula (I), an isomer thereof, and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 一类作为赖氨酸特异性去甲基化酶1 (LSD1) 抑制剂的环丙胺类化合物, 及其在制备治疗与LSD1相关疾病的药物中的应用。所述环丙胺类化合物是式 (I) 所示化合物、其异构体及其药理学上可接受的盐。



WO 2020/052649 A1

作为 LSD1 抑制剂的环丙胺类化合物及其应用

本申请主张如下优先权：

CN2018111070319.6, 申请日：2018.09.13；

CN201910100629.6, 申请日：2019.01.31。

技术领域

本发明涉及一类作为赖氨酸特异性去甲基化酶 1 (LSD1) 抑制剂的环丙胺类化合物，及其在制备治疗与 LSD1 相关疾病的药物中的应用。具体涉及式 (I) 所示化合物、其异构体及其药学上可接受的盐。

背景技术

组蛋白翻译后修饰包括甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化等过程，是表观遗传学的重要调控手段，通过改变染色质结构影响基因表达[Xueshun Wang, Boshi Huang, Takayoshi Suzuki et al., *Epigenomics*, 2015, 1379-1396;]。尽管这些修饰并不改变 DNA 的基础序列，但这种表观遗传的变化可能通过细胞分裂在整个细胞生命周期或者细胞迭代过程持续存在 [Adrian Bird, *Nature*, 2007, 396-398]。因此表观遗传学功能异常与各种疾病的病理过程密切相关[James T Lynch, William J Harris & Tim C P Somerville, *Expert Opin. Ther. Targets*, 2012, 1239-1249]，比如各种实体瘤，血液瘤，病毒感染，神经系统异常等疾病。因此，表观遗传学现在成为药物研发领域的研究热点。组蛋白的甲基化状态由组蛋白甲基转移酶和组蛋白去甲基化酶共同调控。赖氨酸特异性去甲基化酶 (Lysine specific demethylase 1, LSD1, 又名 KDM1A) 是第一个被报道的组蛋白赖氨酸去甲基化酶，通过调控组蛋白赖氨酸的甲基化状态，广泛参与转录调控，影响细胞增殖和分化、胚胎干细胞多能性等诸多生理过程。[Yujiang Shi, Fei Lan, Caitlin Matson et al., *Cell*, 2004, 941-953] [Daniel P. Mould, Alison E. McGonagle, Daniel H. Wiseman et al., *Medicinal Research Reviews*, 2015, 35, 586-618]。LSD1 结构包括三个主要部分：N-末端的 SWIRM 结构域，C-末端的氨基氧化酶结构域 (AOL) 和中央的 Tower 域。[Ruchi Anand, Ronen Marmorstein, *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 35425-35429]。C-末端的氨基氧化酶结构域包括两个活性口袋，一个是 FAD 结合的位点，另一个是用于识别并与底物结合的位点[Pete Stavropoulos, Günter Blobel, André Hoelz, *Nature Structural & Molecular Biology*, 2006, 626-632]。SWIRM 结构域的功能还没有明确的结论，它不直接参与 FAD 或者底物的结合，但是这个区域的突变或者是去除都会降低 LSD1 的活性，因此推测该区域可能是通过调整构象，影响活性区域的作用。[Yong Chen, Yuting Yang, Feng Wang et al., *Biochemistry*, 2006, 13956-13961]。Tower 结构域是 LSD1 与其他蛋白因子的结合域。LSD1 与不同蛋白因子相结合后，作用于不同底物，从而对组蛋白以及基因表达起到不同的调控作用。比如 LSD1 与 CoREST 相结合后，会优先作用于组蛋白 H3K4，通过去甲基化，去除激活相关的组蛋白标记，抑制基因转录；而与雄激素受体蛋白结合后，重组的 LSD1 会优先作用于 H3K9，通过去甲基化激活雄激素受体相关的基因转录

[Ruchi Anand, Ronen Marmorstein, Journal of Biological Chemistry, 2007, 35425–35429; Eric Metzger, Melanie Wissmann, Na Yin et al., Nature, 2005, 436-439.]. 此外, LSD1 还调控部分非组蛋白底物的甲基化状态, 包括抑癌基因 p53 和 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) 等[Yi Chao Zheng, Jinlian Ma, Zhiru Wang, Medicinal Research Reviews, 2015, 1032–1071].

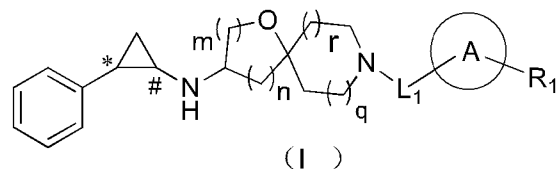
LSD1 是 FAD 依赖的氨基氧化酶, 其中质子转移被认为是其最可能的氧化机理[Zheng Y C, Yu B, Chen Z S, et al. Epigenomics, 2016, 8, 651-666.]. 首先通过质子转移, 将底物的 N-CH₃ 键转化成亚胺键, 这个亚胺离子中间体发生水解反应, 一边生成去甲基的胺, 另一边生成甲醛。在这个催化循环过程中, FAD 被还原成 FADH₂, 随后又被一分子的氧气氧化回到 FAD, 同时生成一分子 H₂O₂ [Yujiang Shi, Fei Lan, Caitlin Matson, Cell, 2004, 941–953].

LSD1 在多种不同类型的肿瘤中异常表达。LSD1 在急性髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 亚型中高表达, 是维持白血病干细胞 (leukemia stem cell, LSC) 潜能的重要因素。LSD1 在多种实体瘤如肺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌和胰腺癌中高表达, 与肿瘤的预后不良密切相关。LSD1 抑制钙粘蛋白的表达, 与肿瘤的侵袭和上皮-间质转移 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 密切相关[Hosseini A, Minucci S. Epigenomics, 2017, 9, 1123-1142.].

LSD1 抑制剂目前没有药物获批上市, 已有 8 个药物处于临床研究阶段, 主要用于血液肿瘤、小细胞肺癌和尤文氏肉瘤等疾病的治疗。然而, 面对巨大的未满足市场, 该领域仍然需要活性更好, 药代动力学参数更优的候选化合物推进临床试验, 以满足治疗需求。

发明内容

本发明提供了式 (I) 化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

L₁ 选自 -(CH₂)_g-、-C(=O)-NH-、-C(=O)-和 -C(=O)-O-;

R₁ 选自 H、Cl、F、Br、I、OH、NH₂、CN、COOH、-C(=O)NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-C(=O)NH-C₁₋₆ 烷基和 5-6 元杂芳基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-C(=O)NH-C₁₋₆ 烷基和 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

环 A 选自 C₆₋₁₀ 芳基、5-6 元杂芳基、C₃₋₈ 环烷基和 3-6 元杂环烷基;

R_a 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、COOH 和 C₁₋₃ 烷基;

m 为 0、1 或 2;

n 为 0、1 或 2, 且 m 和 n 不能同时为 0;

r 为 0 或 1;

q 为 0 或 1;

g 为 0、1、2 或 3;

所述 5-6 元杂芳基和 3-6 元杂环烷基分别包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S- 和 N 的杂原子或杂原子团;

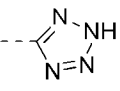
带 “*” 碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在;

带 “#” 碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

本发明的一些方案中, 上述 R_a 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、COOH 和 -CH₃, 其他变量如本发明所定义。

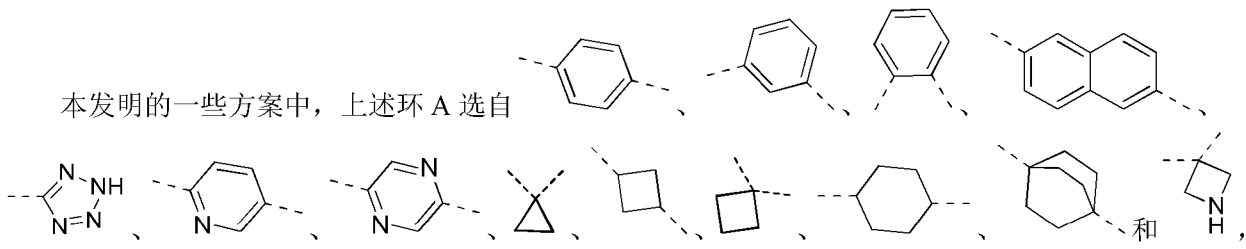
本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自 H、Cl、F、Br、I、OH、NH₂、CN、COOH、-C(=O)NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-C(=O)NH₂-C₁₋₃ 烷基和 5 元杂芳基, 其中所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-C(=O)NH₂-C₁₋₃ 烷基和 5 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 其他变量如本发明所定义。

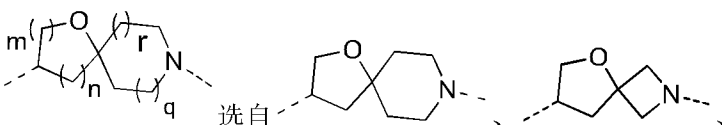
本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、COOH、-C(=O)NH₂、-CH₃、-OCH₃ 和四氮唑基, 其中所述 -CH₃、-OCH₃ 和四氮唑基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 其他变量如本发明所定义。

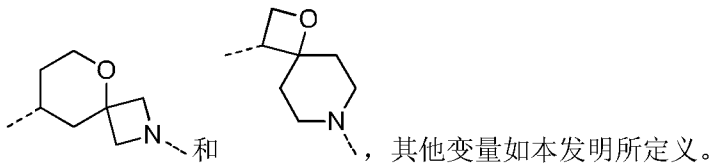
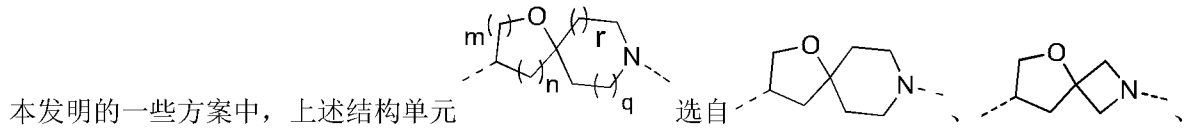
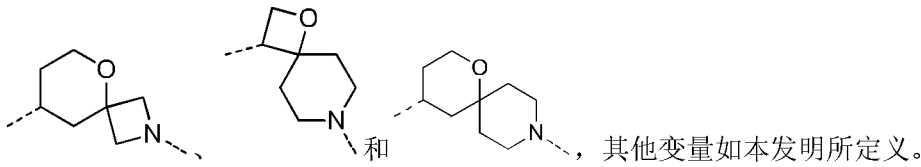
本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、COOH、-C(=O)NH₂、-CF₃、-OCH₃、-CH₂-COOH 和 , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 L_1 选自单键、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-C(=O)-NH-、-C(=O)-和 -C(=O)-O-, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述环 A 选自苯基、萘基、四氮唑基、吡啶基、吡嗪基、环丙基、环丁基、环己基、双环[2.2.2]辛烷基和杂氮环丁烷基, 其他变量如本发明所定义。

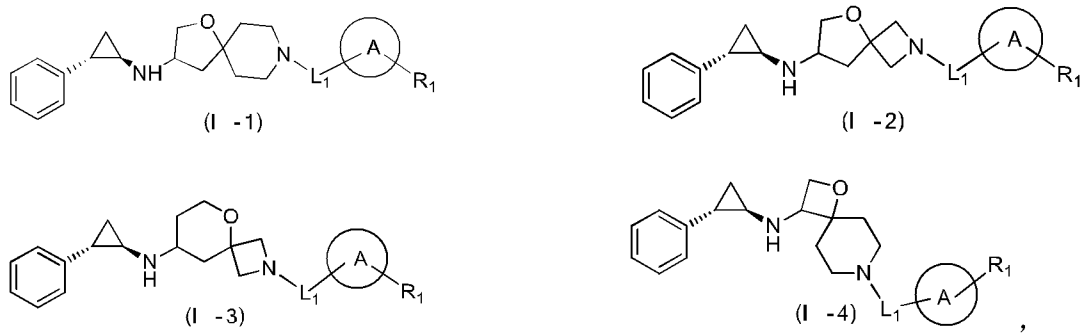
本发明的一些方案中, 上述环 A 选自 , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述结构单元  选自



本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

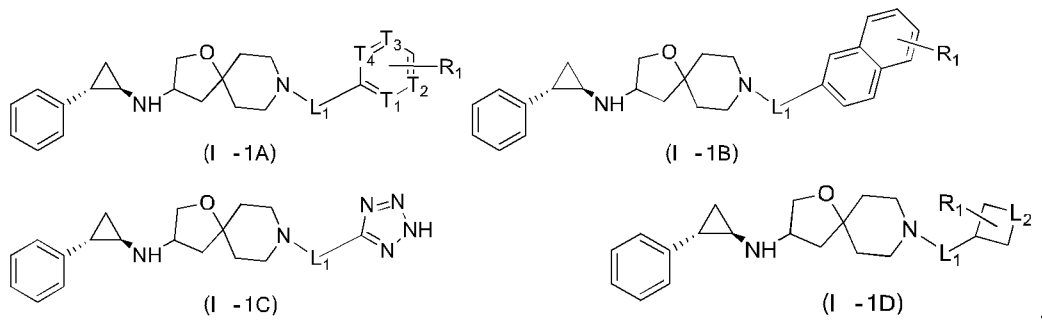
本发明的一些方案中，上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其选自



其中，

R₁、L₁ 和环 A 如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其选自

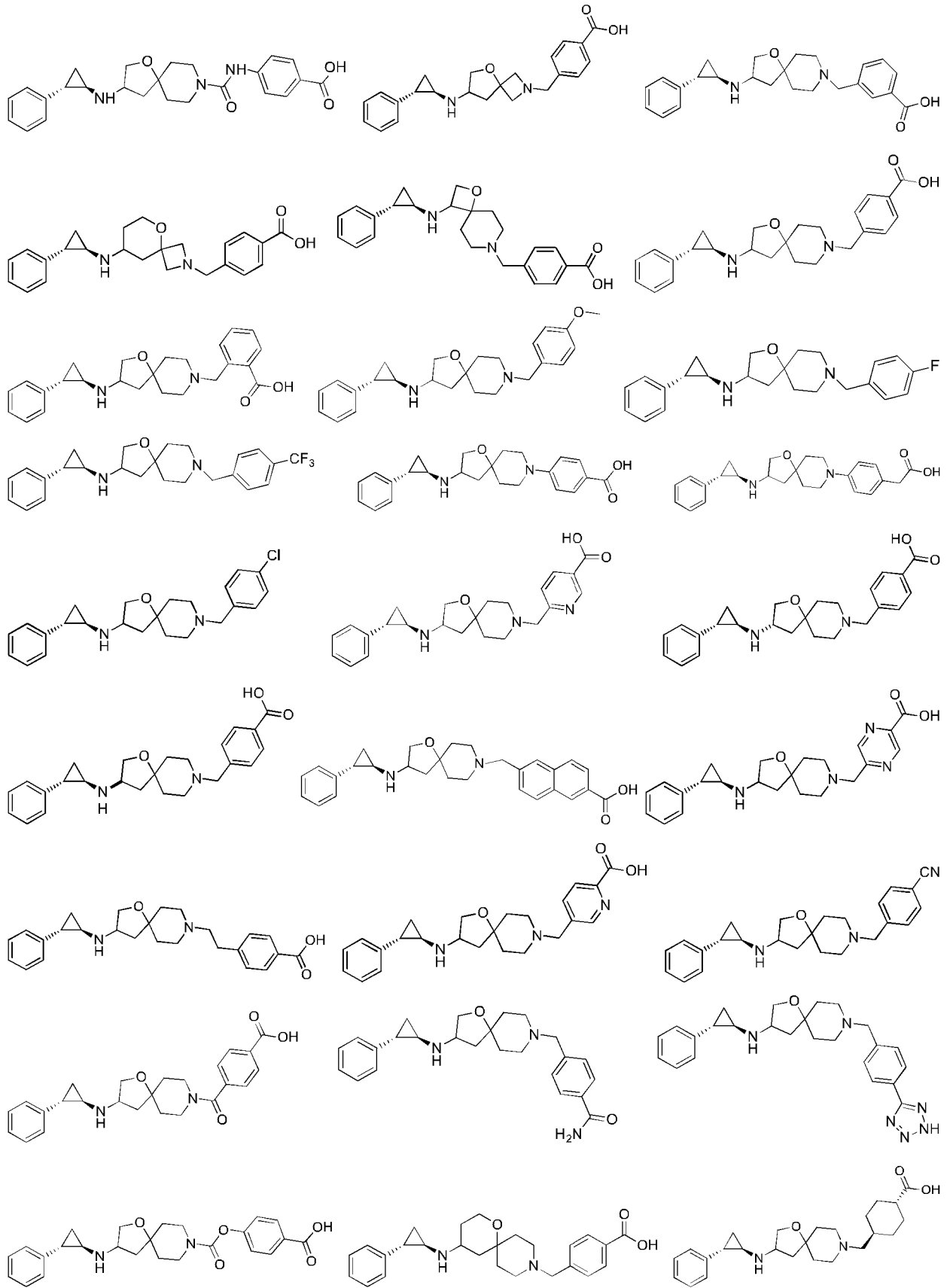


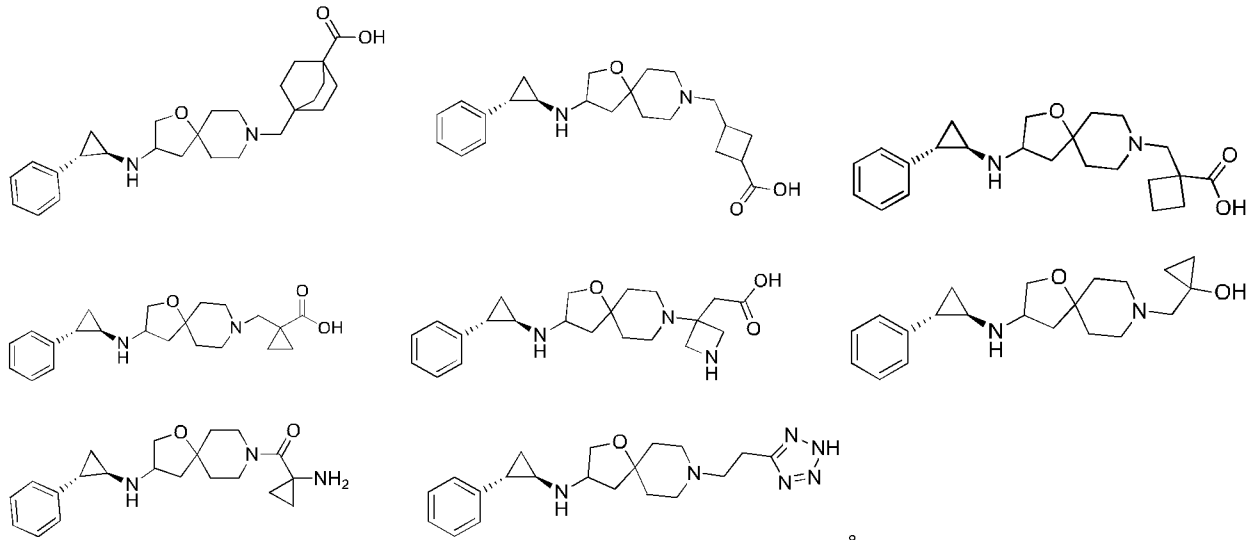
其中，

L₂ 选自单键、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-和-NH-;

R₁ 和 L₁ 如本发明所定义。

本发明还提供了下式化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，





本发明的一些方案中，上述的盐选自盐酸盐。

本发明还提供了上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐在制备治疗 LSD1 相关病症的药物上的应用。

技术效果

作为新型的 LSD1 抑制剂，本发明的化合物对 LSD1 具有显著的抑制活性，对 NCI-H1417、HL60 和 MV-4-11 细胞增殖抑制活性明显；同时，具有良好的药代动力学性质；并且在人小细胞肺癌 NCI-H1417 异种移植瘤模型中与化疗药物顺铂联用、在 MC38 小鼠结肠癌移植瘤模型中与 PD-1 单抗联用具有优异的抑瘤效果。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸

包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。











本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。


除非另有说明，术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

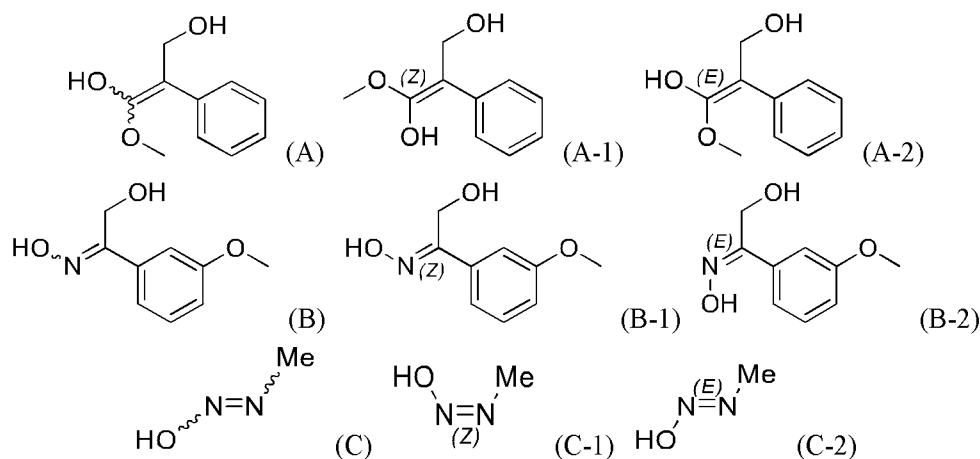
除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明，“(D)”或者“(+)”表示右旋，“(L)”或者“(-)”表示左旋，“(DL)”或者“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键（）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键（）和直形虚线键（）表示立体中心的相对构型，用波浪线（）表示楔形实线键（）或楔形虚线键（），或用波浪线（）表示直形实线键（）和直形虚线键（）。

除非另有说明，当化合物中存在双键结构，如碳碳双键、碳氮双键和氮氮双键，且双键上的各个原子均连接有两个不同的取代基时（包含氮原子的双键中，氮原子上的一对孤对电子视为其连接的一个取代基），如果该化合物中双键上的原子与其取代基之间用波浪线（）连接，则表示该化合物的(Z)型异构体、(E)型异构体或两种异构体的混合物。例如下式(A)表示该化合物以式(A-1)或式(A-2)的单一异构体形式存在或以式(A-1)和式(A-2)两种异构体的混合物形式存在；下式(B)表示该化合物以式(B-1)或式(B-2)的单一异构体形式存在或以式(B-1)和式(B-2)两种异构体的混合物形式存在。下式(C)表示该化合物以式(C-1)或式(C-2)的单一异构体形式存在或以式(C-1)和式(C-2)两种异构体的混合物形式存在。



本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的（如在溶液中），则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体 (proton tautomer) (也称质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体 (valence tautomer) 包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为 90%，另一种异构体或对映体的含量为 10%，则异构体或对映体过量 (ee 值) 为 80%。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚 (^3H)，碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘代药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物

半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

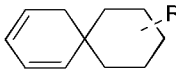

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

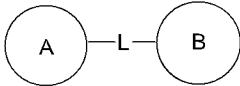
当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

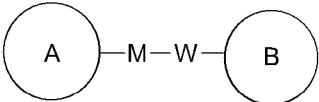
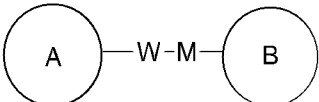
当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CRR)₀，表示该连接基团为单键。

当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个以上原子时，这种取代基可以与这个环上的任

意原子相键合，例如，结构单元  或  表示其取代基 R 可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时，这种取代基可以通过其任何原子相键合，例如，吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 中连接基团 L 为 -M-W-，此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成

，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成 。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“5-7 元环”是指环绕排列 5-7 个原子的“环”。

除非另有规定,“3-12 元环”表示由 3 至 12 个环原子组成的环烷基、杂环烷基、环烯基或杂环烯基。所述的环包括单环,也包括螺环、并环和桥环等双环或多环体系。除非另有规定,该环任选地包含 1、2 或 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子。所述 3-12 元环包括 3-10 元、3-9 元、3-8 元、3-7 元、3-6 元、3-5 元、4-10 元、4-9 元、4-8 元、4-7 元、4-6 元、4-5 元、5-10 元、5-9 元、5-8 元、5-7 元、5-6 元、6-10 元、6-9 元、6-8 元和 6-7 元环等。术语“5-7 元杂环烷基”包括哌啶基等,但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系,其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

除非另有规定,术语“C₁₋₆ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆ 和 C₅ 烷基等;其可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。C₁₋₆ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基 (包括 *n*-丙基和异丙基)、丁基 (包括 *n*-丁基, 异丁基, *s*-丁基和 *t*-丁基)、戊基 (包括 *n*-戊基, 异戊基和新戊基)、己基等。

除非另有规定,术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等;其可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基 (包括 *n*-丙基和异丙基) 等。

除非另有规定,术语“C₁₋₆ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷氧基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄ 和 C₃ 烷氧基等。C₁₋₆ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基 (包括正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基 (包括 *n*-丁氧基、异丁氧基、*s*-丁氧基和 *t*-丁氧基)、戊氧基 (包括 *n*-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基)、己氧基等。

除非另有规定,术语“C₁₋₃ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃ 和 C₂ 烷氧基等。C₁₋₃ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基 (包括正丙氧基和异丙氧基)等。

除非另有规定,“C₃₋₈ 环烷基”表示由 3 至 8 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团,其包括单环和双环体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。所述 C₃₋₈ 环烷基包括 C₃₋₆、C₃₋₅、C₄₋₈、C₄₋₆、C₄₋₅、C₅₋₈ 或 C₅₋₆ 环烷基等;其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₈ 环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷等。

除非另有规定,术语“3-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 6 个环原子组成的饱和环状基团,其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子,其余为碳原子,其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“3-6 元杂环烷基”而言,杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-6 元杂环烷基包括 4-6 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。3-6 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷

基、四氢噻吩基 (包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

除非另有规定, 本发明术语“C₆₋₁₀ 芳环”和“C₆₋₁₀ 芳基”可以互换使用, 术语“C₆₋₁₀ 芳环”或“C₆₋₁₀ 芳基”表示由 6 至 10 个碳原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状碳氢基团, 它可以是单环、稠合双环或稠合三环体系, 其中各个环均为芳香性的。其可以是一价、二价或者多价, C₆₋₁₀ 芳基包括 C₆₋₉、C₉、C₁₀ 和 C₆ 芳基等。C₆₋₁₀ 芳基的实例包括但不限于苯基、萘基 (包括 1-萘基和 2-萘基等)。

除非另有规定, 本发明术语“5-6 元杂芳环”和“5-6 元杂芳基”可以互换使用, 术语“5-6 元杂芳基”表示由 5 至 6 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。5-6 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-6 元杂芳基包括 5 元和 6 元杂芳基。所述 5-6 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基 (包括 N-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基 (包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基 (包括 N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基 (包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基 (1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和 4H-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基 (3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基或嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)。

除非另有规定, C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括 n 至 n+m 个碳的任何一种具体情况, 例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、和 C₁₂, 也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围, 例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₉、C₃₋₆、C₃₋₉、C₃₋₁₂、C₆₋₉、C₆₋₁₂、和 C₉₋₁₂ 等; 同理, n 元至 n+m 元表示环上原子数为 n 至 n+m 个, 例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环、和 12 元环, 也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围, 例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应 (例如亲和取代反应) 所取代的官能团或原子。例如, 代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯; 氯、溴、碘; 磺酸酯基, 如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等; 酰氧基, 如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于: 甲酰基; 酰基, 例如链烷酰基 (如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基); 烷氧基羰基, 如叔丁氧基羰基(Boc); 芳基甲氧羰基,

如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄甲氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基 (Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基) 甲基；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基 (TMS) 和叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBS) 等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基 (如乙酰基)；芳基甲基，如苄基 (Bn)，对甲氧基苄基 (PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基 (二苯甲基, DPM)；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基 (TMS) 和叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBS) 等等。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

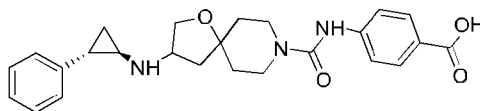
本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：aq 代表水；HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐；EDC 代表 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；Cbz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁氧羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠；rt.代表室温；O/N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc₂O 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；本发明化合物的盐酸盐加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 到中性，经过高效液相色谱法分离 (中性，碳酸氢铵体系) 得到化合物的游离碱。

化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw®软件命名,市售化合物采用供应商目录名称。

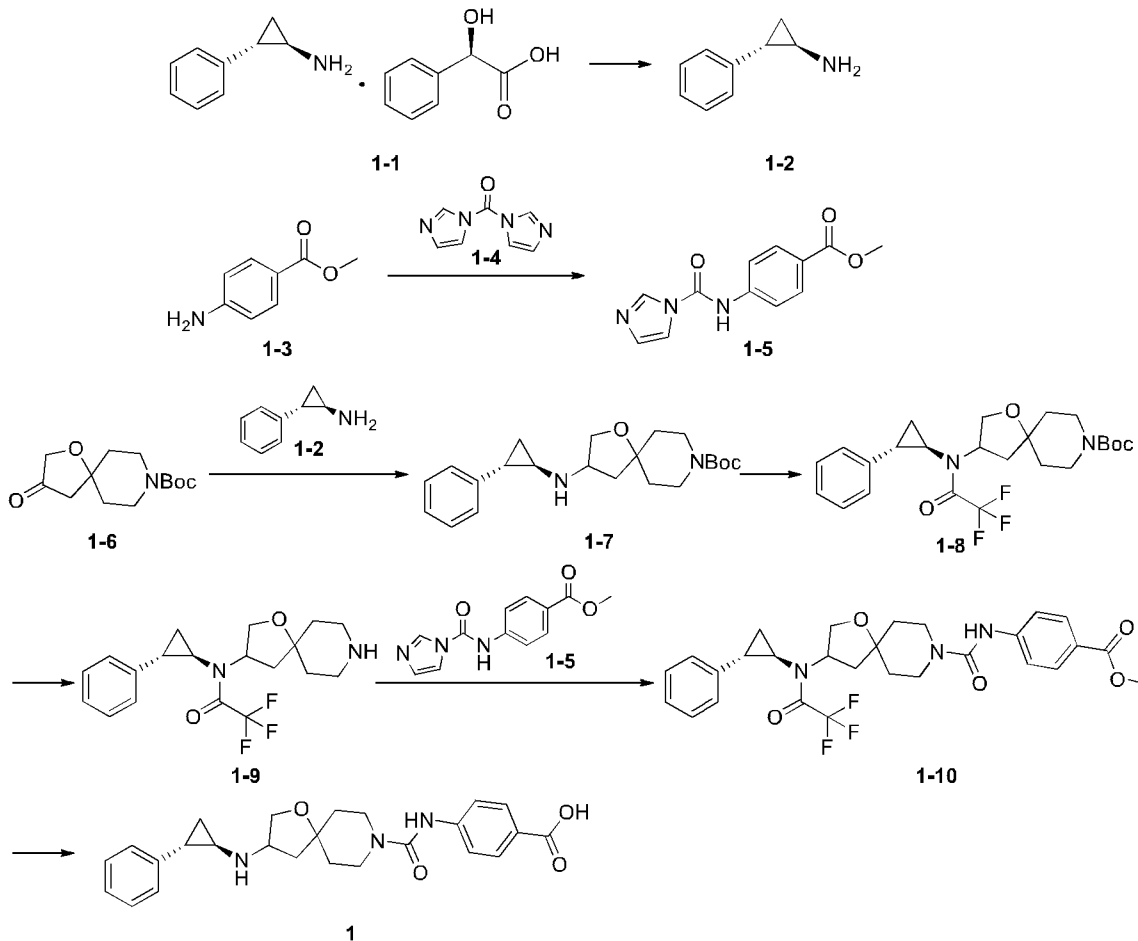
具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述,但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明,其中也公开了其具体实施方式,对本领域的技术人员而言,在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

实施例 1



合成路线:



第一步

将氢氧化钠 (279 g, 6.99 mol) 溶于水 (3 L) 中, 用冰水浴将反应液降温至 10℃, 将化合物 **1-1** (997 g, 3.49 mol) 分批加入至反应液, 在 10℃ 下搅拌反应 2 小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (2 L x 1) 萃取, 乙酸乙酯 (1.6 L x 1) 萃取。合并有机相用水 (1.5 L x 1) 洗涤, 再用饱和食盐水 (1.5 L x 1) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂后得到化合物 **1-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.14 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 2.48-2.44 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H), 0.98-0.87 (m, 2H)。

第二步

将化合物 **1-3** (1.00 g, 6.62 mmol) 和 **1-4** (1.50 g, 9.26 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中。反应液在 50℃ 下搅拌 12 小时。将反应液冷却到 0℃ 搅拌 1 小时, 过滤, 滤饼用二氯甲烷 (10 mL x 2) 洗涤, 得到化合物 **1-5**。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 2H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.85 (m, 3H)。

第三步

将化合物 **1-6** (1.00 g, 3.92 mmol) 和化合物 **1-2** (522 mg, 3.92 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (20 mL) 中, 向反应液中加入冰醋酸 (706 mg, 11.8 mmol)。反应液在 20℃ 下搅拌 1 小时, 加入醋酸硼氢化钠 (2.49 g, 11.8 mmol), 反应液在 20℃ 下继续搅拌 10 小时。反应液用二氯甲烷 (80 mL) 稀释后依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL x 3), 水 (100 mL x 2), 饱和食盐水 (100 mL x 1) 洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得母

液浓缩得到化合物**1-7**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.16 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 1H), 6.96-6.94 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 3H), 3.27-3.23 (m, 2H), 2.24-2.21 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.01- 0.90 (m, 2H)。MS-ESI 计算值 [M+H]⁺ 373, 实测值373。

第四步

将化合物**1-7** (1.10 g, 2.95 mmol) 溶于无水二氯甲烷中 (20 mL), 加入三乙胺 (448 mg, 4.43 mmol) 和三氟乙酸酐 (930 mg, 4.43 mmol)。反应液在15℃下搅拌反应12小时。向反应液中加入二氯甲烷 (50 mL), 有机相用盐酸 (1M, 50 mL x 1) 和饱和食盐水 (50 mL x 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩, 粗产物经过柱层析法分离 (5/1 石油醚/乙酸乙酯, R_f=0.3) 得到化合物**1-8**。MS-ESI 计算值[M-56+H]⁺ 413, [M-Boc+H]⁺ 369, 实测值413, 369。

第五步

将化合物 **1-8** (600 mg, 1.28 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (6 mL) 中, 在 20℃下加入三氟乙酸 (4.62 g, 40.5 mmol)。反应液在 20℃下搅拌反应 2 小时, 减压浓缩除去溶剂, 剩余物溶于二氯甲烷 (6 mL) 中, 再向其中加入三乙胺 (250 μL) 后在室温下搅拌半小时, 减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 **1-9**。MS-ESI 计算值 [M+H]⁺ 369, 实测值 369。

第六步

将化合物 **1-9** (100 mg, 0.271 mmol) 和化合物 **1-5** (69.9 mg, 0.285 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中。反应液在 50℃下搅拌 2 小时, 减压浓缩除去溶剂, 剩余物用二氯甲烷 (50 mL) 溶解, 有机相依次用水 (50 mL x 1), 饱和食盐水 (50 mL x 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩, 粗产物经过薄层层析法分离 (1/1 石油醚/乙酸乙酯, R_f=0.34) 得到化合物 **1-10**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 546, 实测值 546。

第七步

将化合物 **1-10** (100 mg, 0.183 mmol) 溶于水 (3 mL) 和四氢呋喃 (3 mL), 加入氢氧化钠 (22.0 mg, 0.549 mmol)。反应液在 50℃下搅拌 12 小时, 减压浓缩除去四氢呋喃, 剩余物用水 (3 mL) 溶解, 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 4, 经过高效液相色谱法分离 (酸性, 盐酸体系) 得到化合物 **1** 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.92 (d, J=8.8, 2H), 7.47 (d, J=8.8, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 4.16-4.06 (m, 3H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.42 -3.38 (m, 2H), 3.02-3.01 (m, 1H), 2.53-2.38 (m, 2H), 1.93-1.79 (m, 4H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 436, 实测值 436。

实施例 2

第三步

将化合物 **2-3** (160 mg, 0.408 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (2 mL) 中, 在 0°C 下滴加三氟乙酸 (1 mL, 13.5 μmol)。反应液在 20°C 下搅拌反应 1 小时, 减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 **2-4**。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341, 实测值 341。

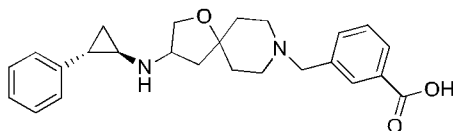
第四步

将化合物 **2-4** (200 mg, 0.587 mmol), 化合物 **2-5** (137 mg, 0.599 mmol) 和三乙胺 (178 mg, 1.76 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中。反应液在 50°C 下搅拌 2 小时, 减压浓缩除去溶剂, 剩余物用二氯甲烷 (50 mL) 溶解, 有机相依次用水 (50 mL x 1), 饱和食盐水 (50 mL x 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩, 粗产物经过薄层层析法分离 (1/1 石油醚/乙酸乙酯, $R_f=0.34$) 得到化合物 **2-6**。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.01-7.98 (m, 2H), 7.38-7.24 (m, 5H), 7.10-7.04 (m, 2H), 4.62-4.51 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 4H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.54-3.18 (m, 4H), 3.08-2.89 (m, 1H), 2.60-2.34 (m, 3H), 1.59-1.42 (m, 2H)。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489, 实测值 489。

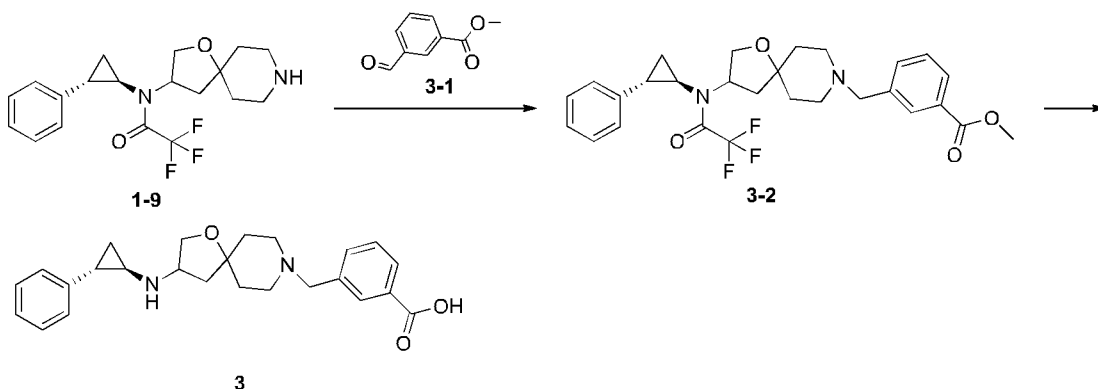
第五步

将化合物 **2-6** (140 mg, 0.287 mmol) 溶于水 (1 mL) 和四氢呋喃 (4 mL), 加入氢氧化钠 (34.4 mg, 0.859 mmol)。反应液在 50°C 下搅拌 2 小时, 减压浓缩除去四氢呋喃, 剩余物用水 (3 mL) 溶解, 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 4, 经过高效液相色谱法分离 (酸性, 盐酸体系) 得到化合物 **2** 的盐酸盐。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.12-8.10 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 4.65-4.45 (m, 3H), 4.36-4.08 (m, 6H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 1H)。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379, 实测值 379。

实施例 3



合成路线:



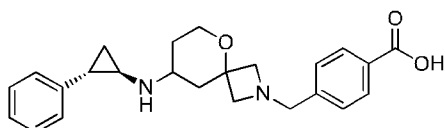
第一步

将化合物**3-1** (89.1 mg, 0.543 mmol) 和化合物**1-9** (100 mg, 0.271 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (2 mL) 中, 向反应液中加入冰醋酸 (48.9 mg, 0.814 mmol)。反应液在0-30℃下搅拌12小时, 加入醋酸硼氢化钠 (173 mg, 0.814 mmol), 反应液在30℃下继续搅拌1小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠 (20 mL), 用二氯甲烷萃取 (10 mL x 3), 合并的有机相依次用水 (10 mL x 1) 和饱和食盐水 (10 mL x 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩, 粗产物经过薄层层析法分离 (3:1 石油醚/乙酸乙酯, Rf=0.86) 得到化合物**3-2**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 517, 实测值517。

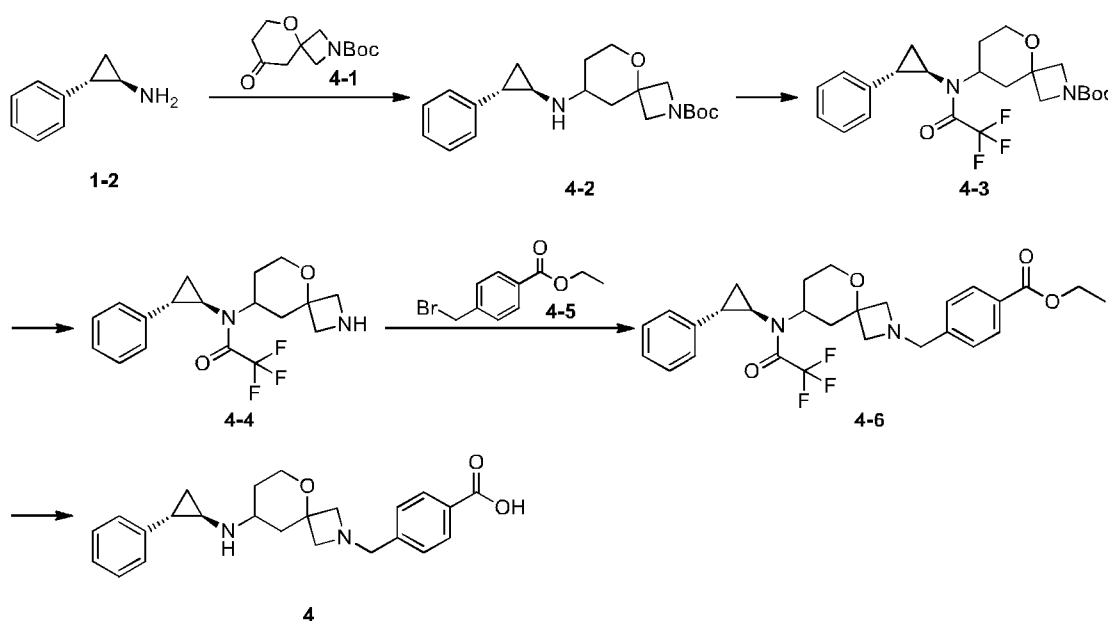
第二步

将化合物**3-2** (30.0 mg, 0.580 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL), 乙醇 (1 mL) 和水 (1 mL) 中, 向反应液中加入氢氧化钠 (6.97 mg, 0.174 mmol)。反应液在60℃下搅拌反应3小时, 减压浓缩除去溶剂, 残渣用水稀释, 并用盐酸水溶液 (1mol/L) 调节pH到4左右。用高效液相色谱法 (盐酸体系) 制备得到化合物**3**的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.23 (s, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.44-4.14 (m, 3H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.03-3.02 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 4H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.46-1.42 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 407, 实测值407。

实施例 4



合成路线:



第一步

参照实施例**2** 第一步得到化合物**4-2**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 359, 实测值 359。

第二步

参照实施例 2 第二步得到化合物 4-3。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺ 477, 实测值 477。

第三步

参照实施例 2 第三步得到化合物 4-4。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 355, 实测值 355。

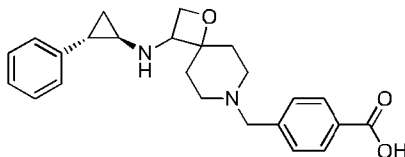
第四步

参照实施例 2 第四步得到化合物 4-6。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.90 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 4H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.16-7.01 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 4.14-4.02 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 3H), 2.15-2.10 (m, 4H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 5H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 517, 实测值 517。

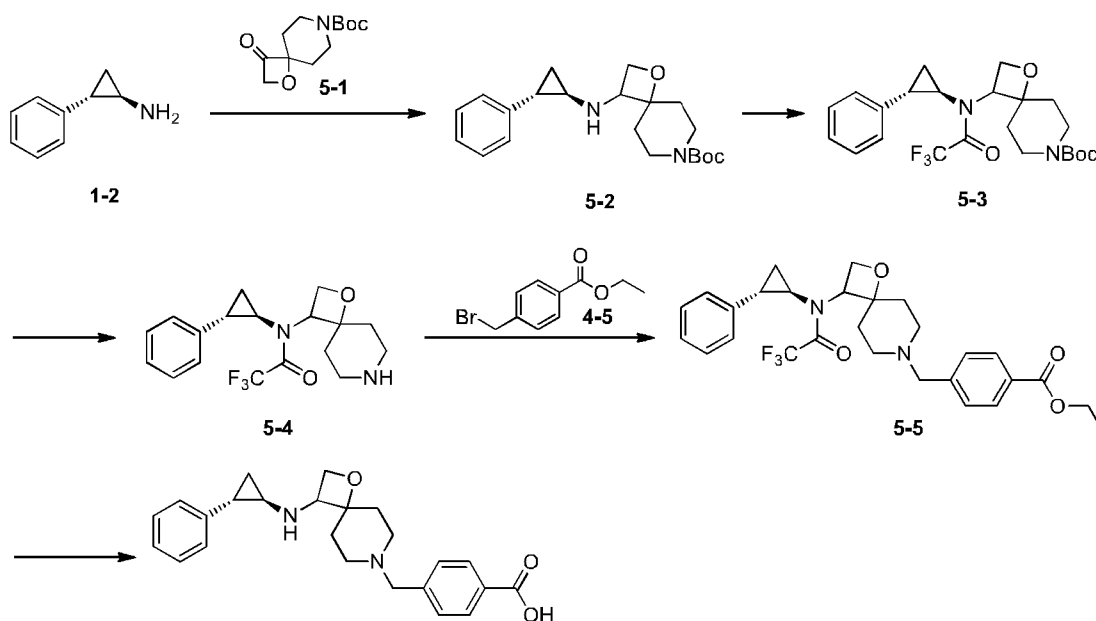
第五步

参照实施例 2 第五步得到化合物 4 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, *J*=8.0, 2H), 7.63 (dd, *J*=8.0, 2.8, 2H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.36-4.34 (m, 3H), 4.23-4.02 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.46-1.44 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 393, 实测值 393。

实施例 5



合成路线:



第一步

参照实施例 2 第一步得到化合物 5-2。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 359, 实测值 359。

第二步

参照实施例 2 第二步得到化合物 5-3。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 455, 实测值 455。

第三步

参照实施例 2 第三步得到化合物 5-4。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 355, 实测值 355。

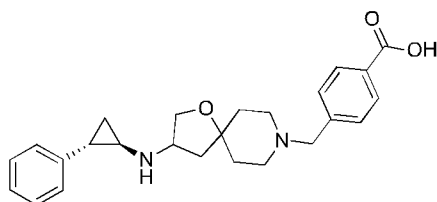
第四步

参照实施例 2 第四步得到化合物 5-5。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.94 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 4.63-4.52 (m, 2H), 4.32-4.26 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.65-2.63 (m, 2H), 2.29-2.14 (m, 3H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 4H), 1.33-1.26 (m, 4H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 517, 实测值 517。

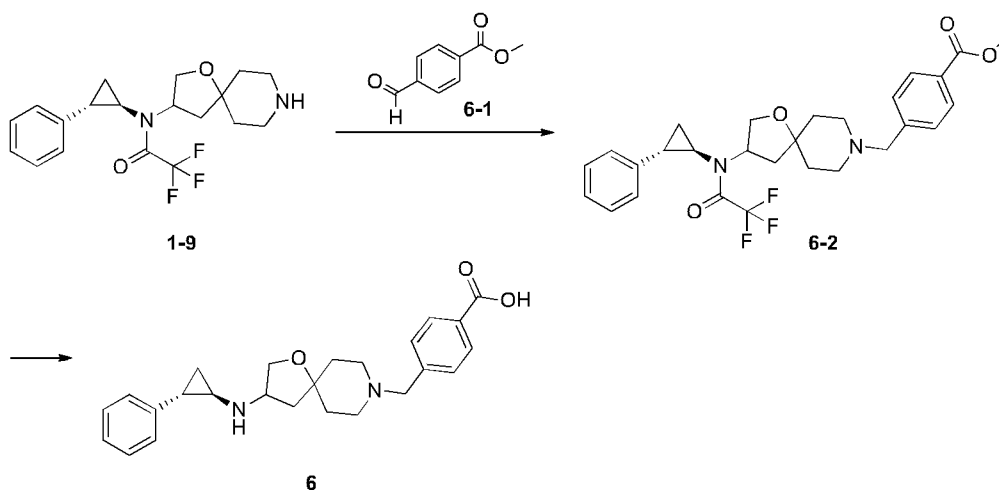
第五步

参照实施例 2 第五步得到化合物 5 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.13 (d, *J*=8.0, 2H), 7.68 (d, *J*=8.0, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 3H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.45-4.37 (m, 3H), 3.53-3.34 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.60-2.20 (m, 6H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 393, 实测值 393。

实施例 6



合成路线:



第一步

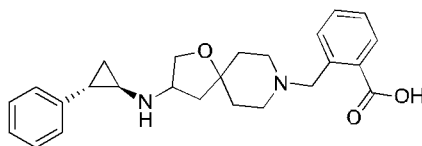
将化合物 1-9 (345 mg, 0.936 mmol) 和化合物 6-1 (154 mg, 0.937 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10 mL) 中, 向反应液中加入冰醋酸 (5.62 mg, 93.6 μmol)。反应液在 20°C 下搅拌 10 小时, 加入醋酸硼氢化钠 (397

mg, 1.87 mmol), 反应液在 20°C 下继续搅拌 2 小时。反应液用二氯甲烷 (50 mL) 稀释后, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL x 3), 水 (50 mL x 2), 饱和食盐水 (50 mL x 1) 洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得母液浓缩, 粗产物经过薄层层析法分离 (1:1 石油醚/乙酸乙酯, Rf=0.24) 得到化合物 6-2。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 517, 实测值 517。

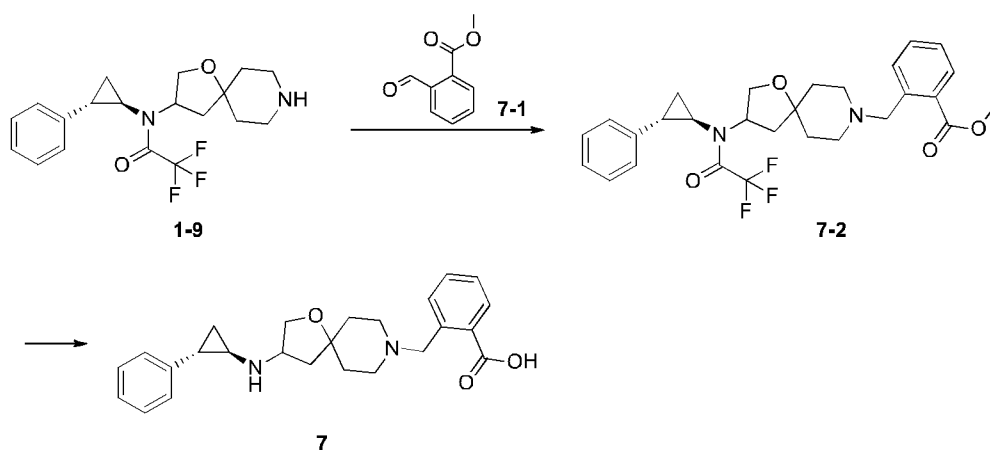
第二步

将化合物 6-2 (280 mg, 0.542 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL)、水 (3 mL) 和乙醇 (3 mL) 中, 加入氢氧化钠 (65.1 mg, 1.63 mmol)。反应液在 60°C 下搅拌 3 小时, 减压浓缩除去四氢呋喃和乙醇, 剩余物用水 (10 mL) 溶解, 用盐酸 (1 M) 调节 pH 值到 4, 减压浓缩后剩余物经过高效液相色谱法分离 (酸性, 盐酸体系) 得到化合物 6 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.13 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.22-4.19 (m, 1H), 4.7-4.11 (m, 2H), 3.53-3.37 (m, 2H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 4H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 407, 实测值 407。将化合物 6 的盐酸盐溶解在水 (2 mL) 和乙腈 (2 mL) 中, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 到中性。混合物经过高效液相色谱法分离 (中性, 碳酸氢铵体系) 得到化合物 6。

实施例 7



合成路线:



第一步

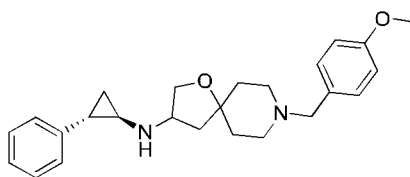
参照实施例6第一步得到化合物7-2。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 517, 实测值517。

第二步

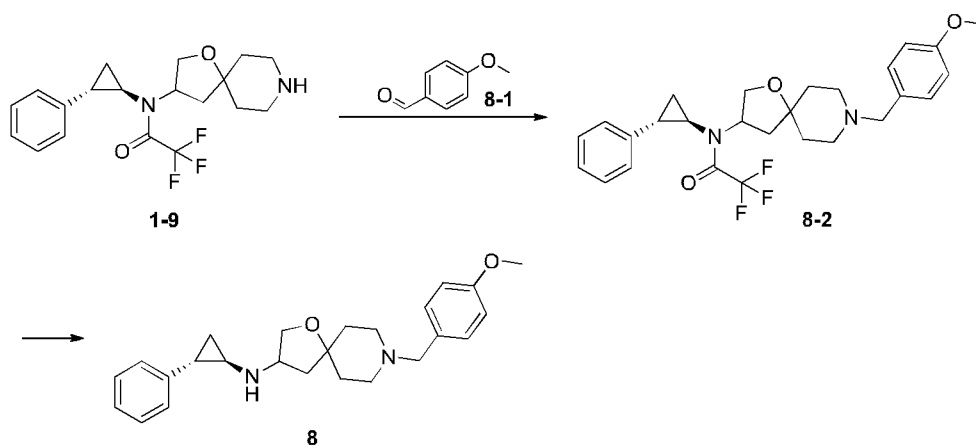
参照实施例6第二步得到化合物7的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.25-8.23 (m, 1H), 7.74-7.65 (m,

3H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.23-4.21 (m, 3H), 3.52-3.37 (m, 4H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 4H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 407, 实测值407。

实施例 8



合成路线:



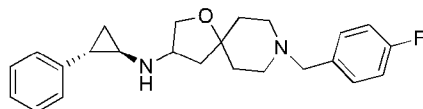
第一步

参照实施例6第一步得到化合物8-2。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 489, 实测值489。

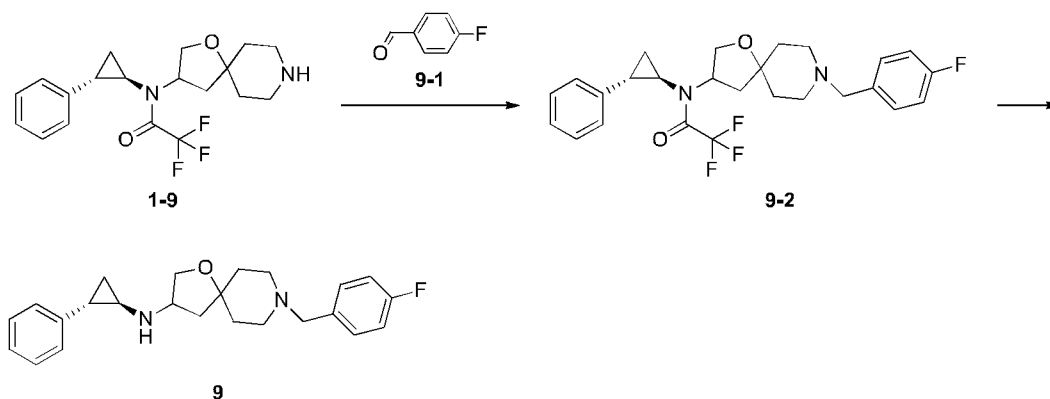
第二步

参照实施例6第二步得到化合物8的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.50 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 7.03 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.21-4.19 (m, 1H), 4.16-4.15 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 2H), 3.03-3.02 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 4H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 393, 实测值393。

实施例 9



合成路线:



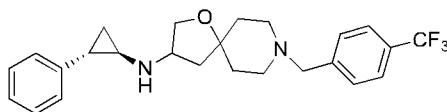
第一步

将化合物 9-1 (50.5 mg, 0.407 mmol) 和化合物 1-9 (100 mg, 0.271 mmol) 溶于无水二氯甲烷中 (6 mL), 加入冰醋酸 (48.9 mg, 0.814 mmol)。反应液在 0-30℃ 下搅拌 12 小时, 加入醋酸硼氢化钠 (172 mg, 0.814 mmol), 反应液在 30℃ 下继续搅拌 1 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠 (20 mL), 用二氯甲烷萃取 (10 mL x 3), 合并有机相, 有机相依次用水 (10 mL x 1) 和饱和食盐水 (10 mL x 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩, 粗产物经过薄层层析法分离 (3:1 石油醚/乙酸乙酯, Rf=0.86) 得到化合物 9-2。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 477, 实测值 477。

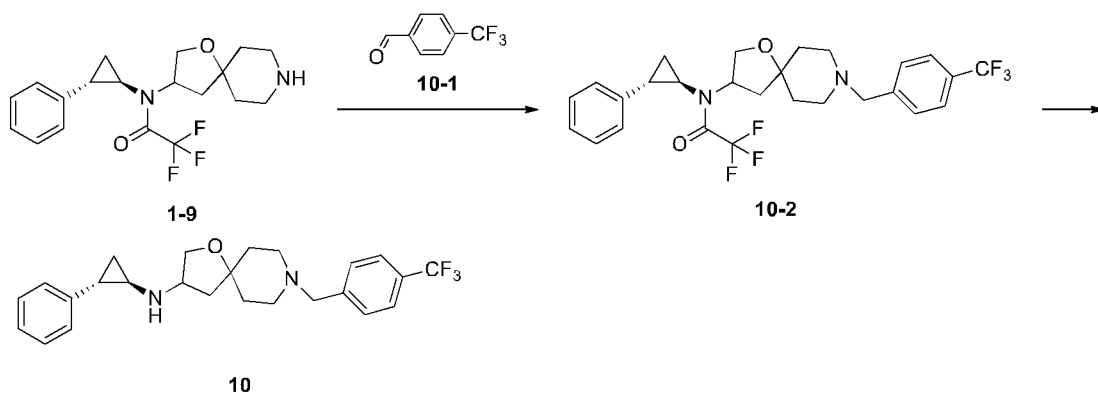
第二步

将化合物 9-2 (40.0 mg, 83.9 μmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL), 乙醇 (1 mL) 和水 (1 mL) 中, 向反应液中加入氢氧化钠 (10.0 mg, 0.252 mmol)。反应液在 60℃ 下搅拌反应 2.5 小时, 减压浓缩除去溶剂, 残渣用水稀释, 并用盐酸水溶液 (1mol/L) 调节 pH 到 4 左右。用高效液相色谱法 (酸性, 盐酸体系) 制备得到化合物 9 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.66-7.63 (dd, J=7.7, 5.5, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 4.22-4.15 (m, 3H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.63-2.62 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 4H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.43-1.42 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 381, 实测值 381。

实施例 10



合成路线:



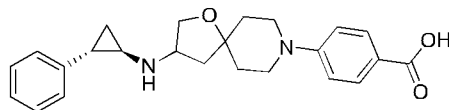
第一步

将化合物**10-1** (70.9 mg, 0.407 mmol) 和化合物**1-9** (100 mg, 0.271 mmol) 溶于无二氯甲烷 (2 mL) 中, 向反应液中加入冰醋酸 (48.9 mg, 0.814 mmol)。反应液在30℃下搅拌12小时, 加入醋酸硼氢化钠 (173 mg, 0.814 mmol), 反应液在30℃下继续搅拌1小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠 (20 mL), 用二氯甲烷萃取 (10 mL x 3), 合并有机相, 有机相用水 (10 mL x 1) 和饱和食盐水 (10 mL x 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩, 粗产物经过薄层层析法分离 (3:1 石油醚/乙酸乙酯, $R_f=0.86$) 得到化合物**10-2**。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 527, 实测值527。

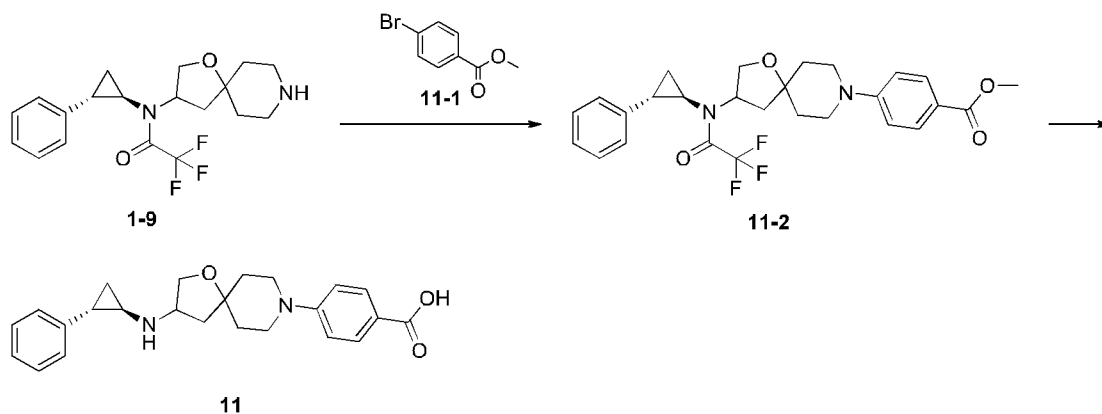
第二步

将化合物 **10-2** (40.0 mg, 76.0 μmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL), 乙醇 (1 mL) 和水 (1 mL) 中, 向反应液中加入氢氧化钠 (9.12 mg, 0.228 mmol)。反应液在 60℃下搅拌反应 2.5 小时, 减压浓缩除去溶剂, 残渣用水稀释, 并用盐酸水溶液 (1mol/L) 调节 pH 到 4 左右。用高效液相色谱法 (酸性, 盐酸体系) 制备得到化合物 **10** 的盐酸盐。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.84-7.80 (m, 4H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.23-4.12 (m, 3H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.04-3.02 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.20-2.04 (m, 4H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.47-1.41 (m, 1H)。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 431, 实测值 431。

实施 11



合成路线:



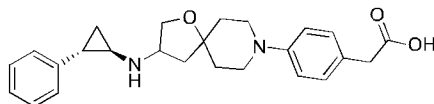
第一步

将化合物11-1 (87.6 mg, 0.407 mmol) 和化合物1-9 (100 mg, 0.271 mmol) 溶于无二氧六环 (5 mL) 中, 向反应液中加入4,5-双(二叔丁基膦)-9,9-二甲氧杂蒽 (31.4 mg, 54.3 μmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (24.9 mg, 27.1 μmol) 和碳酸铯 (177 mg, 0.543 mmol)。反应液在100 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌10小时。向反应液中加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 3), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩, 粗产物经过薄层层析法分离 (3:1 石油醚/乙酸乙酯, $R_f=0.40$) 得到化合11-2。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503, 实测值503。

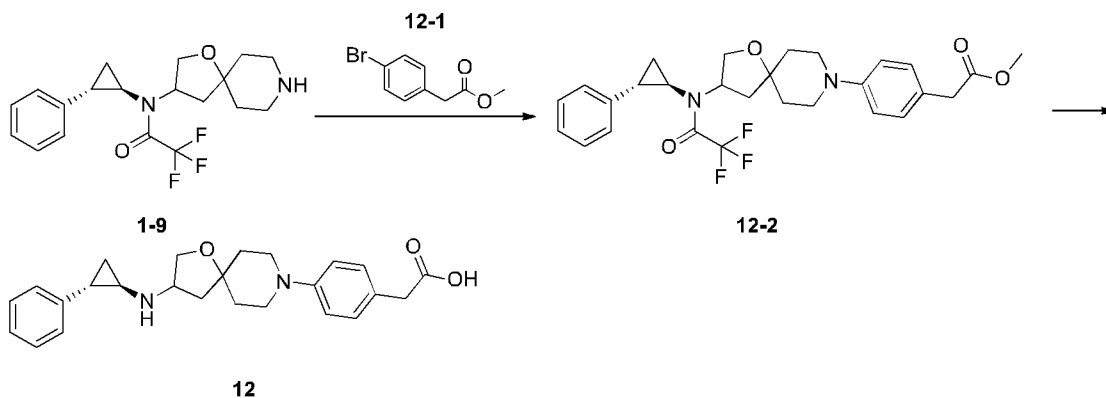
第二步

将化合物 11-2 (35.0 mg, 55.5 μmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL), 乙醇 (1 mL) 和水 (1 mL) 中, 向反应液中加氢氧化钠 (6.66 mg, 0.166 mmol)。反应液在 60 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 3 小时, 减压浓缩除去溶剂, 残渣用水稀释, 并用盐酸水溶液 (1mol/L) 调节 pH 到 4 左右。用高效液相色谱法 (酸性, 盐酸体系) 制备得到化合物 11 的盐酸盐。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.15-8.13 (d, $J=8.8$, 2H), 7.64-7.61 (d, $J=8.56$, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 4.25-4.18 (m, 3H), 3.81-3.62 (m, 4H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 4H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.49-1.45(m, 1H)。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393, 实测值 393。

实施例 12



合成路线:



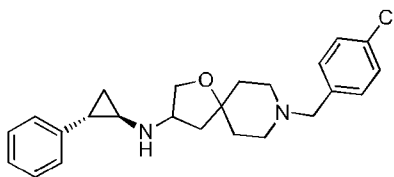
第一步

将化合物**12-1** (219 mg, 0.957 mmol) 和化合物**1-9** (235 mg, 0.638 mmol) 溶于无水二氧六环 (4 mL) 中, 在氮气保护下向反应液中加入碳酸铯 (520 mg, 1.59 mmol) 和甲烷磺酸(2-二环己基磷)-3,6-二甲氧基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钡(II) (57.8 mg, 63.8 μ mol)。反应液在100 $^{\circ}$ C下搅拌14小时。向反应液中加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩, 粗产物经过薄层层析法分离 (2:1 石油醚/乙酸乙酯, $R_f=0.50$) 得到化合物**12-2**。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 517, 实测值517。

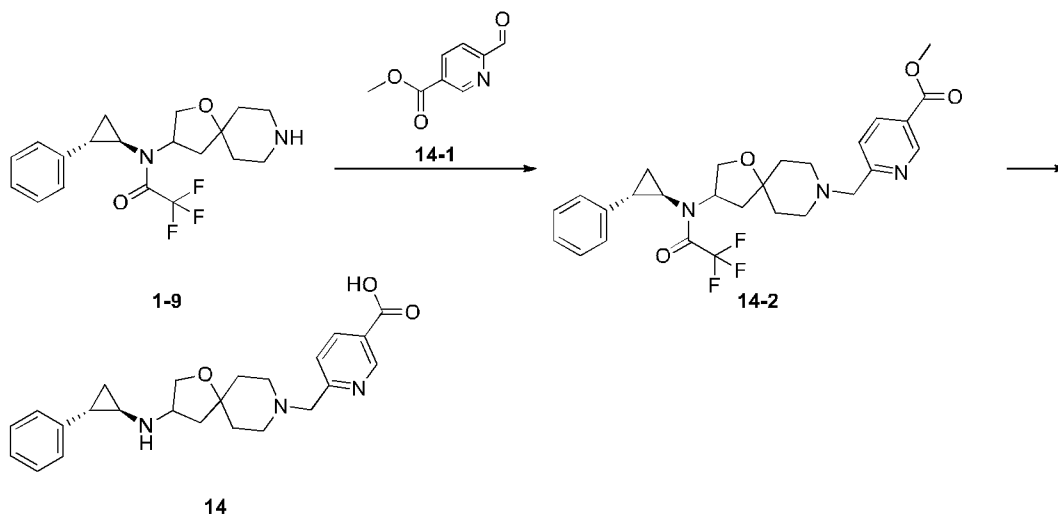
第二步

将化合物 **12-2** (140 mg, 0.271 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL), 乙醇 (1 mL) 和水 (1 mL) 中, 向反应液中加氢氧化钠 (32.5 mg, 0.813 mmol)。反应液在 60 $^{\circ}$ C下搅拌反应 3 小时, 减压浓缩除去溶剂, 残渣用水稀释, 并用盐酸水溶液 (1mol/L) 调节 pH 到 4 左右。用高效液相色谱法 (酸性, 盐酸体系) 制备得到化合物 **12** 的盐酸盐。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.76-7.73 (d, $J=8.8$, 2H), 7.56-7.54 (d, $J=8.31$, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.58-2.46 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 4H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.48-1.42 (m, 1H)。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 407, 实测值 407。

实施例 13



合成路线:



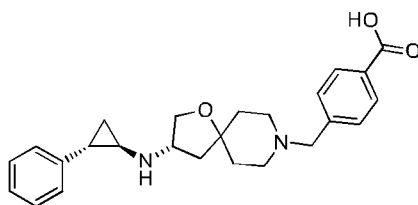
第一步

将化合物 **1-9** (200 mg, 0.543 mmol) 和化合物 **14-1** (134 mg, 0.814 mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (5mL) 中, 加入醋酸 (97.8 mg, 1.63 mmol), 30°C 条件下反应 12 小时, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (345 mg, 1.63 mmol), 30°C 条件下反应 1 小时。反应液先用二氯甲烷 (10 mL) 稀释, 再以饱和碳酸氢钠 (15 mL x 1), 水 (15 mL x 1) 和饱和食盐水 (15 mL x 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩。粗产物经过薄层层析法分离 (1:2 石油醚/乙酸乙酯, $R_f=0.25$) 得到化合物 **14-2**。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 518, 实测值 518。

第二步

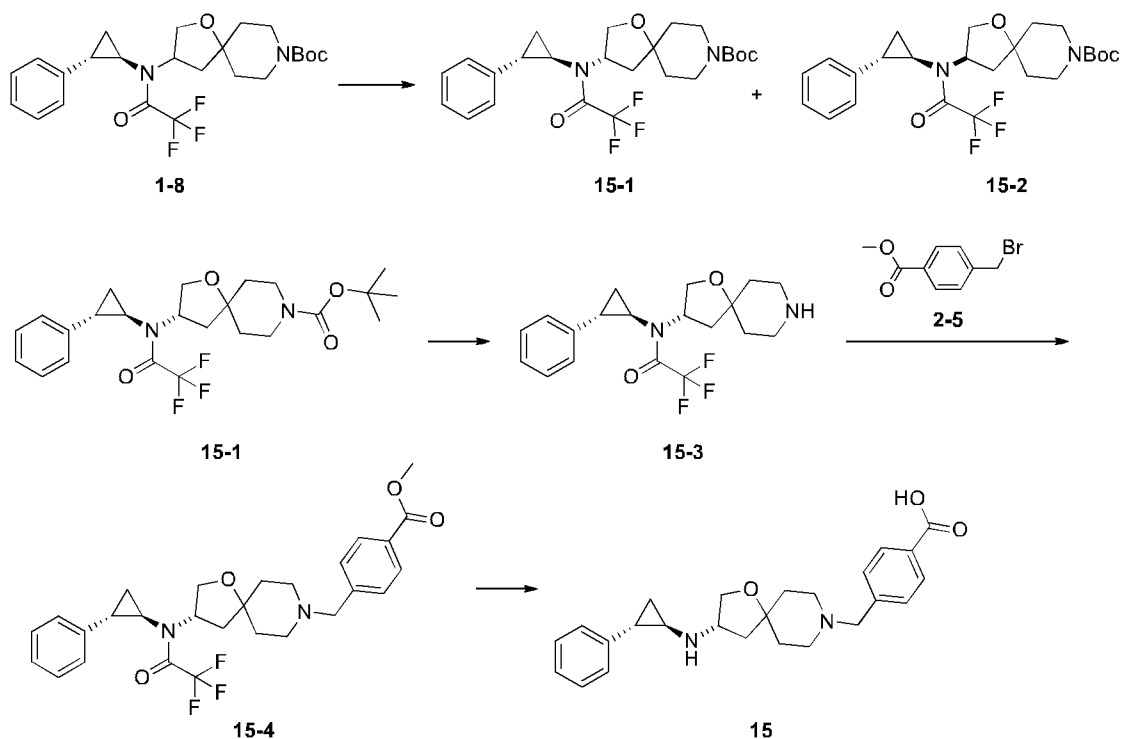
将化合物 **14-2** (109 mg, 0.210 mmol) 溶解在四氢呋喃 (2 mL)、乙醇 (2 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液中, 加入氢氧化钠 (25.3 mg, 0.632 mmol)。50°C 条件下反应 2 小时。减压浓缩除去有机相, 剩余物用水 (10 mL) 溶解, 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 4, 经过高效液相色谱法分离 (酸性, 盐酸体系) 得到化合物 **14** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 9.07 (s, 1H), 8.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.29-7.10 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 4.19-4.07 (m, 3H), 3.38-3.28 (m, 4H), 2.89-2.88 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.15-1.86 (m, 5H), 1.36-1.48 (m, 2H)。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 408, 实测值 408。

实施例 15



合成路线:

28



第一步

化合物 **1-8** 经超临界流体萃取法 [柱: Chiralpak AD 250×25mm I.D., 10 μm; 流动相: A: 二氧化碳 B: 甲醇 (0.1% 氨水); 等度: B 30%; 流量: 60 g/min; 柱压: 100 bar] 分离得到化合物 **15-1** (保留时间=0.991 min) 和化合物 **15-2** (保留时间=1.248 min)。化合物 **15-1**, MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 469, 实测值 469; 化合物 **15-2**, MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 469, 实测值 469。

第二步

将化合物 **15-1** (300 mg, 0.640 mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (3 mL) 中, 冰水浴冷却至 0°C, 在冰水浴条件下加入三氟乙酸 (1.54 g, 13.5 mmol, 1.0 mL), 升温至室温搅拌反应 2 小时, 减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 **15-3**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 369, 实测值 369。

第三步

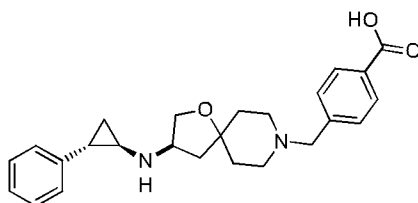
将化合物 **15-3** (200 mg, 0.543 mmol) 和三乙胺 (164 mg, 1.63 mmol) 溶解在乙腈 (10 mL) 中, 加入化合物 **2-5** (186 mg, 0.814 mmol), 反应液在 50°C 条件下反应 12 小时。减压浓缩除去溶剂, 产物先用二氯甲烷 (30 mL x 1) 溶解, 再依次以稀盐酸 (1 mol/L, 10 mL x 2) 和食盐水 (10 mL x 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩。产物经过薄层层析法分离 (1:1 石油醚/乙酸乙酯, R_f=0.55) 得到化合物 **15-4**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.99-7.96 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 2H), 3.92-3.91 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.43-2.35(m, 5H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 3H), 1.64-1.58 (m, 6H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 517, 实测值 517。

第四步

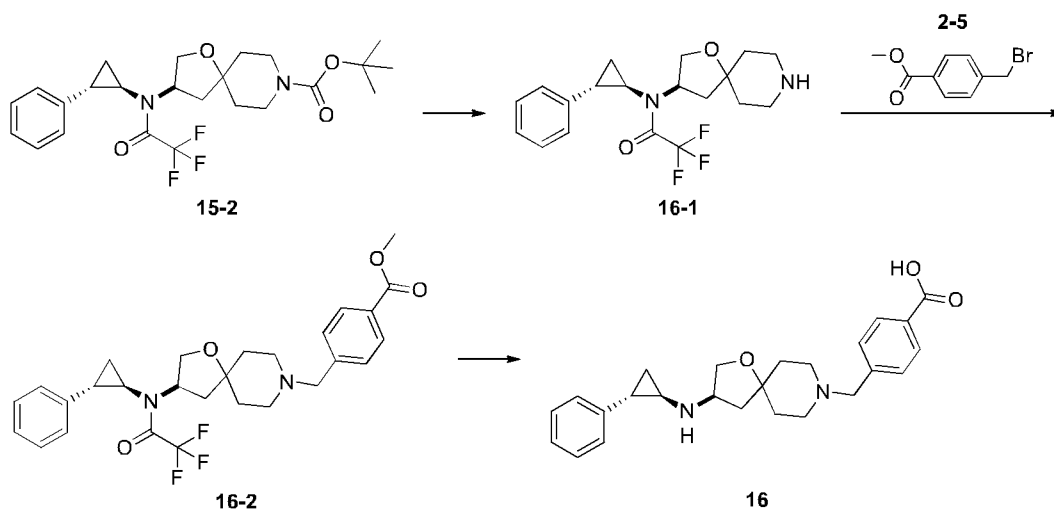
参照实施例 14 第二步得到化合物 **15** 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ ppm 8.04-8.00 (m, 2H),

7.55-7.53 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 3H), 4.07-4.06 (m, 2H), 3.51-3.33 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.49-2.34 (s, 2H), 2.03-1.95 (m, 4H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.47-1.37 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 407, 实测值 407。

实施例 16



合成路线:



第一步

参照实施例 15 第二步得到化合物 16-1。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 369, 实测值 369。

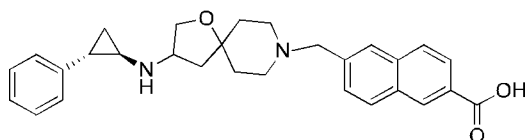
第二步

参照实施例 15 第三步得到化合物 16-2。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 517, 实测值 517。

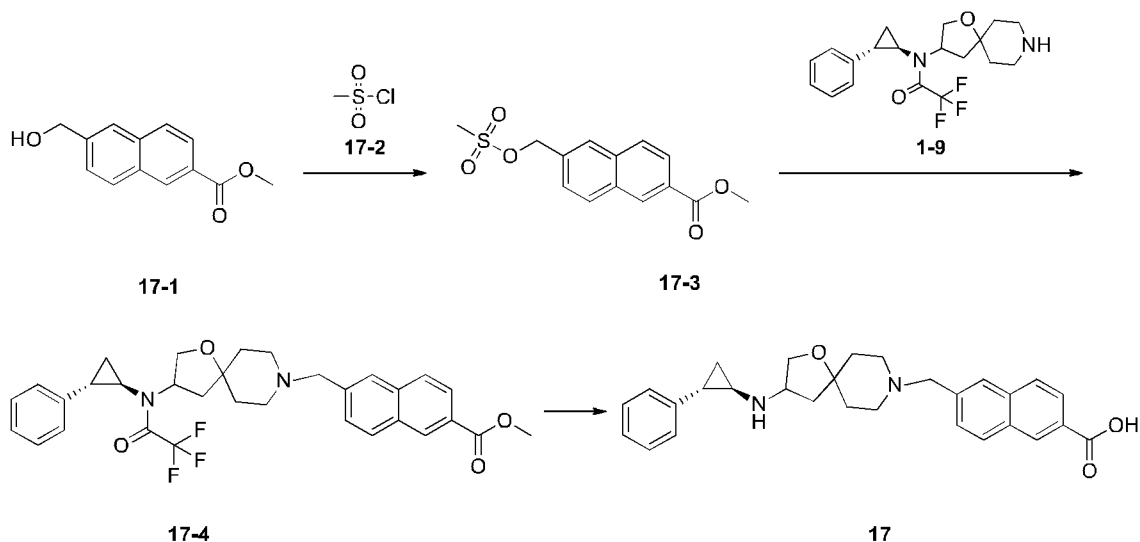
第三步

参照实施例 14 第二步得到化合物 16 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 8.04-8.02 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.19 - 4.03 (m, 3H), 3.49-3.33 (m, 2H), 3.22-3.04(m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 4H), 1.77- 1.70 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 407, 实测值 407。

实施例 17



合成路线:



第一步

将化合物 **17-1** (100 mg, 0.462 mmol) 和三乙胺 (140 mg, 1.39 mmol) 溶解在二氯甲烷 (5 mL) 中, 冰水浴冷却至 0°C, 氮气下逐滴加入化合物 **17-2** (106 mg, 0.925 mmol), 20°C 条件下反应 12 小时, 反应液中加入饱和碳酸氢钠 (10 mL) 淬灭, 有机相用饱和食盐水 (10 mL x 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩, 粗产物经过薄层层析法分离 (1:1 石油醚/乙酸乙酯, Rf=0.53) 得到化合物 **17-3**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.97- 7.95 (m, 1H), 7.88-7.86 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。

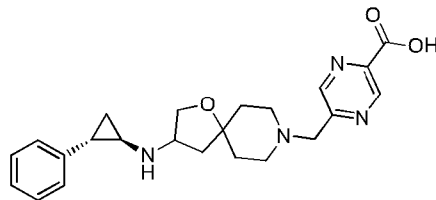
第二步

参照实施例 **15** 第三步得到化合物 **17-4**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 567, [M+Na]⁺589, 实测值 567, 589。

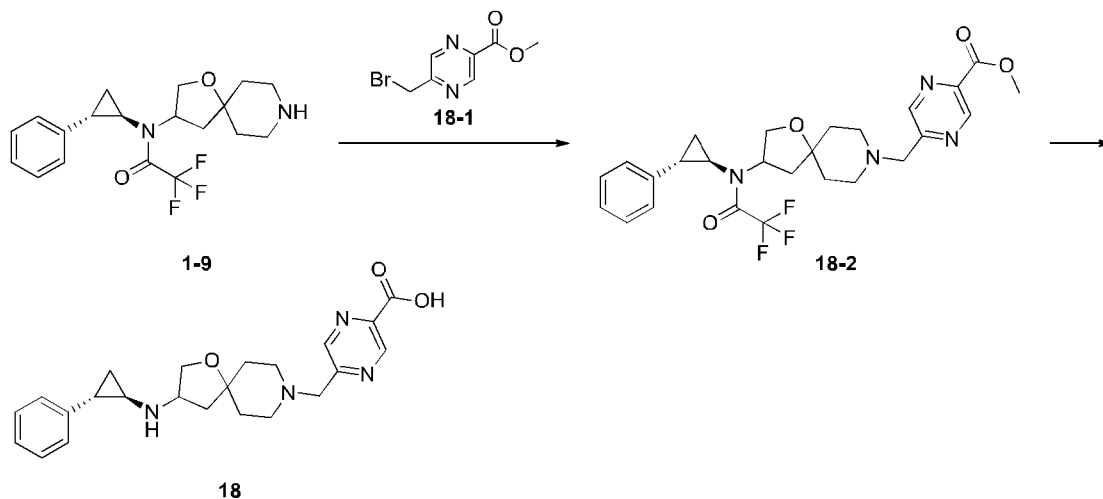
第三步

参照实施例 **14** 第二步得到化合物 **17** 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.20-8.16 (m, 3H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.77- 7.74 (m, 1H), 7.37- 7.27 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.23-4.11 (m, 3H), 3.52-3.36 (m, 4H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 4H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.60-1.58 (m, 1H), 1.48-1.43 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 457, 实测值 457。

实施例 18



合成路线:



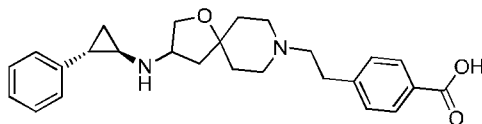
第一步

参照实施例 15 第三步得到化合物 18-2。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 519, [M+Na]⁺ 541, 实测值 519, 541。

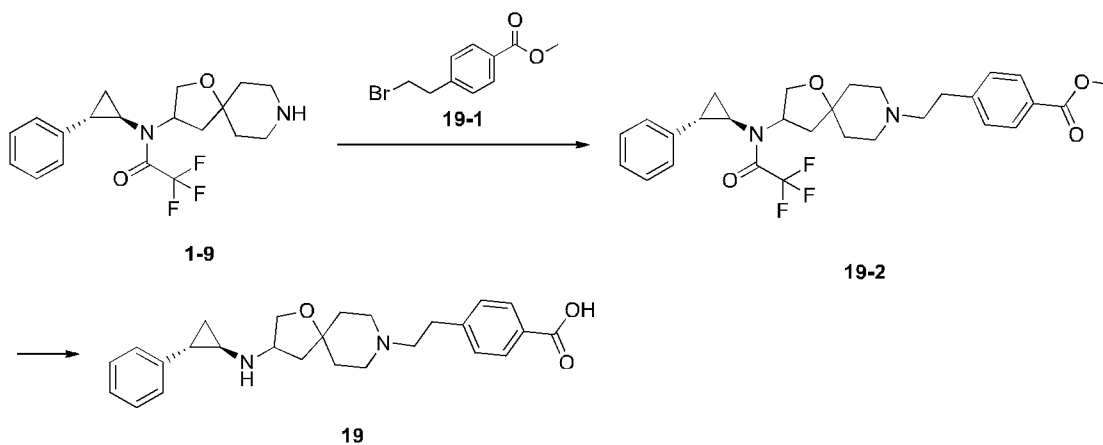
第二步

参照实施例 14 第二步得到化合物 18 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.36 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.25-4.12 (m, 3H), 3.69-3.55 (m, 2H), 3.49-3.36 (m, 2H), 3.04-3.02 (m, 1H), 2.59-2.43 (m, 2H), 2.27-2.07 (m, 4H), 2.01-1.95(m, 1H), 1.61-1.59(m, 1H), 1.47-1.41 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 409, 实测值 409。

实施例 19



合成路线:



第一步

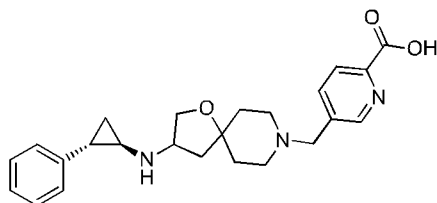
参照实施例 15 第三步得到化合物 19-2。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 531, 实测值 531。

第二步

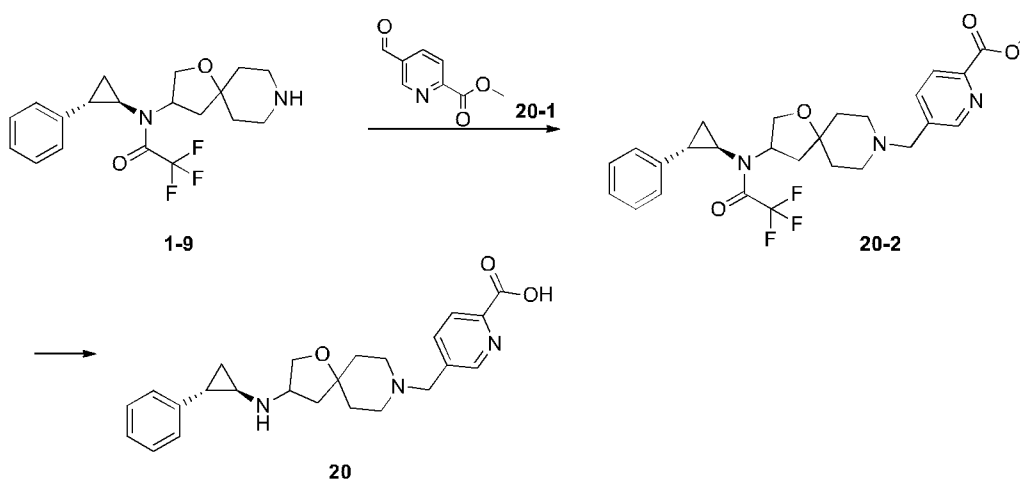
参照实施例 14 第二步得到化合物 19 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.04-8.00 (m, 2H), 7.46-7.44

(m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 4.27-4.11 (m, 3H), 3.64- 3.56 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.60-2.44 (m, 2H), 2.24-2.06 (m, 4H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.62- 1.57 (m, 1H), 1.46 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 421, 实测值 421。

实施例 20



合成路线:



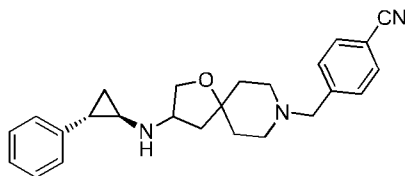
第一步

参照实施例6第一步得到化合物**20-2**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 518, 实测值518。

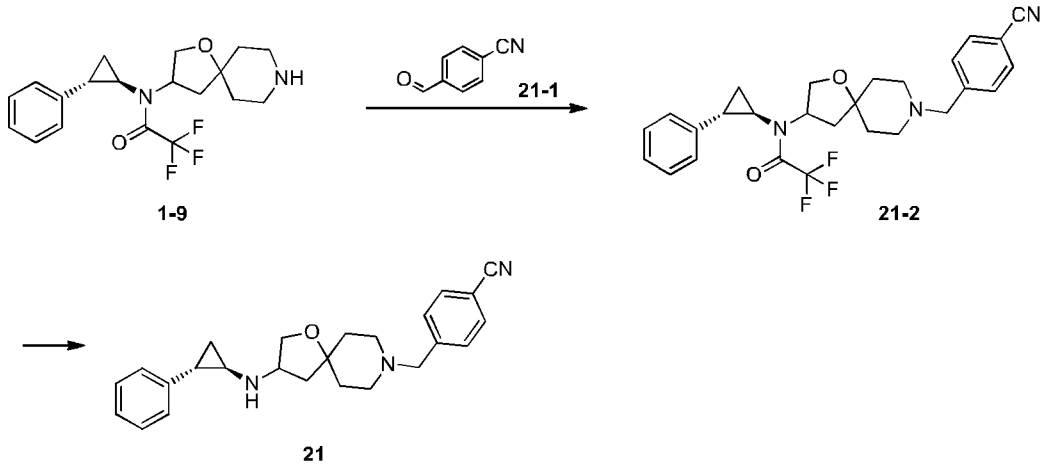
第二步

参照实施例6第二步得到化合物**20**的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.48-9.32 (m, 1H), 8.75-8.55 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 4.70 (brs, 2H), 4.25-4.18 (m, 3H), 3.42-3.37 (m, 4H), 3.05-3.03 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.45-2.43 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 4H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 408, 实测值408。

实施例 21



合成路线:

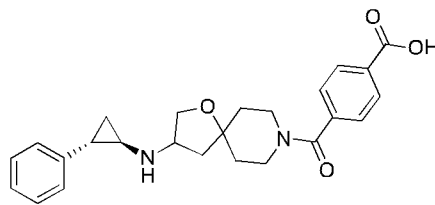


参照实施例6第一步得到化合物**21-2**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 484, 实测值484。

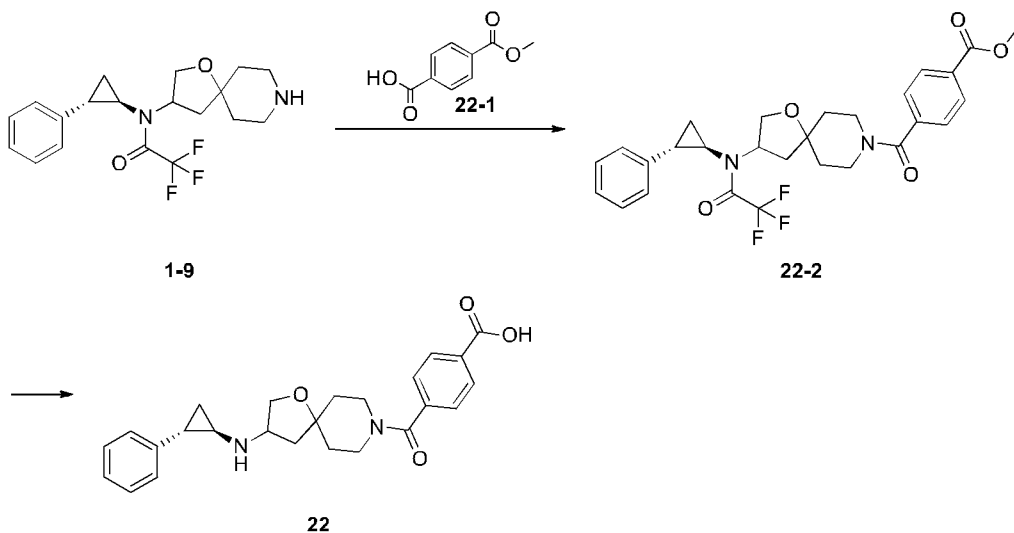
第二步

参照实施例6第二步得到化合物**21**的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.89-7.87 (m, 2H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.22-4.19 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 2H), 3.50-3.33 (m, 3H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 3H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.63-1.61 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 388, 实测值388。

实施例 22



合成路线:



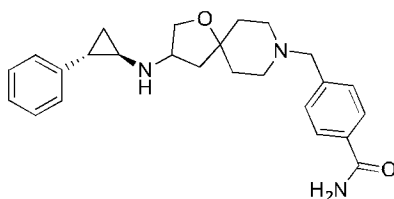
第一步

将化合物**22-1** (102 mg, 0.567 mmol), *O*-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷盐 (294 mg, 0.773 mmol) 和*N,N*-二异丙基乙胺 (133 mg, 1.03 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 反应液在27°C下搅拌0.5小时, 之后向反应液中加入化合物**1-9** (190 mg, 0.515 mmol), 新的反应液在27°C下继续搅拌10小时, 将其用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 依次用水 (50 mL x 3) 及饱和食盐水 (50 mL x 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩, 粗产物经过薄层层析法分离 (1:2 石油醚/乙酸乙酯, Rf=0.6) 得到化合物**22-2**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 531, 实测值531。

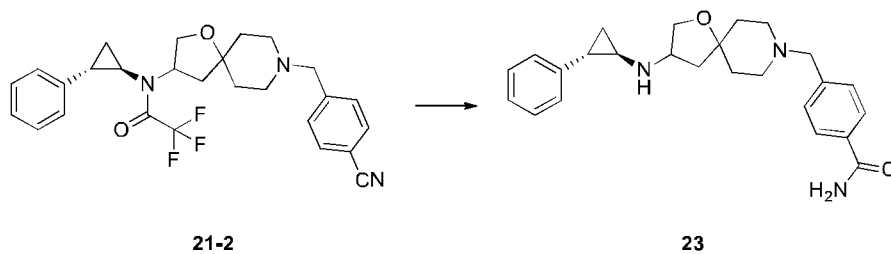
第二步

参照实施例6第二步得到化合物**22**的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.12 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 2H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.47-3.44 (m, 3H), 3.03-3.02 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 421, 实测值421。

实施例 23



合成路线:

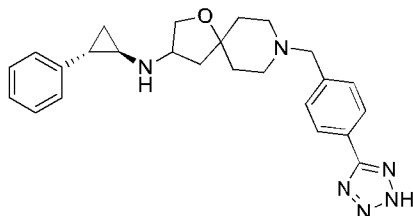


第一步

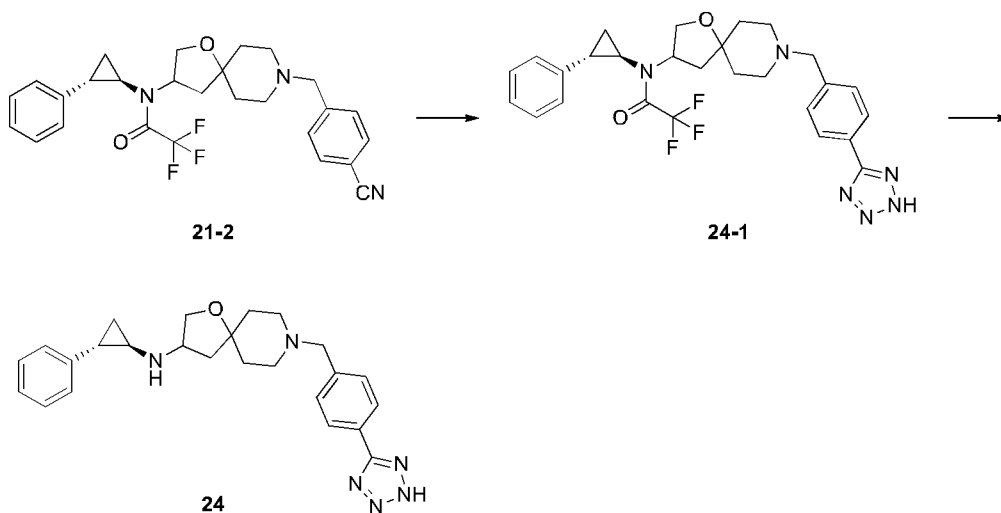
将化合物 **21-2** (100 mg, 0.207 mmol) 溶于二甲亚砜 (2 mL) 中, 在 25°C氮气保护下加入无水碳酸钾 (85.8 mg, 0.620 mmol) 和过氧化氢 (30% 水溶液, 70.3 mg, 0.620 mmol) 至反应液并搅拌 12 小时。向反应液中加入饱和硫代硫酸钠溶液 (10 mL) 将反应淬灭, 并用水 (10 mL) 将其稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL x 3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (15 mL x 2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 其粗产物经过高效液相色谱 (酸性, 盐酸体系) 分离纯化得到化合物 **23** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 7.68 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.22-4.08 (m, 3H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.44-2.22 (m, 1H), 2.20-2.01 (m, 4H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺

406, 实测值 406。

实施例 24



合成路线:



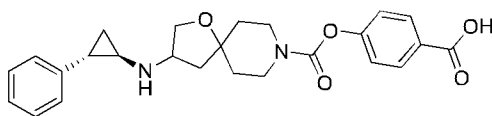
第一步

将化合物 **21-2** (90.0 mg, 0.160 mmol) 溶于二氧六环 (3 mL) 中, 向反应液中加入三甲基硅基叠氮 (73.7 mg, 0.640 mmol) 和氧化二丁基锡 (12.0 mg, 48.0 μ mol) 反应液在 120 $^{\circ}$ C 搅拌 12 小时。室温下加水 (10 mL), 再用乙酸乙酯 (10 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (20 mL x 1) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品化合物 **24-1**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 527, 实测值 527。

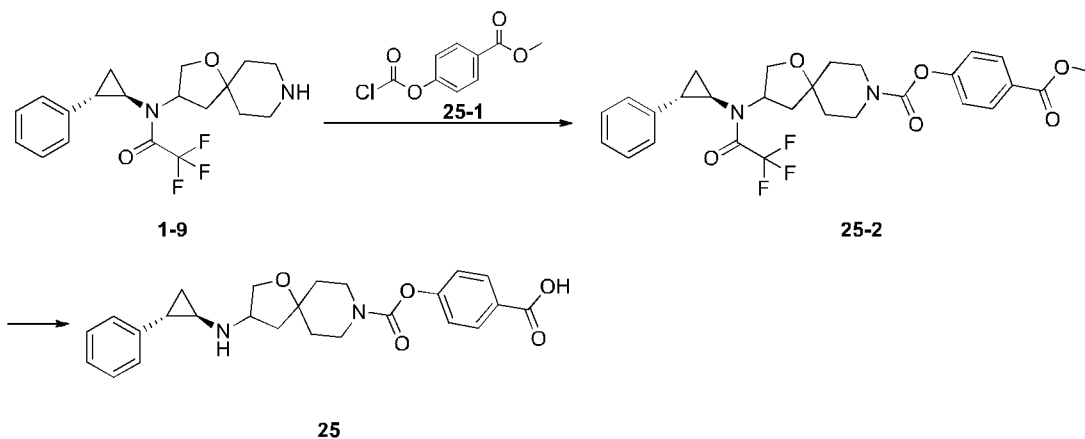
第二步

将化合物 **24-1** (101 mg, 0.172 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 和无水乙醇 (2 mL), 将氢氧化钠 (20.6 mg, 0.515 mmol) 溶于水 (2 mL) 后滴加至溶液中, 在 50 $^{\circ}$ C 下搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩去除溶剂, 加水 (5 mL) 稀释后用盐酸 (1 mol/L) 调 pH 值到 4 后减压浓缩, 其粗产物经过高效液相色谱 (酸性, 盐酸体系) 分离纯化得到化合物 **24** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.19-8.17 (m, 2H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.32-7.17 (m, 5H), 4.40 (s, 2H), 4.20-4.11 (m, 3H), 3.49-3.40 (m, 4H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.68-2.47 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 1H), 2.20-1.99 (m, 4H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.67-1.50 (m, 1H), 1.48-1.33 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 431, 实测值 431。

实施例 25



合成路线:



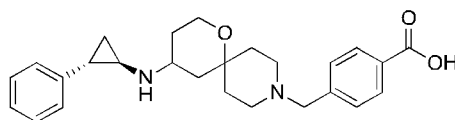
第一步

将化合物**1-9** (150 mg, 0.407 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 将化合物**25-1** (96.1 mg, 0.448 mol) 和三乙胺 (124 mg, 1.22 mmol) 加入至反应液, 将体系升至50℃搅拌反应12小时。减压浓缩除去溶剂后粗产物经过薄层层析法 (2:1 石油醚/乙酸乙酯, $R_f=0.4$) 分离纯化得到化合物**25-2**。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 547, 实测值547。

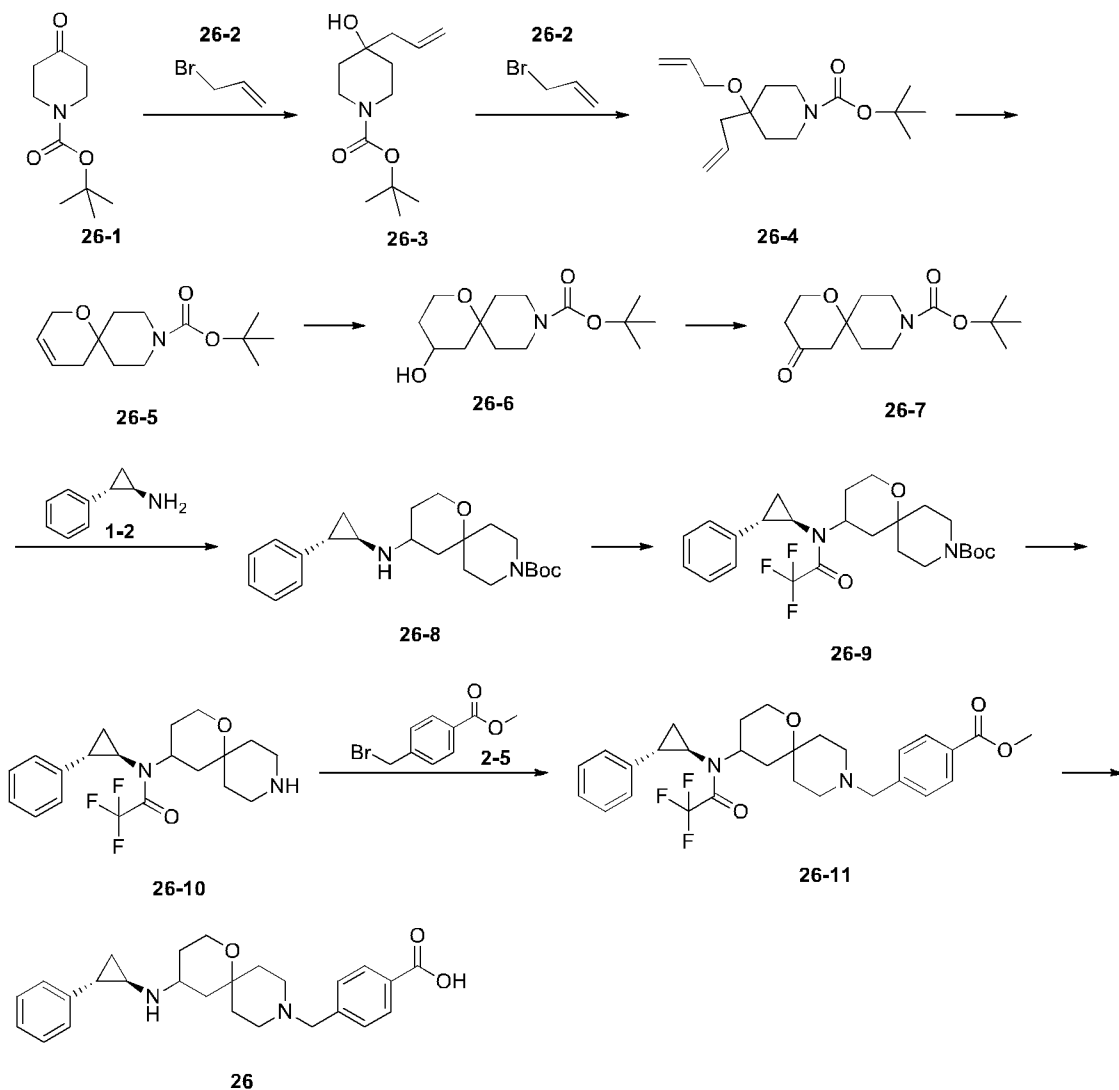
第二步

将化合物 **25-2** (191 mg, 0.342 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 和无水乙醇 (2 mL), 将氢氧化钠 (68.4 mg, 1.71 mmol) 溶于水 (2 mL) 后滴加至溶液中, 在 50℃下搅拌 2 小时。将反应液用盐酸 (1 mol/L) 调 pH 值到 5 后减压浓缩, 其粗产物经过高效液相色谱 (酸性, 盐酸体系) 分离纯化得到化合物 **25** 的盐酸盐。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07-8.03 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 5H), 4.21-4.06 (m, 3H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 1H), 3.53-3.36 (m, 2H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.03-1.79 (m, 4H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 1H)。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 437, 实测值 437。

实施例 26



合成路线:



第一步

将化合物**26-1** (50.0 g, 0.251 mol) 溶于无水四氢呋喃 (150 mL) 和水 (150 mL) 中, 0℃下向反应液中加入氯化铵 (49.9 g, 0.934 mol) 和锌粉 (49.2 g, 0.753 mol)。再在0℃下缓慢滴加化合物**26-2** (91.1 g, 0.753 mol)。反应液在20℃下搅拌12小时。过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩, 粗产物经过柱层析法分离 (3:1 石油醚/乙酸乙酯, Rf=0.47) 得到化合物**26-3**。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 5.88-5.80 (m, 1H), 5.18-5.10 (m, 2H), 3.95-3.64 (m, 2H), 3.28-3.02 (m, 2H), 2.23-2.21 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 4H), 1.45-1.44 (m, 9H)。

第二步

将化合物 **26-3** (2.00 g, 8.29 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 0℃下在氮气保护下向反应液中加入钠氢 (60%, 0.994 mg, 24.9 mmol), 再在氮气保护下向反应液中加入化合物 **26-2** (3.01 g, 24.9 mmol)。反应液在 25℃下搅拌 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵 (200 mL), 用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩, 粗产物经过柱层析法分离 (10: 1 石油醚/乙酸乙酯, Rf=0.60) 得到化合物 **26-4**。

第三步

将化合物**26-4** (2.15 g, 7.64 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 向反应液中加入 (1,3-二甲基咪唑烷-2-基亚基)(2-异丙氧基亚苄基)钨氯化钨(VI) (0.479 g, 0.764 mmol)。反应液在25℃下搅拌反应3小时。加水 (100 mL) 进行淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3), 合并有机相, 用饱和食盐水 (100mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗产物经过柱层析法分离 (10:1 石油醚/乙酸乙酯, Rf=0.51) 得到化合物**26-5**。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 5.68-5.61 (m, 2H), 4.04-4.03 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.62-1.61 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.37-1.36 (m, 1H)。

第四步

将化合物 **26-5** (1.87 g, 7.38 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 0℃下在氮气保护下向反应液中加入硼烷四氢呋喃 (1M, 22.1 mL)。反应液在30℃下搅拌反应7小时。0℃下向反应液中加入氢氧化钠 (3.54 g, 88.6 mmol), 水 (10 mL) 和双氧水 (27.1 g, 0.295 mol)。反应液在30℃下搅拌反应1小时。反应液用水 (100 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3), 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL x 1) 洗。无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗产物经过柱层析法分离 (2:1 石油醚/乙酸乙酯, Rf=0.20) 得到化合物 **26-6**。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 3.79-3.65 (m, 4H), 3.15-2.94 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 3H), 1.67-1.53 (m, 6H), 1.38 (s, 9H)。

第五步

将化合物 **26-6** (1.65 g, 6.08 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (20 mL) 中, 0℃下在氮气保护下向反应液中加入重铬酸吡啶鎓盐 (4.58 g, 12.2 mmol)。反应液在30℃下搅拌反应12小时。过滤, 滤液用二氯甲烷萃取 (80 mL x 1), 合并有机相, 并用盐酸 (1 mol/L, 50 mL), 饱和氯化钠 (100 mL x 1) 洗。无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗产物经过柱层析法分离 (2:1 石油醚/乙酸乙酯, Rf=0.59) 得到化合物 **26-7**。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 4.03-4.00 (m, 2H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.53-2.48 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 4H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.48-1.47 (m, 9H)。MS-ESI 计算值[M-Boc+H]⁺ 170, [M-56+H]⁺ 214, 实测值 170, 214。

第六步

将化合物 **26-7** (240 mg, 0.891 mmol) 和化合物 **1-2** (142 mg, 1.07 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 将冰醋酸 (53.5 mg, 0.891 mol) 加入至反应液, 在25℃下搅拌反应10小时, 然后向反应液中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (378 mg, 1.78 mmol) 再继续反应2小时。在25℃下向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (20 mL x 3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (30 mL x 1) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂后粗产物经过薄层层析法 (1:1 石油醚/乙酸乙酯, Rf=0.3) 分离纯化得到化合物 **26-8**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 387, 实测值 387。

第七步

将化合物**26-8** (1.05 g, 2.72 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三氟乙酸酐 (856 mg, 4.07 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (527 mg, 4.07 mmol) 并在25℃搅拌12小时。向反应液中加入二氯甲烷 (50 mL), 将反应液稀释, 有机相分别用盐酸 (1 mol/L 30 mL x 1) 和饱和氯化钠溶液 (30.0 mL x 1) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂后粗产物经过薄层层析法 (3:1 石油醚/乙酸乙酯, $R_f=0.5$) 分离纯化得到化合物**26-9**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.30 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.15-7.02 (m, 2H), 4.48-4.19 (m, 1H), 3.90-3.62 (m, 4H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.41-2.26 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 3H), 1.52-1.45 (m, 12H), 1.41-1.37 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺ 505, 实测值505。

第八步

将化合物**26-9** (160 mg, 0.305 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 在0℃下加入三氟乙酸 (104 mg, 0.914 mmol) 并在25℃搅拌1小时。反应液减压浓缩得到粗品化合物**26-10**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 383, 实测值383。

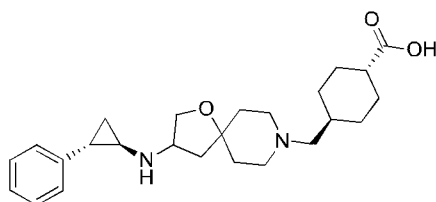
第九步

将化合物**26-10** (200 mg, 0.403 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 将三乙胺 (122 mg, 1.21 mmol) 加入至反应液, 在25℃下搅拌反应0.5小时, 然后将化合物**2-5** (102 mg, 0.443 mol) 加入至反应液, 将体系升至50℃搅拌反应12小时。减压浓缩除去溶剂后粗产物经过薄层层析法 (2:1 石油醚/乙酸乙酯, $R_f=0.5$) 分离纯化得到化合物**26-11**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 531, 实测值531。

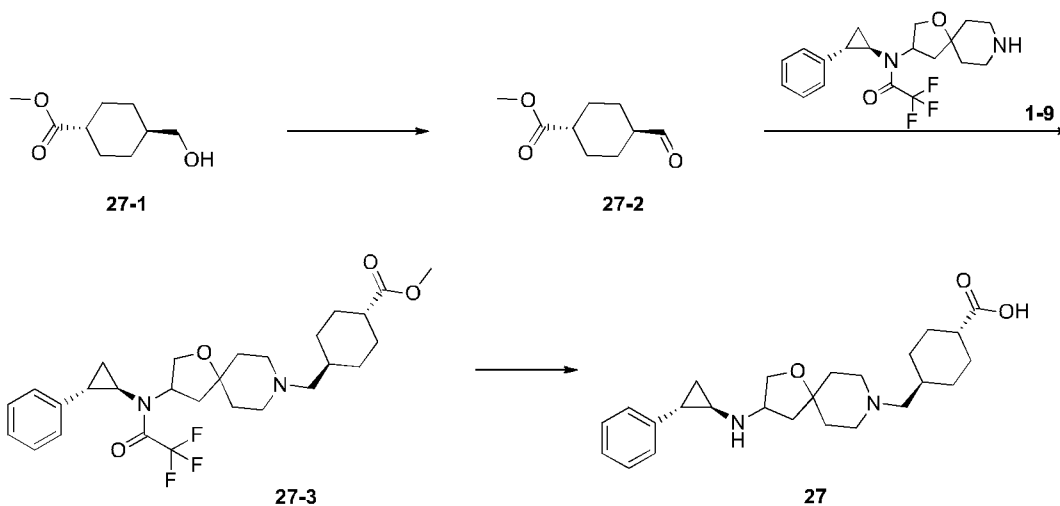
第十步

将化合物**26-11** (162 mg, 0.301 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 和无水乙醇 (2 mL), 将氢氧化钠 (36.1 mg, 0.902 mmol) 溶于水 (2 mL) 后滴加至溶液中, 在50℃下搅拌2小时。将反应液用盐酸 (1 mol/L) 调pH值到5后减压浓缩, 其粗产物经过高效液相色谱 (酸性, 盐酸体系) 分离纯化得到化合物**26**的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14-8.12 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.34-7.17 (m, 5H), 4.41 (s, 2H), 4.02-3.87 (m, 1H), 3.84-3.60 (m, 2H), 3.43-2.32 (m, 3H), 3.23-3.08 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 1H), 2.67-2.42 (m, 2H), 2.23-1.93 (m, 3H), 1.86-1.43 (m, 6H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 421, 实测值421。

实施例 27



合成路线:



第一步

将化合物**27-1** (200 mg, 1.16 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (6 mL) 中, 将其冷却至0°C后向溶液中加入戴斯-马丁过碘烷 (532 mg, 1.25 mmol), 反应液在29°C下搅拌3小时。反应液用饱和硫代硫酸钠 (30 mL) 淬灭后, 用乙酸乙酯 (30 mL x 2) 萃取, 合并有机相并用饱和氯化钠溶液 (50 mL x 1) 洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物**27-2**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.56 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 4H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 2H)。

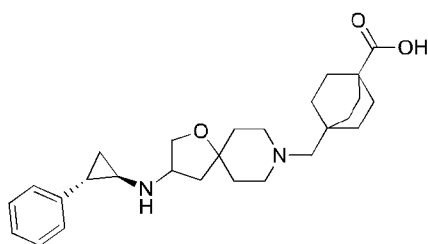
第二步

参照实施例6第一步得到化合物**27-3**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 523, 实测值523。

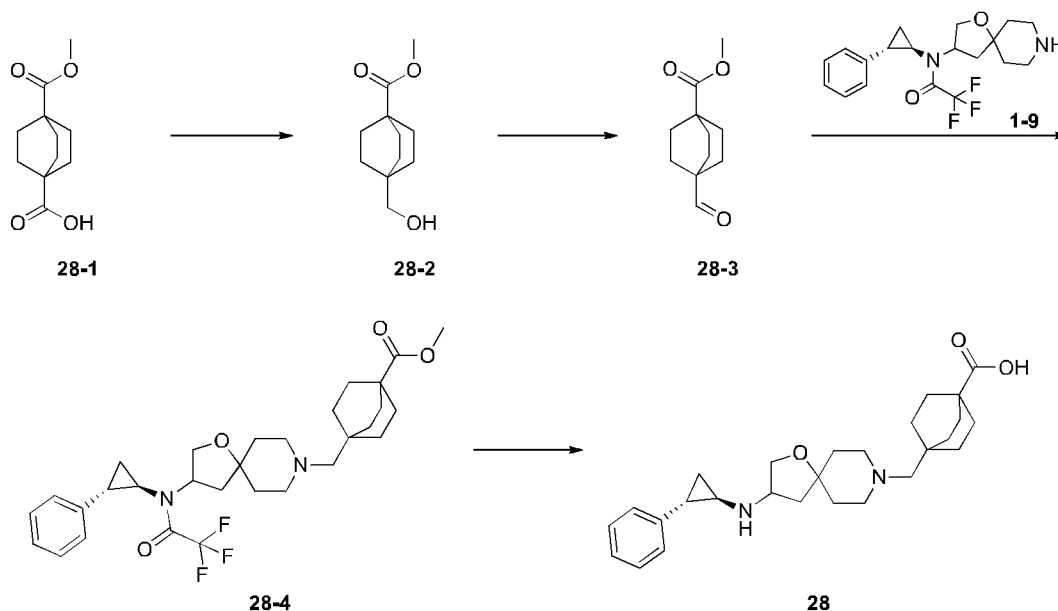
第三步

参照实施例6第二步得到化合物**27**的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.34-7.30 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 4.20-4.19 (m, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.53-3.38 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 3H), 2.92-2.90 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 5H), 1.84-1.75 (m, 4H), 1.49-1.46 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 3H), 1.06-0.97 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 413, 实测值413。

实施例 28



合成路线:



第一步

将化合物**28-1** (2.00 g, 9.42 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (50 mL) 中, 向其中加入*N,N'*-羰基二咪唑 (1.53 g, 9.42 mmol), 反应液在25°C下搅拌1小时。将其冷却至0°C后向其中加入硼氢化钠 (357 mg, 9.42 mmol), 反应液在25°C下继续搅拌1小时。反应液用饱和碳酸氢钠 (30 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经过柱层析法分离 (1:2 石油醚/乙酸乙酯, $R_f=0.68$)得到化合物**28-2**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.62 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 1.79-1.75 (m, 6H), 1.45-1.41 (m, 6H)。

第二步

参照实施例**27**第一步得到化合物**28-3**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.39 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.80-1.76 (m, 6H), 1.63-1.59 (m, 6H)。

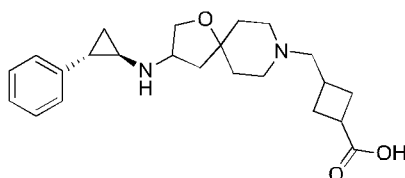
第三步

参照实施例**6**第一步得到化合物**28-4**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 549, 实测值549。

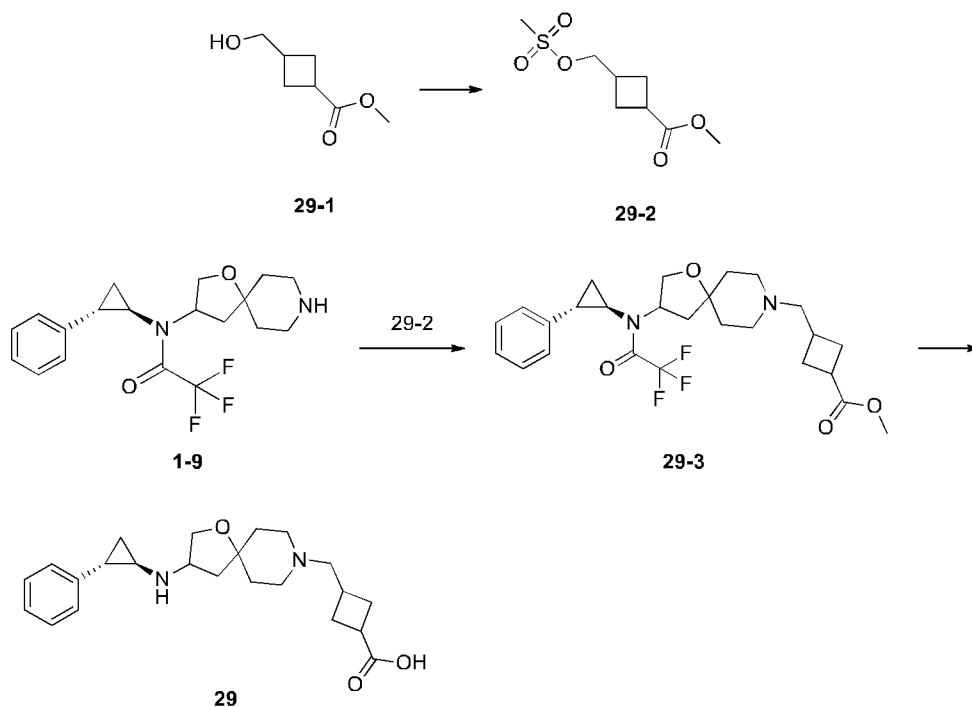
第四步

参照实施例**6**第二步得到化合物**28**的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 4.22-4.18 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 2H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.23-3.08 (m, 2H), 3.03-2.92 (m, 3H), 2.53-2.38 (m, 2H), 2.21-2.06 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 4H), 1.78-1.75 (m, 6H), 1.57-1.54 (m, 6H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 439, 实测值439。

实施例 29



合成路线:



第一步

将化合物 **29-1** (100 mg, 0.694 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 将其冷却至 0°C 向溶液中加入甲烷磺酰氯 (79.5 mg, 0.694 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (179 mg, 1.39 mmol), 在 25°C 氮气保护下搅拌反应 2 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL x 3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL x 1) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **29-2**。

第二步

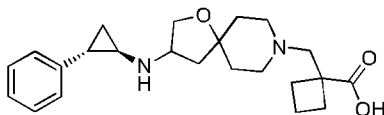
将化合物 **29-2** (70.0 mg, 0.315 mmol) 和化合物 **1-9** (105 mg, 0.286 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 将 *N,N*-二异丙基乙胺 (111 mg, 0.859 mmol) 和碘化钾 (9.51 mg, 57.3 μ mol) 加入至反应液, 将体系升至 50°C 搅拌反应 12 小时。向反应液中加入水 (20 mL) 将其稀释, 再用乙酸乙酯 (10 mL x 3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (15 mL x 1) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂后粗产物经过薄层层析法 (1:1 石油醚/乙酸乙酯, $R_f=0.2$) 分离纯化得到化合物 **29-3**。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 495, 实测值 495。

第三步

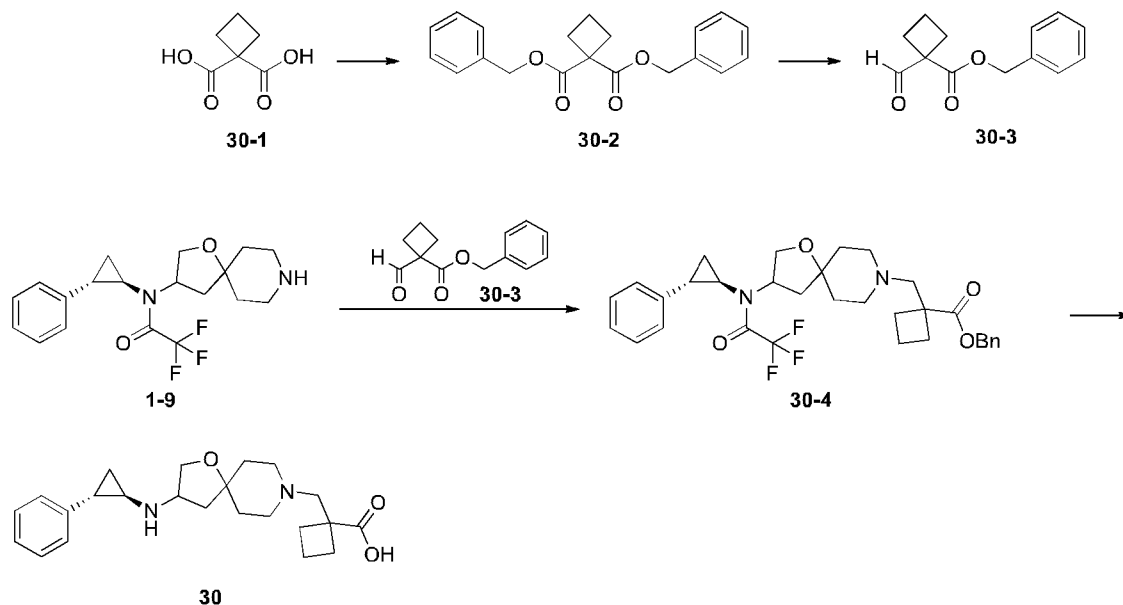
将化合物 **29-3** (71.0 mg, 0.123 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 和无水乙醇 (2 mL), 将氢氧化钠 (24.5 mg, 0.613 mmol) 溶于水 (2 mL) 后滴加至溶液中, 在 50°C 下搅拌 2 小时。将反应液用盐酸 (1 mol/L) 调 pH 值到 5 后减压浓缩, 其粗产物经过高效液相色谱 (酸性, 盐酸体系) 分离纯化得到化合物 **29** 的盐酸盐。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 7.41-7.37 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.20-4.09 (m, 2H), 3.55-3.33 (m, 2H), 3.28-2.96 (m, 6H), 2.90-2.68 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.50-2.42 (m,

3H), 2.22-1.99 (m, 6H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.59-1.44 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 385, 实测值 385。

实施例 30



合成路线:



第一步

将化合物 **30-1** (1.00 g, 6.94 mmol) 溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 在 0°C 下加入三乙胺 (2.81 g, 27.8 mmol), 并搅拌 15 分钟, 加入溴苄 (4.15 g, 24.3 mmol), 混合物在 0°C 搅拌反应 15 分钟后再升温到 25°C 搅拌反应 11.5 小时。反应液用水 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠 (50 mL x 1), 氯化钠溶液 (50 mL x 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 经制备薄层层析法 (10: 1 石油醚/乙酸乙酯, R_f=0.78) 分离纯化得到化合物 **30-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (m, 10H), 5.18 (s, 4H), 2.63-2.59 (m, 4 H), 2.07-1.98 (m, 2 H)。

第二步

将化合物 **30-2** (6.00 g, 18.5 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (120 mL) 中, 在 -78°C 下滴加二异丁基氢化铝 (1.5 M 甲苯溶液, 24.7 mL, 36.9 mmol), 反应液在 -78°C 下搅拌 2 小时。-78°C 下加盐酸 (1 mol/L, 36.9 mL) 和水 (100 mL) 淬灭反应, 混合物在 25°C 搅拌 30 分钟, 用乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取。有机相用饱和碳酸氢钠 (100 mL), 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗产物经过硅胶柱层析法 (10:1 石油醚/乙酸乙酯, R_f=0.5) 分离纯化得到化合物 **30-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.81 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 2.52-2.48 (m, 4 H), 2.05-1.88 (m, 2 H)。

第三步

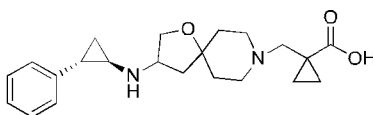
将化合物 **1-9** (500 mg, 1.36 mmol) 和化合物 **30-3** (594 mg, 2.72 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10 mL) 中,

向反应液中加入冰醋酸 (245 mg, 4.08 mmol)。反应液在20℃下搅拌10小时, 加入醋酸硼氢化钠 (576 mg, 2.72 mmol), 反应液在20℃下继续搅拌2小时。反应液用二氯甲烷 (50 mL) 稀释后, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL x 3) 洗涤, 水(50 mL x 2) 洗涤, 饱和食盐水 (50 mL x 1) 洗一次, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得母液浓缩后溶于无水二氯甲烷 (10 mL) 中, 向其中加入化合物**30-3** (297 mg, 1.36 mmol) 和冰醋酸 (8.17 mg, 0.136 mmol), 反应液在20℃下搅拌10小时, 加入醋酸硼氢化钠 (577 mg, 2.72 mmol), 反应液在20℃下继续搅拌2小时。反应液用二氯甲烷 (50 mL) 稀释后, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL x 3) 和水(50 mL x 2) 洗涤, 饱和食盐水 (50 mL x 1) 洗一次, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得母液浓缩, 粗产物经过高效液相色谱法分离 (中性, 碳酸氢铵体系) 得到化合物**30-4**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.31 (m, 7H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 5.19 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.73-2.71 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 2.51-2.34 (m, 7H), 2.04-1.88 (m, 6H), 1.71-1.67 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 2H)少一个H。MS-ESI 计算值 [M+H]⁺ 571, 实测值571。

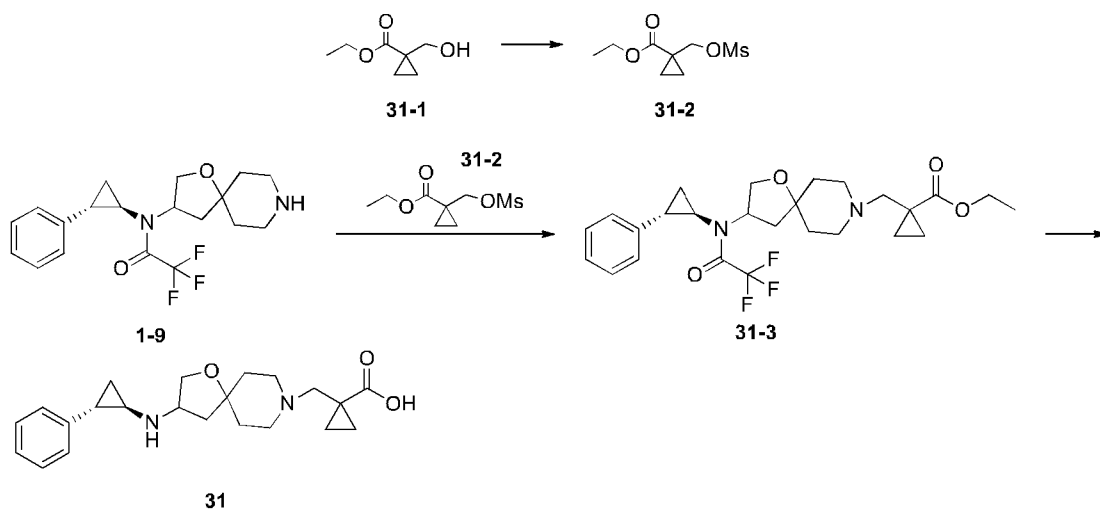
第四步

将化合物 **30-4** (220 mg, 0.385 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL)、水 (2 mL) 和乙醇 (2 mL) 中, 加入氢氧化钠 (46.3 mg, 1.16 mmol)。反应液在 60℃下搅拌 2 小时, 减压浓缩除去四氢呋喃和乙醇, 剩余物用水 (6 mL) 溶解, 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 4, 减压浓缩后剩余物经过高效液相色谱法分离 (酸性, 盐酸体系) 得到化合物 **30** 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 3H), 2.20-1.95 (m, 6H), 1.71-1.65 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 385, 实测值 385。

实施例 31



合成路线:



第一步

将化合物**31-1** (10.0 g, 69.4 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (100 mL) 中, 0℃下在氮气保护下向反应液中加入三乙胺 (20.1 g, 0.208 mol) 和甲烷磺酰氯 (15.9 g, 0.139 mol)。反应液在25℃下搅拌2小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠 (200 mL), 用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩, 得到化合物**31-2**。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 4.27 (m, 2H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.02-3.01 (m, 3H), 1.38-1.36 (m, 2H), 1.21-1.18 (m, 3H), 0.99-0.96 (m, 2H)。

第二步

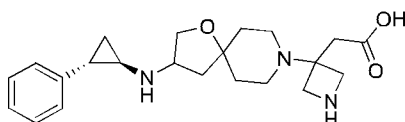
将化合物**31-2** (181 mg, 0.814 mmol) 和化合物**1-9** (150 mg, 0.407 mmol) 溶于无水二氧六环 (3 mL) 中, 在氮气保护下向反应液中加入三乙胺 (124 mg, 1.22 mmol)。反应液在50℃下搅拌3小时。向反应液中加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 3), 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠 (20 mL x 1) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩, 粗产物经过薄层层析法分离 (2: 1 石油醚/乙酸乙酯, R_f=0.50) 得到化合物**31-3**。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.25-7.21 (m, 2H), 7.17-7.16 (m, 1H), 7.03-6.96 (m, 2H), 4.58-4.47(m, 1H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.52-2.50 (m, 4H), 2.31-2.28 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.65-1.49 (m, 4H), 1.41-1.37 (m, 1H), 1.22-1.13 (m, 6H), 0.83 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 495, 实测值495。

第三步

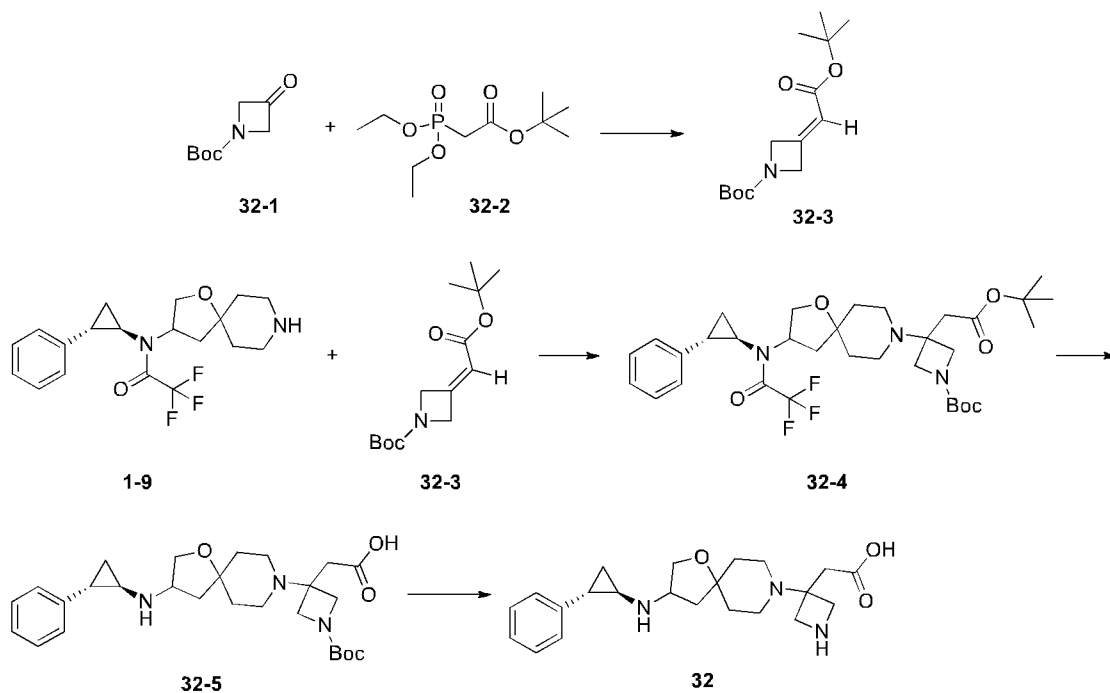
将化合物 **31-3** (100 mg, 0.202 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL), 乙醇 (1 mL) 和水 (1 mL) 中, 向反应液中加入氢氧化钠 (24.3 mg, 0.607 mmol)。反应液在 60℃下搅拌反应 3 小时, 减压浓缩除去溶剂, 残渣用水稀释, 并用盐酸水溶液 (1mol/L) 调节 pH 到 4 左右。用高效液相色谱法 (酸性, 盐酸体系) 制备得到化合物 **31** 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.35-7.31 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 3H), 4.23-4.14 (m, 3H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.44-3.30 (m, 4H), 3.04-3.02 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.24-2.00 (m, 5H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.52-1.51 (m, 2H), 1.45-1.40 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺

371, 实测值 371。

实施例 32



合成路线:



第一步

将化合物**32-2** (1.92 g, 7.59 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (20 mL) 中, 0°C下在氮气保护下向反应液中加入叔丁醇钾 (852 mg, 7.59 mmol)。反应液在25°C下搅拌0.5小时。再在0°C下在氮气保护下向反应液中加入化合物**32-1** (1g, 5.84 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液。反应液在25°C下搅拌11.5小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取 (100 mL x3), 合并有机相, 并用饱和氯化钠水溶液 (100 mLx1) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩, 粗产物经过柱层析法分离 (5:1 石油醚/乙酸乙酯, Rf=0.80) 得到化合物**32-3**。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 5.77-5.68 (m, 1H), 4.83-4.80 (m, 2H), 4.60-4.58 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.47 (s, 9H)。

第二步

将化合物**32-3** (450 mg, 1.67 mmol) 和化合物**1-9** (513 mg, 1.39 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 在氮气保护下向反应液中加入 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一烷-7-烯 (106 mg, 0.696 mmol)。反应液在 65°C下搅拌 12 小时。向反应液中加入水 (80 mL), 用乙酸乙酯萃取 (80 mL x3), 合并有机相, 并用饱和氯化钠水溶液 (80mLx1) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩, 粗产物经过柱层析法分离 (2:1 石油醚/乙酸乙酯, Rf=0.20) 得到化合物 **32-4**。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.35-7.31 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 2H), 4.66-4.62 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 3H), 3.80-3.76 (m, 2H), 2.57-2.50 (m, 4H), 2.40-2.34 (m, 3H),

2.07-2.04 (m, 3H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.76-1.74 (m, 3H), 1.51-1.44 (m, 21H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 638, 实测值 638。

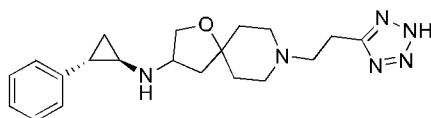
第三步

将化合物 **32-4** (420 mg, 0.659 mmol) 溶于四氢呋喃 (4 mL), 乙醇 (4 mL) 和水 (4 mL) 中, 向反应液中加氢氧化钠 (79.0 mg, 1.98 mmol)。反应液在 60°C 下搅拌反应 3 小时, 减压浓缩除去溶剂, 残渣用水稀释, 并用盐酸水溶液 (1mol/L) 调节 pH 到 3 左右。用乙酸乙酯萃取 (20 mL x3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩, 得到化合物 **32-5**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 486, 实测值 486。

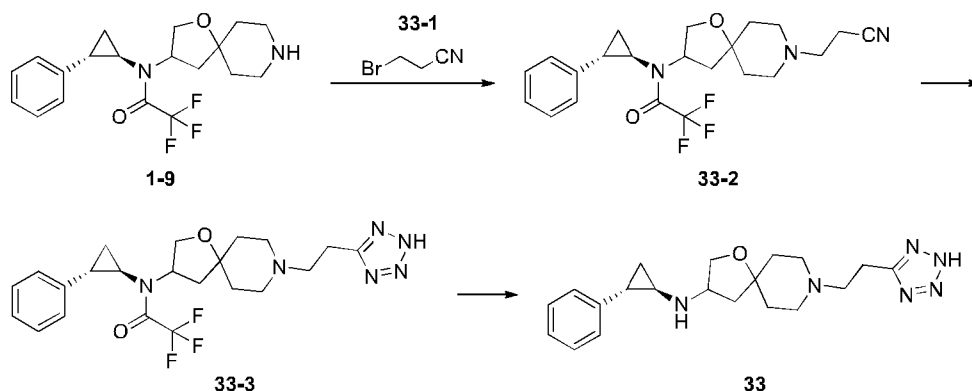
第四步

将化合物 **32-5** (280 mg, 0.577 mmol) 溶于乙酸乙酯 (2 mL) 中, 向反应液中加盐酸乙酸乙酯溶液 (4M, 2.88 mL)。反应液在 30°C 下搅拌反应 3 小时, 减压浓缩除去溶剂。用高效液相色谱法 (盐酸体系) 制备得到化合物 **32** 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.37-7.33 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 4.68-4.67 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 3H), 4.22-4.10 (m, 3H), 3.17-3.06 (m, 6H), 2.94-2.93 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 2H), 2.05-1.89 (m, 5H), 1.51-1.50 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 386, 实测值 386。

实施例 33



合成路线:



第一步

将化合物 **1-9** (300 mg, 0.622 mmol), 化合物 **33-1** (125 mg, 0.933 mmol) 和三乙胺 (189 mg, 1.87 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中。反应液在 50°C 下搅拌 10 小时, 减压浓缩除去溶剂, 剩余物用二氯甲烷 (50 mL) 溶解, 有机相依次用水 (50 mL x 1) 及饱和食盐水 (50 mL x 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩, 粗产物经过薄层层析法分离 (1:2 石油醚/乙酸乙酯, R_f=0.24) 得到化合物 **33-2**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 422, 实测值 422。

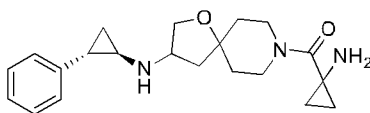
第二步

将化合物**33-2** (100 mg, 0.237 mmol) 溶于二氧六环 (3 mL) 中, 向反应液中加入三甲基硅基叠氮 (109 mg, 0.949 mmol) 和氧化二丁基锡 (17.7 mg, 71.2 μmol), 反应液在120 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌10小时。室温下加水 (10 mL), 再用乙酸乙酯 (10 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (20 mL x 1) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品化合物**33-3**。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465, 实测值465。

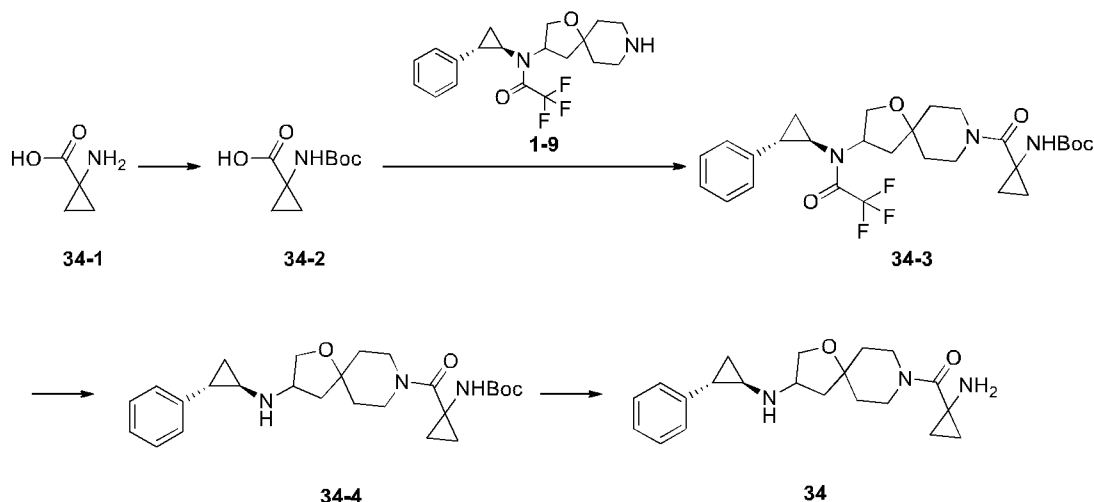
第三步

将化合物**33-3** (215 mg, 0.401 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 和无水乙醇 (2 mL), 将氢氧化钠 (80.3 mg, 2.01 mmol) 溶于水 (2 mL) 后滴加至溶液中, 在50 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2小时。将反应液减压浓缩去除溶剂, 用盐酸 (1 mol/L) 调pH值到5后减压浓缩, 其粗产物经过高效液相色谱 (酸性, 盐酸体系) 分离纯化得到化合物**33**的盐酸盐。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33-7.28 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 4.24-4.16 (m, 3H), 3.66-3.52 (m, 6H), 3.02-3.30 (m, 2H), 3.01-3.00 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 1 H), 2.49-2.35 (m, 1H), 2.78-2.06 (m, 4H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 1H), 1.47-1.37 (m, 1H)。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369, 实测值369。

实施例 34



合成路线:



第一步

将一水合氢氧化锂 (830 mg, 19.8 mmol) 溶解于水 (3 mL), 同二碳酸二叔丁酯 (2.37 g, 10.9 mmol) 加入至化合物**34-1** (1.00 g, 9.89 mmol) 的四氢呋喃 (12 mL) 溶液中, 反应液在 15 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 12 小时。用盐酸 (1 N) 水溶液调节 pH 至 6, 将其用水 (15 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (15 mL x 3) 萃取, 用饱和食盐水 (30 mL x 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩, 得到粗品化合物**34-2**。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.56 (brs, 1H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.27-1.21 (m, 2H)。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 224, 实测值 224。

第二步

参照实施例22第一步得到化合物34-3。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.23 (m, 3H), 7.07-7.06 (m, 2H), 5.23-5.07 (m, 1H), 4.70-4.58 (m, 1H), 4.08-3.97 (m, 3H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.11-2.89 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 6H), 1.49-1.41 (m, 12H), 1.16-0.98 (m, 1H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 552, 实测值552。

第三步

参照实施例6第二步得到化合物34-4。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 456, 实测值456。

第四步

参照实施例32第四步得到化合物34的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.33-7.29 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 4.18-3.93 (m, 5H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.02-3.00 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 4H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 4H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 356, 实测值356。

生物化学检测：体外评价

实验1：酶活性评价

本试验目的是检测化合物对 LSD1 的体外抑制活性。本试验采用的酶为人源 LSD1，标准底物为组蛋白 H3K4me 肽 (20μM)，采用酶荧光偶联法，通过辣根过氧化物酶 (HPR) 和荧光试剂 Amplex Red 联合检测 LSD1 反应后生成的 H₂O₂ 的方法测定化合物的活性。从 10μM 开始 3 倍稀释，检测化合物的 10 个浓度下 IC₅₀ 值。化合物在加入底物开始反应前，酶和底物共孵化 30 分钟。荧光检测器：EnVision，激发波长：Ex/Em=530/590 nM

测试化合物对LSD1抑制活性，结果如表1所示。

表 1：本发明化合物体外酶活性筛选试验结果

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
化合物 1 的盐酸盐	1689	化合物 18 的盐酸盐	92.88
化合物 2 的盐酸盐	1578	化合物 19 的盐酸盐	208.3
化合物 3 的盐酸盐	96.66	化合物 20 的盐酸盐	241.7
化合物 4 的盐酸盐	939.7	化合物 21 的盐酸盐	92.19
化合物 5 的盐酸盐	3854	化合物 22 的盐酸盐	908.2
化合物 6 的盐酸盐	328.8	化合物 23 的盐酸盐	64.62
化合物 7 的盐酸盐	45.07	化合物 24 的盐酸盐	41.51
化合物 8 的盐酸盐	39.73	化合物 25 的盐酸盐	1723
化合物 9 的盐酸盐	37.76	化合物 26 的盐酸盐	271.4
化合物 10 的盐酸盐	78.44	化合物 27 的盐酸盐	1776
化合物 11 的盐酸盐	2879	化合物 28 的盐酸盐	1456
化合物 12 的盐酸盐	1377	化合物 29 的盐酸盐	1672

化合物 13 的盐酸盐	46.59	化合物 30 的盐酸盐	1137
化合物 14 的盐酸盐	117.7	化合物 31 的盐酸盐	2123
化合物 15 的盐酸盐	352.8	化合物 32 的盐酸盐	1162
化合物 16 的盐酸盐	261.8	化合物 33 的盐酸盐	48.24
化合物 17 的盐酸盐	70.63	化合物 34 的盐酸盐	38.4

结论：本发明化合物对 LSD1 抑制活性明显。

实验例2：对NCI-H1417细胞增殖抑制活性评价：

实验目的：检测待测化合物对NCI-H1417细胞增殖抑制活性。

实验材料：RPMI 1640培养基，胎牛血清，Promega CellTiter-Glo试剂。NCI-H1417细胞系购自ATCC。

Envision多标记分析仪 (PerkinElmer)。

实验方法：将化合物溶解到10mM，在化合物板里用DMSO 5倍稀释化合物，化合物起始为2mM，用Bravo进行三倍稀释，10个浓度，用Echo转板250 nL到空白的384细胞板的上下双复孔，往转了250 nL DMSO/化合物里面加入每孔/1000个细胞/50 μ L的细胞悬液，化合物稀释了200倍，即起始作用浓度是10 μ M。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养10天。向细胞板中加入每孔25 μ L的Promega CellTiter-Glo试剂，室温振荡10分钟使发光信号稳定。采用PerkinElmer Envision多标记分析仪读数。

数据分析：利用方程式(Max-Ratio)/(Max-Min)*100%将原始数据换算成抑制率，IC₅₀的值即可通过四参数进行曲线拟合得出（XLFIT5中205模式得出，iDBS）。

测试化合物对NCI-H1417细胞增殖抑制活性，结果如表2所示。

表 2：本发明化合物对 NCI-H1417 细胞增殖抑制试验结果

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
化合物 6 的盐酸盐	9.11	化合物 21 的盐酸盐	1.12
化合物 15 的盐酸盐	13.10	化合物 23 的盐酸盐	1.68
化合物 16 的盐酸盐	12.10	化合物 30 的盐酸盐	91.36
化合物 17 的盐酸盐	0.65	化合物 32 的盐酸盐	3.97
化合物 19 的盐酸盐	6.95	化合物 34 的盐酸盐	4.38
化合物 20 的盐酸盐	3.99		

结论：本发明化合物对NCI-H1417细胞增殖抑制活性明显。

实验例3：对HL60细胞增殖抑制活性评价：

实验目的：检测待测化合物对HL60细胞增殖抑制活性。

实验材料：RPMI-1640培养基，胎牛血清，盘尼西林/链霉素抗生素购自维森特。CellTiter-Glo（细胞活性化学发光检测试剂）试剂购自Promega。HL60细胞系购自南京科佰生命科技有限公司。Nivo多标记分析仪（PerkinElmer）。

实验方法：将 HL60 细胞种于白色 384 孔板中，40 μ L 细胞悬液每孔，其中包含 600 个 HL60 细胞。细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。将待测化合物用排枪进行 5 倍稀释至第 10 个浓度，即从 2 mM

稀释至 1.024 nM，设置双复孔实验。向中间板中加入 78 μL 培养基，再按照对应位置，转移 2 μL 每孔的梯度稀释化合物至中间板，混匀后转移 10 μL 每孔到细胞板中。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养 6 天。另准备一块细胞板，在加药当天读取信号值作为最大值（下面方程式中 Max 值）参与数据分析。向此细胞板每孔加入 20 μL 细胞活率化学发光检测试剂，室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。采用多标记分析仪读数。

数据分析：利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min}) \times 100\%$ 将原始数据换算成抑制率， IC_{50} 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出（GraphPad Prism 中 "log(inhibitor) vs. response -- Variable slope" 模式得出）。

测试化合物对 HL60 细胞增殖抑制活性，结果如表 3 所示。

表 3：本发明化合物对 HL60 细胞增殖抑制试验结果

化合物编号	IC_{50} (nM)	化合物编号	IC_{50} (nM)
化合物 6 的盐酸盐	14.74	化合物 20 的盐酸盐	8.99
化合物 15 的盐酸盐	13.8	化合物 21 的盐酸盐	1.17
化合物 16 的盐酸盐	8.46	化合物 24 的盐酸盐	39.1
化合物 17 的盐酸盐	0.78	化合物 30 的盐酸盐	337.2
化合物 18 的盐酸盐	20.44	化合物 32 的盐酸盐	0.55
化合物 19 的盐酸盐	1.46	化合物 34 的盐酸盐	1.92

结论：本发明化合物对 HL60 细胞增殖抑制活性明显。

实验例 4：对 MV-4-11 细胞增殖抑制活性评价：

实验目的：检测待测化合物对 MV-4-11 细胞增殖抑制活性。

实验材料：IMDM 培养基，胎牛血清，盘尼西林/链霉素抗生素购自维森特。CellTiter-Glo（细胞活率化学发光检测试剂）试剂购自 Promega。MV-4-11 细胞系购自南京科佰生命科技有限公司。Nivo 多标记分析仪(PerkinElmer)。

实验方法：将 MV-4-11 细胞种于白色 96 孔板中，80 μL 细胞悬液每孔，其中包含 6000 个 MV-4-11 细胞。细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。

将待测化合物用排枪进行 5 倍稀释至第 8 个浓度，即从 2 mM 稀释至 25.6 nM，设置双复孔实验。向中间板中加入 78 μL 培养基，再按照对应位置，转移 2 μL 每孔的梯度稀释化合物至中间板，混匀后转移 20 μL 每孔到细胞板中。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养 6 天。另准备一块细胞板，在加药当天读取信号值作为最大值（下面方程式中 Max 值）参与数据分析。向此细胞板每孔加入 25 μL 细胞活率化学发光检测试剂，室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。采用多标记分析仪读数。

数据分析：利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min}) \times 100\%$ 将原始数据换算成抑制率， IC_{50} 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出（GraphPad Prism 中 "log(inhibitor) vs. response -- Variable slope" 模式得出）。

测试化合物对 MV-4-11 细胞增殖抑制活性，结果如表 4 所示。

表 4: 本发明化合物对 MV-4-11 细胞增殖抑制试验结果

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
化合物 6 的盐酸盐	3.21	化合物 20 的盐酸盐	9.56
化合物 15 的盐酸盐	13.16	化合物 21 的盐酸盐	0.46
化合物 16 的盐酸盐	13.70	化合物 24 的盐酸盐	38.32
化合物 17 的盐酸盐	2.86	化合物 30 的盐酸盐	33.15
化合物 18 的盐酸盐	16.03	化合物 32 的盐酸盐	1.9
化合物 19 的盐酸盐	4.41	化合物 34 的盐酸盐	1.37

结论: 本发明化合物对 MV-4-11 细胞增殖抑制活性明显。

实验例5: 化合物药代动力学评价

实验目的: 测试化合物在CD-1小鼠体内的药代动力学

实验材料:

CD-1小鼠 (雄性, 7~9周龄, 上海斯莱克)

实验操作:

以标准方案测试化合物静脉注射及口服给药后的啮齿类动物药代特征, 实验中候选化合物配成澄清溶液, 给予小鼠单次静脉注射及口服给药。静注及口服溶媒为10%二甲基亚砷与90%的10%的羟丙基β环糊精配成的混合溶媒。该项目使用四只雄性CD-1小鼠, 两只小鼠进行静脉注射给药, 给药剂量为1 mg/kg, 收集0 h (给药前) 和给药后0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 h的血浆样品, 另外两只小鼠口服灌胃给药, 给药剂量为2 mg/kg, 收集0 h (给药前) 和给药后0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 h的血浆样品, 收集24小时内的全血样品, 3000g离心15分钟, 分离上清得血浆样品, 加入4倍体积含内标的乙腈溶液沉淀蛋白, 离心取上清液加入等倍体积的水再离心取上清进样, 以LC-MS/MS 分析方法定量分析血药浓度, 并计算药代参数, 如达峰浓度(C_{max}), 清除率(CL), 半衰期(T_{1/2}), 组织分布(Vdss), 药时曲线下面积(AUC_{0-last}), 生物利用度(F)等。

实验结果如表5:

表5 药代动力学测试结果

化合物	达峰浓度 C _{max} (nM)	清除率 CL (mL/min/kg)	组织分 布 Vdss (L/kg)	半衰期 T _{1/2} (IV, h)	药时曲线 下面积 AUC _{0-last} PO (nM.hr)	生物利用度 F (%)
化合物 6 的盐酸盐	718	40.2	1.19	1.54	691	33.2
化合物 14 的盐酸盐	629	16.9	0.551	0.874	1376	28.7
化合物 15 的盐酸盐	919	41.8	0.835	0.49	765	39.1
化合物 16 的盐酸盐	860	33.8	0.88	0.579	891	36.9
化合物 20 的盐酸盐	714	19.7	0.752	0.905	1342	29
化合物 23 的盐酸盐	144	68.7	18.6	4.32	360	37.2
化合物 34 的盐酸盐	1150	25.3	2.09	1.39	2141	58.3

结论：本发明化合物具有良好的药代动力学性质，包括良好的口服生物利用度，口服暴露量，半衰期和清除率等。

实验例 6：hERG 钾离子通道的抑制试验

实验目的：用全自动膜片钳的方法检测待测实施例对 hERG 钾离子通道的影响。

实验方法

6.1. 细胞培养

6.1.1 CHO-hERG细胞培养于175 cm²培养瓶中，待细胞密度生长到60~80%，移走培养液，用7 mL PBS (Phosphate Buffered Saline磷酸盐缓冲液) 洗一遍，然后加入3 mL 消化液消化。

6.1.2 待消化完全后加入7 mL培养液中中和，然后离心，吸走上清液，再加入5 mL培养液重悬，以确保细胞密度为2~5×10⁶/mL。

6.2 溶液配制

表6.1：细胞内液和外液的组成成分

试剂	细胞外液(mM)	细胞内液(mM)
CaCl ₂	2	5.374
MgCl ₂	1	1.75
KCl	4	120
NaCl	145	-
葡萄糖	10	-
4-羟乙基哌嗪乙磺酸	10	10
乙二醇双氨乙基醚四乙酸	-	5
Na ₂ ATP	-	4
pH	用NaOH调节pH至7.4	用KOH调节pH至7.4

注：“-”表示无该试剂。

6.3 电生理记录过程

单细胞高阻抗封接和全细胞模式形成过程全部由中国科学院上海药物研究所Qpatch仪器自动完成，在获得全细胞记录模式后，细胞钳制在-80毫伏，在给予一个5秒的+40毫伏去极化刺激前，先给予一个50毫秒的-50毫伏前置电压，然后复极化到-50毫伏维持5秒，再回到-80毫伏。每15秒施加此电压刺激，记录2分钟后给予细胞外液记录5分钟，然后开始给药过程，化合物浓度从最低测试浓度开始，每个测试浓度给予2.5分钟，连续给完所有浓度后，给予阳性对照化合物3 μM Cisapride (西沙必利)。每个浓度至少测试

3个细胞 (n ≥ 3)。

6.4 化合物准备

6.4.1 将20 mM 的化合物母液用细胞外液进行稀释, 取5 μL 20 mM 的化合物母液加入2495 μL 细胞外液, 500倍稀释至40 μM, 然后在含0.2% DMSO的细胞外液中依次进行3倍连续稀释得到需要测试的最终浓度。

6.4.2 最高测试浓度为 40 μM, 依次分别为 40, 13.33, 4.44, 1.48, 0.49, 0.16 μM 共 6 个浓度。

6.5 数据分析

实验数据由 XLFit 软件进行分析。

6.6 测试结果

实施例化合物 hERG IC₅₀ 值结果见表 6.2。

表6.2: 实施例化合物 hERG IC₅₀值结果

供试样品	hERG IC ₅₀ (μM)	测试次数
化合物 6 的盐酸盐	> 40	N=2

结论: 本发明化合物对 hERG 钾离子通道无抑制作用。

实验例 7: 本发明化合物对 MC38 小鼠结肠癌移植瘤模型的体内药效学研究

7.1 实验目的:

本实验的目的是研究本发明化合物对 MC38 小鼠结肠癌移植瘤模型体内药效进行评估。

7.2 实验动物:

种属: 小鼠

品系: C57BL/6 小鼠

周龄及体重: 7 周龄, 体重 18-23 克

性别: 雌性

供应商: 上海斯莱克实验动物有限公司

7.3 实验方法与步骤

7.3.1 细胞培养

名称: MC38 (小鼠结肠癌细胞)

来源: 和元生物技术 (上海) 有限公司。由辉源生物科技 (上海) 有限公司保种维持传代。

细胞培养: 培养液为含有 10% 胎牛血清的 1640 培养基, 培养条件为 37°C, 5% 二氧化碳。传代比例为 1:2~1:3, 每周传代 2~3 次。

7.3.2 肿瘤细胞接种

将 0.1 mL (2×10^5 个) 细胞皮下接种于每只小鼠的右后背。同日将动物根据体重随机分组。

7.3.3 受试物的配制

实验用溶媒为 0.5% 甲基纤维素溶液, 配制方法为称取 5g 甲基纤维素, 溶解于 800 mL 超纯水中, 搅拌均匀后用超纯水定容至 1000 mL。受试物用溶媒溶解, 配制成一定浓度均一溶液, 于 4°C 保存。

7.3.4 肿瘤测量和实验指标

实验指标是考察肿瘤生长是否被抑制、延缓或治愈。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为: $V = 0.5a \times b^2$, a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。

化合物的抑瘤疗效用相对肿瘤增殖率 T/C (%) 评价。相对肿瘤增殖率 T/C (%): 计算公式如下: $T/C \% = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100 \%$ (T_{RTV} : 治疗组 RTV; C_{RTV} : 阴性对照组 RTV)。根据肿瘤测量的结果计算出相对肿瘤体积 (relative tumor volume, RTV), 计算公式为 $RTV = V_t / V_0$, 其中 V_0 是分组给药时 (即 d_0) 测量所得平均肿瘤体积, V_t 为某一次测量时的平均肿瘤体积, T_{RTV} 与 C_{RTV} 取同一天数据。

7.4 实验结果

**表 7 受试化合物对 MC38 小鼠结肠癌移植瘤模型的抑瘤药效评价
(基于给药后第 28 天肿瘤体积计算得出)**

组别	肿瘤体积 (mm ³) (第 28 天)	T/C (%)
溶媒组 (0.5%甲基纤维素溶液)	1759±978	/
化合物 6 的盐酸盐(1.5 mg/kg,口服一天一次)	1653±893	92
PD-1 单抗 (5 mg/kg, 腹腔注射一周两次)	1022±925	58
PD-1 单抗+化合物 6 的盐酸盐(5 mg/kg, 腹腔注射一周两次 +1.5 mg/kg, 口服一天一次)	211±269	12

注: PD-1 单抗来源: BioXcell。PD-1 单抗于分组后第 7 天开始给药, 化合物 6 于分组当天开始给药。

结论: 本发明化合物与 PD-1 单抗联用对 MC38 小鼠结肠癌移植瘤模型具有优异的抑瘤效果。

实施例 8: 本发明化合物对人小细胞肺癌 NCI-H1417 细胞皮下异种移植肿瘤 CB-17 SCID 小鼠模型的 体内药效学研究

8.1 实验目的:

本实验的目的是研究本发明化合物对人小细胞肺癌 NCI-H1417 细胞皮下异种移植瘤在 CB-17 SCID 小鼠模型体内药效进行评估。

8.2 实验动物:

种属: 小鼠

品系：CB-17 SCID 小鼠

周龄及体重：6—8 周龄，体重 16-21 克

性别：雌性

供应商：上海灵畅生物科技股份有限公司

8.3 实验方法与步骤

8.3.1 细胞培养

人小细胞肺癌NCI-H1417细胞（ATCC）体外单层培养，培养条件为RPMI-1640 培养基中加10%胎牛血清，37℃ 5%CO₂培养。当细胞饱和度为80 %-90 %时，收取细胞，计数，接种。

8.3.2 肿瘤细胞接种

将 0.2 mL 10 × 10⁶个NCI-H1417细胞皮下接种于每只小鼠的右后背（PBS：基质胶=1:1）。平均体积达到 100-150 mm³时开始分组给药。

8.3.3 受试物的配制

实验用溶媒为0.5%甲基纤维素溶液，配制方法为称取5g 甲基纤维素，溶解于800 mL超纯水中，搅拌均匀后用超纯水定容至1000 mL。受试物用溶媒溶解，配制成一定浓度均一溶液，于4℃保存。

顺铂（Cisplatin，生产商齐鲁制药有限公司，10mg/瓶注射用冻干粉，批号7D011A8）加入10mL 0.9%NaCl配成1mg/mL母液，室温避光保存。0.63mL分装常温保存。取一支0.63mL母液，加入5.67mL0.9% NaCl配成0.1mg/mL溶液。

8.3.4 肿瘤测量和实验指标

实验指标是考察肿瘤生长是否被抑制、延缓或治愈。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为： $V = 0.5a \times b^2$ ， a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。

化合物的抑瘤疗效用 TGI(%)评价。TGI(%), 反映肿瘤生长抑制率。TGI(%)的计算： $TGI(\%) = \frac{1 - (\text{某处理组给药结束时肿瘤平均体积} - \text{该处理组开始给药时肿瘤平均体积})}{(\text{溶剂对照组治疗结束时肿瘤平均体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时肿瘤平均体积})} \times 100\%$ 。

8.4 实验结果

表 8 化合物对人小细胞肺癌 NCI-H1417 异种移植瘤模型的抑瘤药效评价

(基于给药后第 28 天肿瘤体积计算得出)

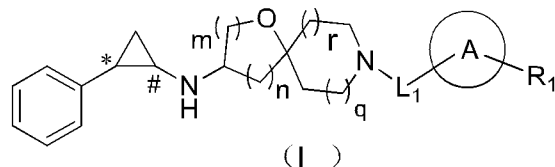
组别	肿瘤体积平均值±SEM (mm ³) (第 28 天)	TGI (%)
溶媒组 (0.5%甲基纤维素溶液)	446±36	/
顺铂 (Cisplatin) (1mg/kg, 腹腔注射, 一周两次)	165±22	85.9%
化合物 6 的盐酸盐(1.5 mg/kg,口服一天一次)	187±14	79.2%

顺铂 (Cisplatin) (1mg/kg, 腹腔注射, 一周两次) + 化合物 6 的盐酸盐(1.5 mg/kg,口服一天一次)	33±13	126%
---	-------	------

结论：本发明化合物单药或与化疗药物顺铂联用对人小细胞肺癌 NCI-H1417 异种移植瘤模型具有优异的抑瘤效果。

权利要求

1. 式 (I) 化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

L_1 选自 $-(CH_2)_g-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 和 $-C(=O)-O-$;

R_1 选自 H、Cl、F、Br、I、OH、 NH_2 、CN、COOH、 $-C(=O)NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(=O)NH-C_{1-6}$ 烷基和 5-6 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(=O)NH-C_{1-6}$ 烷基和 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

环 A 选自 C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基、 C_{3-8} 环烷基和 3-6 元杂环烷基;

R_a 选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、COOH 和 C_{1-3} 烷基;

m 为 0、1 或 2;

n 为 0、1 或 2, 且 m 和 n 不能同时为 0;

r 为 0 或 1;

q 为 0 或 1;

g 为 0、1、2 或 3;

所述 5-6 元杂芳基和 3-6 元杂环烷基分别包含 1、2、3 或 4 个独立选自 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 N 的杂原子或杂原子团;

带 “*” 碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在;

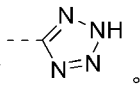
带 “#” 碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_a 选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、COOH 和 $-CH_3$ 。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自 H、Cl、F、Br、I、OH、 NH_2 、CN、COOH、 $-C(=O)NH_2$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-C(=O)NH_2-C_{1-3}$ 烷基和 5 元杂芳基, 其中所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-C(=O)NH_2-C_{1-3}$ 烷基和 5 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代。

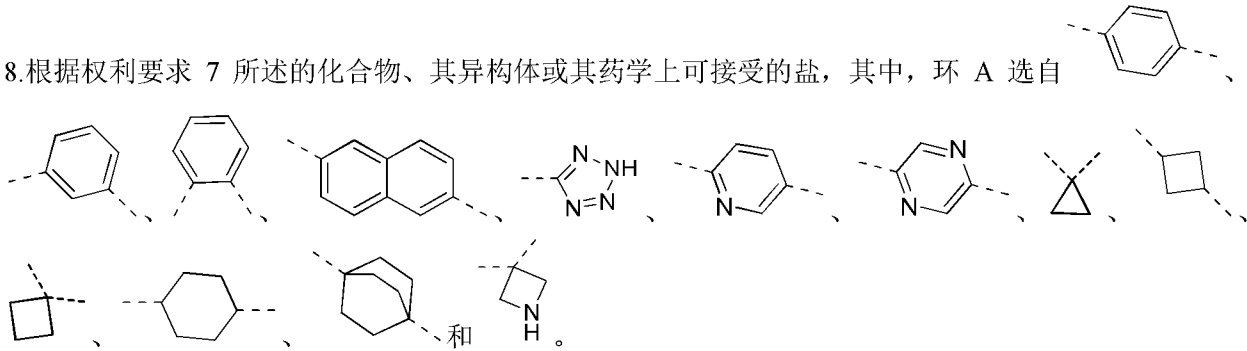
4. 根据权利要求 3 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、COOH、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 和四氮唑基, 其中所述 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 和四氮唑基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代。

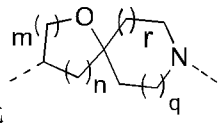
5. 根据权利要求 4 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、

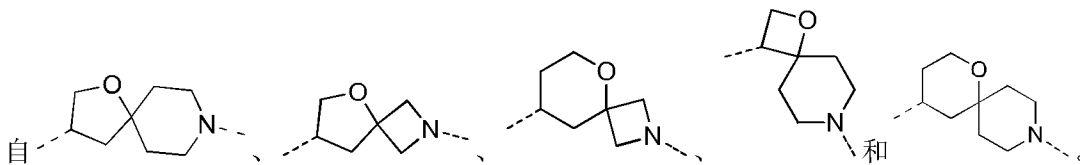
OH、NH₂、CN、COOH、-C(=O)NH₂、-CF₃、-OCH₃、-CH₂-COOH 和 。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，L₁ 选自单键、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-C(=O)-NH-、-C(=O)-和-C(=O)-O-。

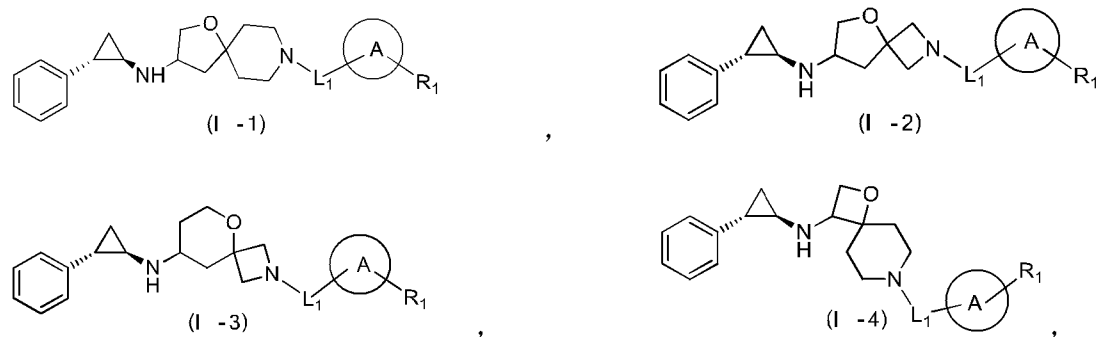
7. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，环 A 选自苯基、萘基、四氮唑基、吡啶基、吡嗪基、环丙基、环丁基、环己基、双环[2.2.2]辛烷基和杂氮环丁烷基。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，环 A 选自 。

9. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，结构单元  选自

。

10. 根据权利要求 1-5 或 6-8 任意一项所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其化合物选自



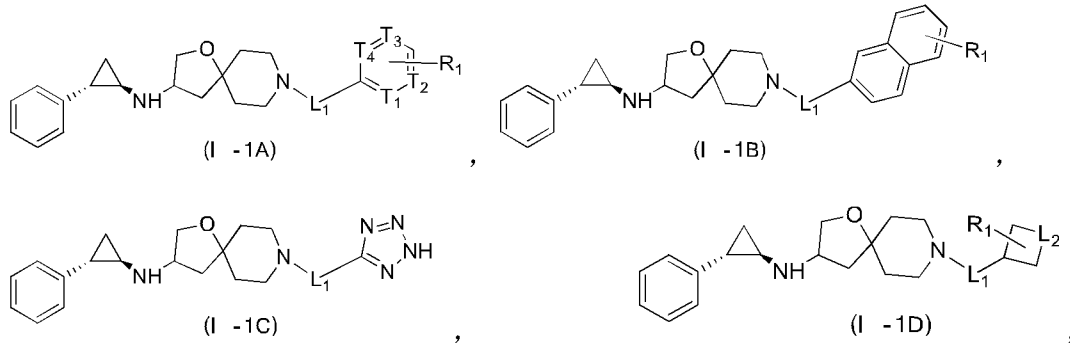
其中，

R₁ 如权利要求 1-5 所定义；

L₁ 如权利要求 1 或 8 所定义；

环 A 如权利要求 1、6 或 7 所定义。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其化合物选自



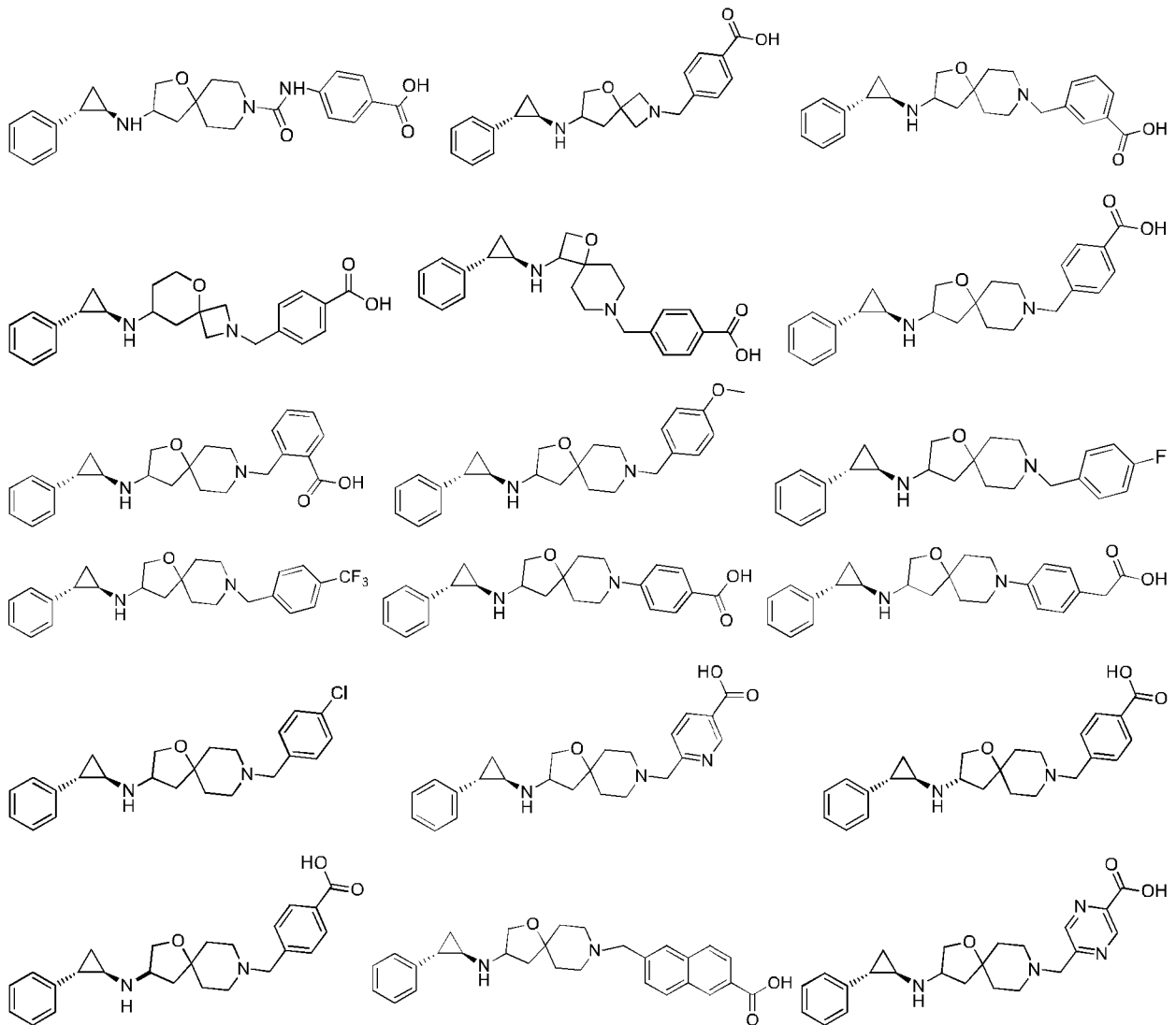
其中,

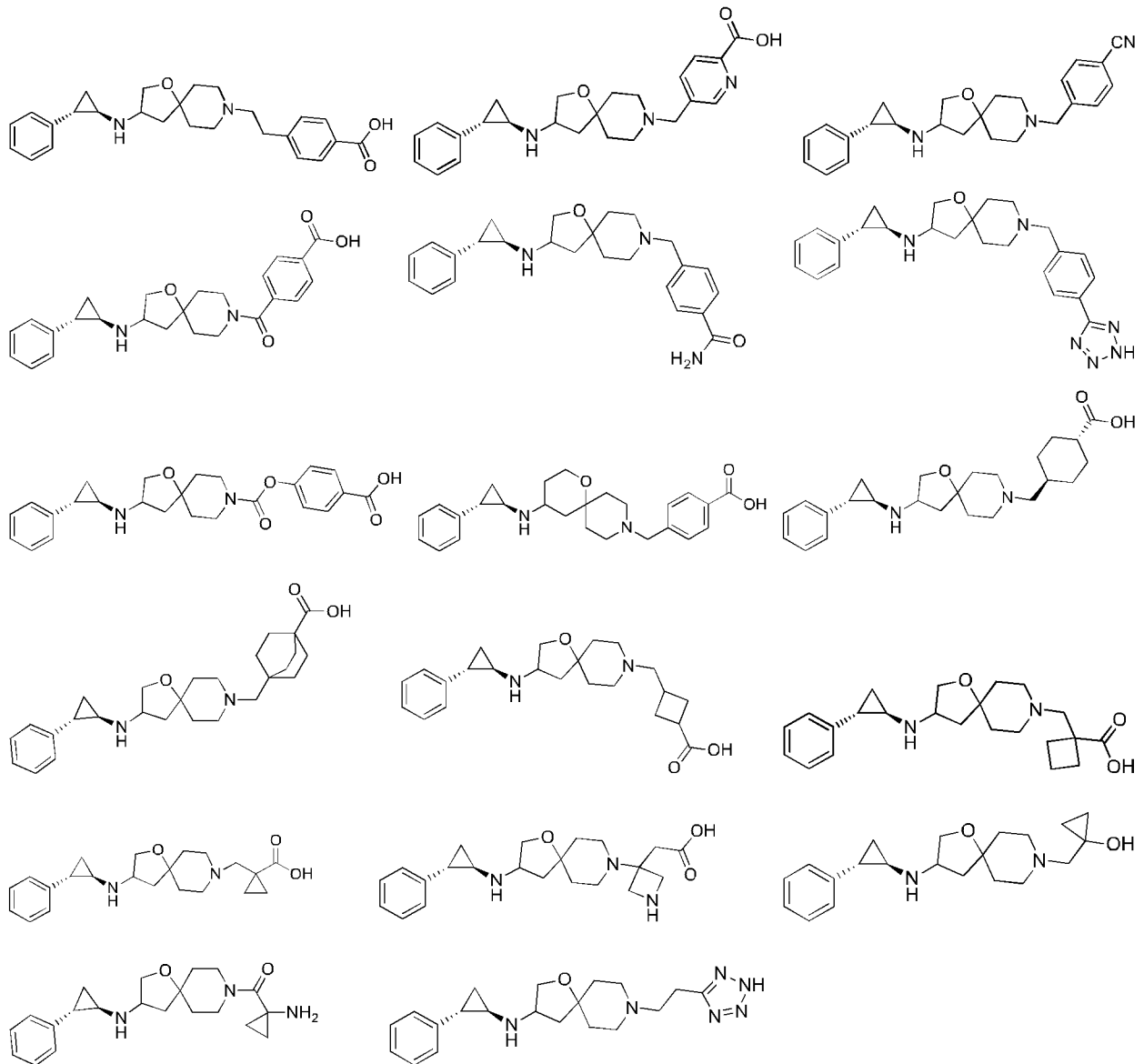
L_2 选自单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 和 $-\text{NH}-$;

R_1 如权利要求 1-5 所定义;

L_1 如权利要求 1 或 8 所定义。

12. 下式化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,





13. 根据权利要求 1-12 任意一项所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中所述的盐选自盐酸盐。

14. 根据权利要求 1-13 任意一项所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐在制备治疗 LSD1 相关病症的药物上的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/105683

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 491/107(2006.01)i; A61K 31/40(2006.01)i; A61K 31/435(2006.01)i; A61K 31/34(2006.01)i; A61K 31/35(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D, A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN (REGISTRY, CAPLUS, MARPAT), EPODOC, WPI, CNABS, CNKI, 环丙胺, 螺环, 赖氨酸特异性去甲基化酶, 癌症, 肿瘤, cyclopropyl amide, spiro, lysine specific demethylase, LSD, cancer, tumor, search for structural formula in STN		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017195216 A1 (JUBILANT BIOSYS LIMITED) 16 November 2017 (2017-11-16) see abstract, description, pages 4-8, 240 and 277, embodiments 46 and 127	1-14
Y	CN 104203914 A (ORYZON GENOMICS S.A.) 10 December 2014 (2014-12-10) see abstract, description, pages 2-3, 127-128, 130 and 142, and embodiments 7, 14 and 62	1-14
Y	CN 103857393 A (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (NO. 2) LIMITED) 11 June 2014 (2014-06-11) see abstract, description, pages 2-6, and page 116, embodiment 146	1-14
A	CN 102947265 A (ORYZON GENOMICS S.A.) 27 February 2013 (2013-02-27) entire document	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 November 2019		Date of mailing of the international search report 23 December 2019
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/105683

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2017195216	A1	16 November 2017	EP	3455204	A1	20 March 2019
				KR	20190005838	A	16 January 2019
				CA	3022561	A1	16 November 2017
				JP	2019521082	A	25 July 2019
				AU	2017263361	A1	04 October 2018
				CN	109153636	A	04 January 2019
CN	104203914	A	10 December 2014	US	2018354902	A1	13 December 2018
				JP	2014532619	A	08 December 2014
				US	2015025054	A1	22 January 2015
				WO	2013057320	A1	25 April 2013
				AU	2012324803	A1	05 June 2014
				KR	20140081884	A	01 July 2014
				JP	2017226671	A	28 December 2017
				AU	2017254889	A1	23 November 2017
				US	2017008844	A1	12 January 2017
				RU	2014120210	A	27 November 2015
				CN	107266345	A	20 October 2017
				CA	2852355	A1	25 April 2013
				EP	2768805	A1	27 August 2014
				CN	103857393	A	11 June 2014
EP	2688568	A2	29 January 2014				
JP	2014515013	A	26 June 2014				
US	2016220547	A1	04 August 2016				
KR	20140036163	A	25 March 2014				
US	2014371176	A1	18 December 2014				
CA	2831143	A1	04 October 2012				
US	2018000805	A1	04 January 2018				
US	2014018393	A1	16 January 2014				
CN	102947265	A	27 February 2013	EP	2560947	A1	27 February 2013
				WO	2011131697	A1	27 October 2011
				JP	2013525331	A	20 June 2013
				US	2015368186	A1	24 December 2015
				EP	3133059	A1	22 February 2017
				KR	20130059347	A	05 June 2013
				US	2014213657	A1	31 July 2014
				US	2013090386	A1	11 April 2013
				RU	2012148758	A	27 May 2014
				AU	2011244325	A1	06 December 2012

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 491/107(2006.01)i; A61K 31/40(2006.01)i; A61K 31/435(2006.01)i; A61K 31/34(2006.01)i; A61K 31/35(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D, A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>STN(REGISTRY, CAPLUS, MARPAT), EPODOC, WPI, CNABS, CNKI, 环丙胺, 螺环, 赖氨酸特异性去甲基化酶, 癌症, 肿瘤, cyclopropyl amide, spiro, lysine specific demethylase, LSD, cancer, tumor, STN中的结构式检索</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2017195216 A1 (JUBILANT BIOSYS LIMITED) 2017年 11月 16日 (2017 - 11 - 16) 参见说明书摘要, 说明书第4-8页, 第240, 277页实施例46和127</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 104203914 A (奥瑞泽恩基因组学股份有限公司) 2014年 12月 10日 (2014 - 12 - 10) 参见说明书摘要, 说明书第2-3页, 第127-128, 130, 142页实施例7, 14, 62</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 103857393 A (葛兰素史密斯克莱知识产权第2号有限公司) 2014年 6月 11日 (2014 - 06 - 11) 参见说明书摘要, 说明书第2-6页, 第116页实施例146</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102947265 A (奥瑞泽恩基因组学股份有限公司) 2013年 2月 27日 (2013 - 02 - 27) 全文</td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	WO 2017195216 A1 (JUBILANT BIOSYS LIMITED) 2017年 11月 16日 (2017 - 11 - 16) 参见说明书摘要, 说明书第4-8页, 第240, 277页实施例46和127	1-14	Y	CN 104203914 A (奥瑞泽恩基因组学股份有限公司) 2014年 12月 10日 (2014 - 12 - 10) 参见说明书摘要, 说明书第2-3页, 第127-128, 130, 142页实施例7, 14, 62	1-14	Y	CN 103857393 A (葛兰素史密斯克莱知识产权第2号有限公司) 2014年 6月 11日 (2014 - 06 - 11) 参见说明书摘要, 说明书第2-6页, 第116页实施例146	1-14	A	CN 102947265 A (奥瑞泽恩基因组学股份有限公司) 2013年 2月 27日 (2013 - 02 - 27) 全文	1-14
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
Y	WO 2017195216 A1 (JUBILANT BIOSYS LIMITED) 2017年 11月 16日 (2017 - 11 - 16) 参见说明书摘要, 说明书第4-8页, 第240, 277页实施例46和127	1-14															
Y	CN 104203914 A (奥瑞泽恩基因组学股份有限公司) 2014年 12月 10日 (2014 - 12 - 10) 参见说明书摘要, 说明书第2-3页, 第127-128, 130, 142页实施例7, 14, 62	1-14															
Y	CN 103857393 A (葛兰素史密斯克莱知识产权第2号有限公司) 2014年 6月 11日 (2014 - 06 - 11) 参见说明书摘要, 说明书第2-6页, 第116页实施例146	1-14															
A	CN 102947265 A (奥瑞泽恩基因组学股份有限公司) 2013年 2月 27日 (2013 - 02 - 27) 全文	1-14															
国际检索实际完成的日期	2019年 11月 25日	国际检索报告邮寄日期	2019年 12月 23日														
ISA/CN的名称和邮寄地址	中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	授权官员	原悦 电话号码 86-(010)-53962235														

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/105683

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2017195216	A1	2017年 11月 16日	EP	3455204	A1	2019年 3月 20日
				KR	20190005838	A	2019年 1月 16日
				CA	3022561	A1	2017年 11月 16日
				JP	2019521082	A	2019年 7月 25日
				AU	2017263361	A1	2018年 10月 4日
				CN	109153636	A	2019年 1月 4日
CN	104203914	A	2014年 12月 10日	US	2018354902	A1	2018年 12月 13日
				JP	2014532619	A	2014年 12月 8日
				US	2015025054	A1	2015年 1月 22日
				WO	2013057320	A1	2013年 4月 25日
				AU	2012324803	A1	2014年 6月 5日
				KR	20140081884	A	2014年 7月 1日
				JP	2017226671	A	2017年 12月 28日
				AU	2017254889	A1	2017年 11月 23日
				US	2017008844	A1	2017年 1月 12日
				RU	2014120210	A	2015年 11月 27日
				CN	107266345	A	2017年 10月 20日
				CA	2852355	A1	2013年 4月 25日
				EP	2768805	A1	2014年 8月 27日
				CN	103857393	A	2014年 6月 11日
EP	2688568	A2	2014年 1月 29日				
JP	2014515013	A	2014年 6月 26日				
US	2016220547	A1	2016年 8月 4日				
KR	20140036163	A	2014年 3月 25日				
US	2014371176	A1	2014年 12月 18日				
CA	2831143	A1	2012年 10月 4日				
US	2018000805	A1	2018年 1月 4日				
US	2014018393	A1	2014年 1月 16日				
CN	102947265	A	2013年 2月 27日	EP	2560947	A1	2013年 2月 27日
				WO	2011131697	A1	2011年 10月 27日
				JP	2013525331	A	2013年 6月 20日
				US	2015368186	A1	2015年 12月 24日
				EP	3133059	A1	2017年 2月 22日
				KR	20130059347	A	2013年 6月 5日
				US	2014213657	A1	2014年 7月 31日
				US	2013090386	A1	2013年 4月 11日
				RU	2012148758	A	2014年 5月 27日
				AU	2011244325	A1	2012年 12月 6日