

(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
2019 年 1 月 24 日 (24.01.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/015672 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 235/30 (2006.01) **A61K 31/437** (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/4184** (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

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。

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/096447

(22) 国际申请日: 2018 年 7 月 20 日 (20.07.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201710600014.0 2017年7月21日 (21.07.2017) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发股份有限公司
(MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江
苏省南京市南京高新开发区高新路9号商务
办公楼218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(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))。

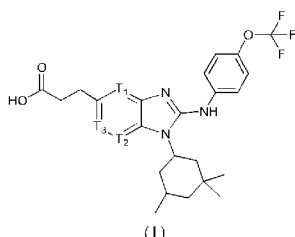
(72) 发明人: 王大海(WANG, Dahai); 中国上海市浦
东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。
钱文远(QIAN, Wenyuan); 中国上海市浦东新
区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 刘
世岚(LIU, Shilan); 中国上海市浦东新区富
特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 陈曙辉
(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中
路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(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,

(54) Title: PYRIDOIMIDAZOLE COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 吡啶并咪唑类化合物及其应用



(57) Abstract: Disclosed are a pyridoimidazole compound and the use of the same as an IDH mutant inhibitor. In particular, disclosed are the compound as shown in formula (I), a tautomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 一种吡啶并咪唑类化合物及其作为IDH突变体抑制剂的应用, 具体为式(I)所示化合物、其互变异构体或其药学上可接受的盐。

WO 2019/015672 A1

吡啶并咪唑类化合物及其应用

相关申请的引用

本申请主张如下优先权：

CN201710600014.0，申请日 2017-07-21。

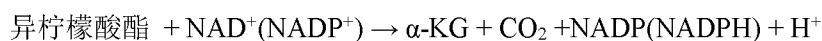
技术领域

本发明涉及一系列吡啶并咪唑类化合物及其作为 IDH 突变体抑制剂的应用，具体涉及式(I)所示化合物、其互变异构体或其药学上可接受的盐。

技术背景

异柠檬酸脱氢酶 (Isocitrate dehydrogenase)是柠檬酸循环过程中的重要酶，催化异柠檬酸氧化脱羧成 2-氧代戊二酸(即 2- α -酮戊二酸， α -KG)。IDH 1 这种基因编码的蛋白是在细胞质和过氧化物酶体中发现的 NADP(+)-依赖性异柠檬酸脱氢酶，其中含有 PTS-1 过氧化物酶靶向信号序列。该酶在过氧化物酶体中的存在暗示在用于内部 NADPH 再生中的作用。

非突变例如野生型 IDH 催化异柠檬酸氧化脱羧的同时，还原 $\text{NAD}^+(\text{NADP}^+)$ 至 $\text{NADP}(\text{NADPH})$ ：

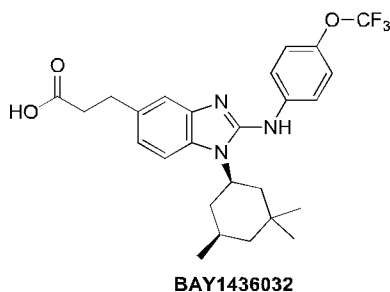


已经在多种肿瘤，包括胶质瘤、急性髓性白血病 (AML)、软骨肉瘤、肝内胆管瘤、黑色素瘤、前列腺癌、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤中，发现 IDH 1/2突变蛋白 (IDH 1/2 m) (Balss J. Acta Neuropathol. 2008 Dec;1 16(6):597-602, Mardis ER, N Engl J Med. 2009 Sep 10;361 (11):1058-66, Amary MF, J Pathol. 2011Jul;224(3):334-43, Borger DR, Oncologist. 2012;17(1):72-9, Shibata T, Am J Pathol.2011 Mar; 178(3): 1395-402, Giam AF, Oncogene. 2012 Aug 16;31(33):3826, Cairns RA, Blood. 2012 Feb 23; 9(8): 901-3)。胶质瘤中，非原发性胶质母细胞瘤中70%以上具有IDH1突变，IDH1突变肿瘤中92.7%是精氨酸被组氨酸替代(即IDH1 R132H) (Hartmann C, Acta Neuropathol. 2009 Oct;1 18(4):469-74)。

IDH 突变蛋白具有新的蛋白功能，即催化还原 α -KG生成致癌代谢物2-羟基戊二酸(2-HG)。2-HG 的产生据信有助于癌症的形成和发展(Dang L , Nature, 2009 Dec 10;462(7274):739-44)。正常细胞中产生2-HG的水平非常低，但是具有IDH突变的细胞能产生高水平的2-HG。在具有IDH突变的肿瘤中同样能够发现高水平的2-HG。

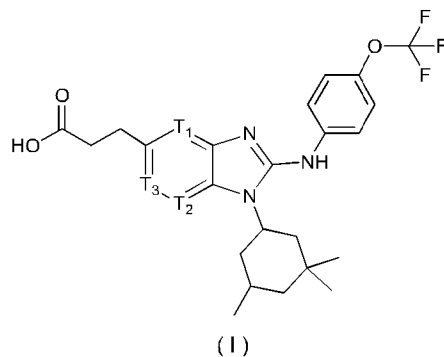
因此突变 IDH 及其新活性的抑制是用于癌症治疗的潜在方法，也就存在需要获得 IDH 突变体的抑制剂来抑制其产生 2-HG 的新作用。

Acta Neuropathol (2017, Vol(133), Issue 4, 629–644)公开了化合物 BAY1436032 的具体结构。



发明内容

本发明提供了式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

T₁ 选自 N 或 C(R₁);

T₂ 选自 N 或 C(R₂);

T₃ 选自 N 或 C(R₃);

且 T₁、T₂、T₃ 中至少 1 个选自 N;

R₁ 选自: H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂;

R₂ 选自: H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂;

R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基;

R 选自: F、Cl、Br、I、OH、NH₂;

所述 C₁₋₃ 杂烷基之“杂”分别独立地选自: O、S、NH、-C(=O)NH-;

上述杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2、3 或 4。

本发明的一些方案中, 上述 T₁ 选自 N 或 CH。

本发明的一些方案中, 上述 T₂ 选自 N 或 CH。

本发明的一些方案中, 上述 R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基, R 如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₃ 选自: H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、Me、Et、CF₃、。

本发明的一些方案中, 上述 T₃ 选自: N、CH、C(F)、C(Me)、C(CF₃)、C(Et)、C(OCH₃)。

本发明的一些方案中, 上述 T₁ 选自 N 或 CH, 其它变量如本发明所定义。

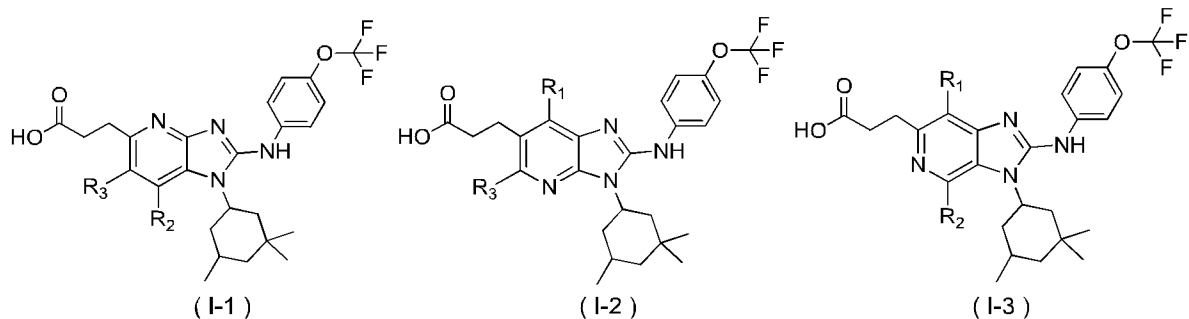
本发明的一些方案中，上述 T₂ 选自 N 或 CH，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R₃ 选自：H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、Me、Et、CF₃、，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 T₃ 选自：N、CH、C(F)、C(Me)、C(CF₃)、C(Et)、C(OCH₃)，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：

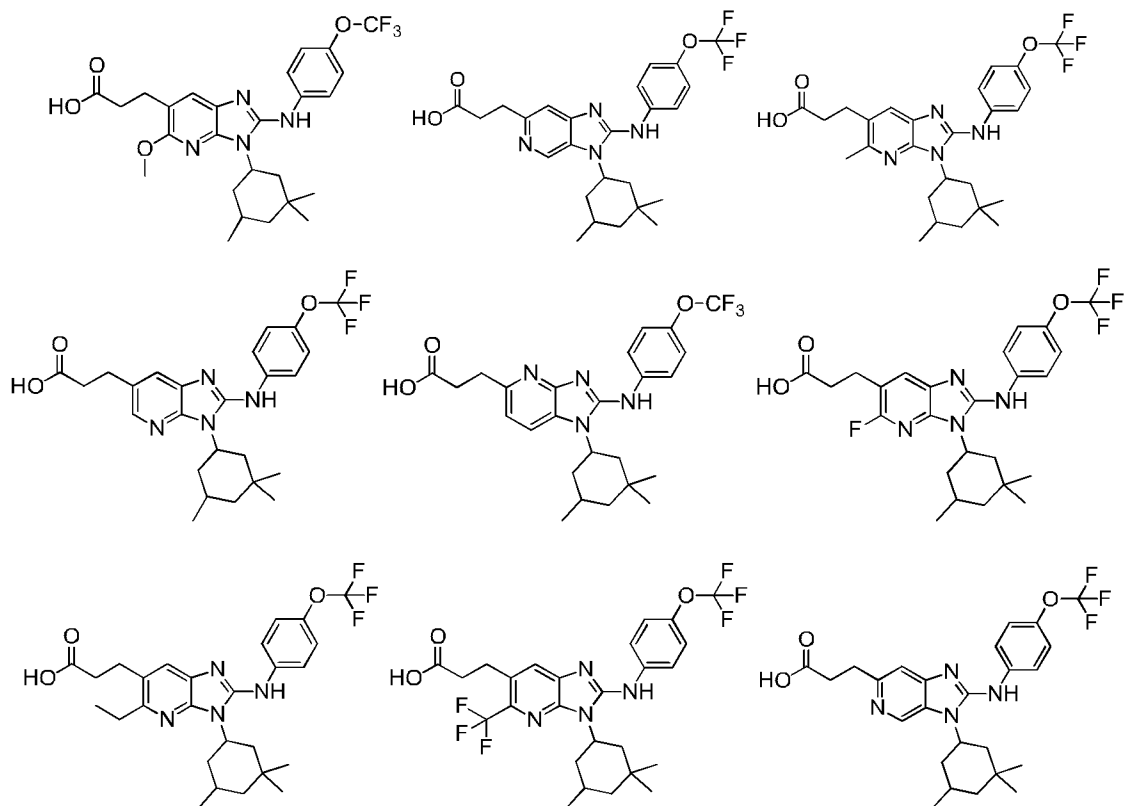


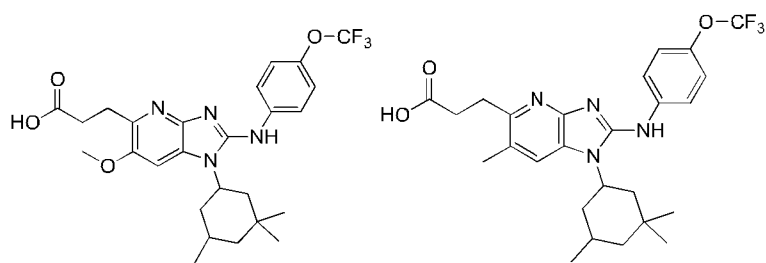
其中，

R₁、R₂、R₃ 如上述所定义。

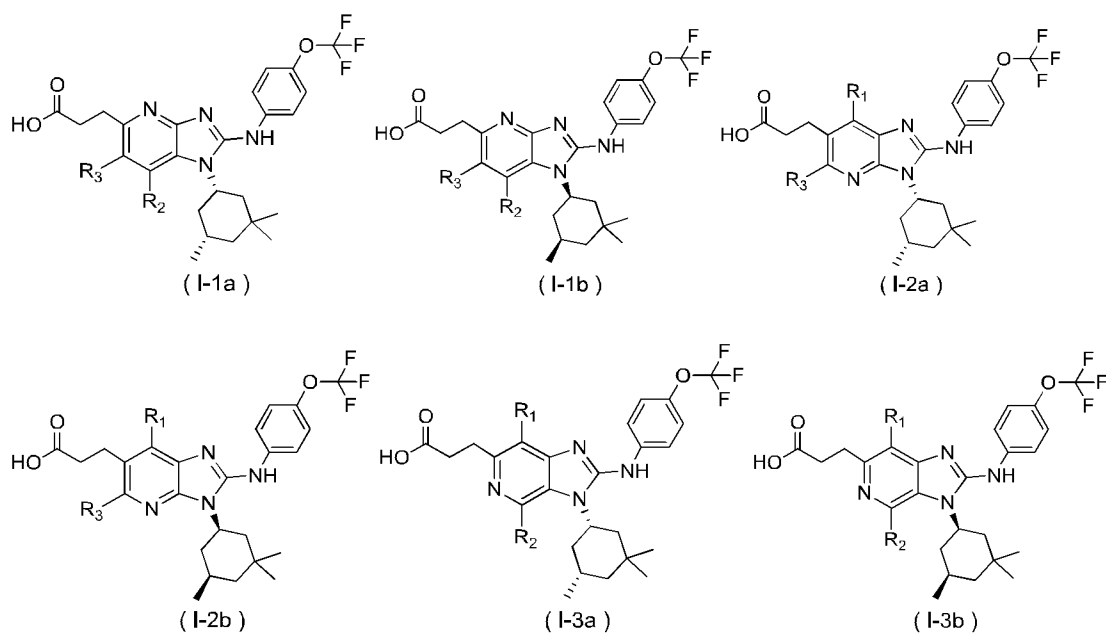
本发明还有一些方案是由上述变量任意组合而来。

本发明还提供了下式所示化合物或其药学上可接受的盐，其选自：





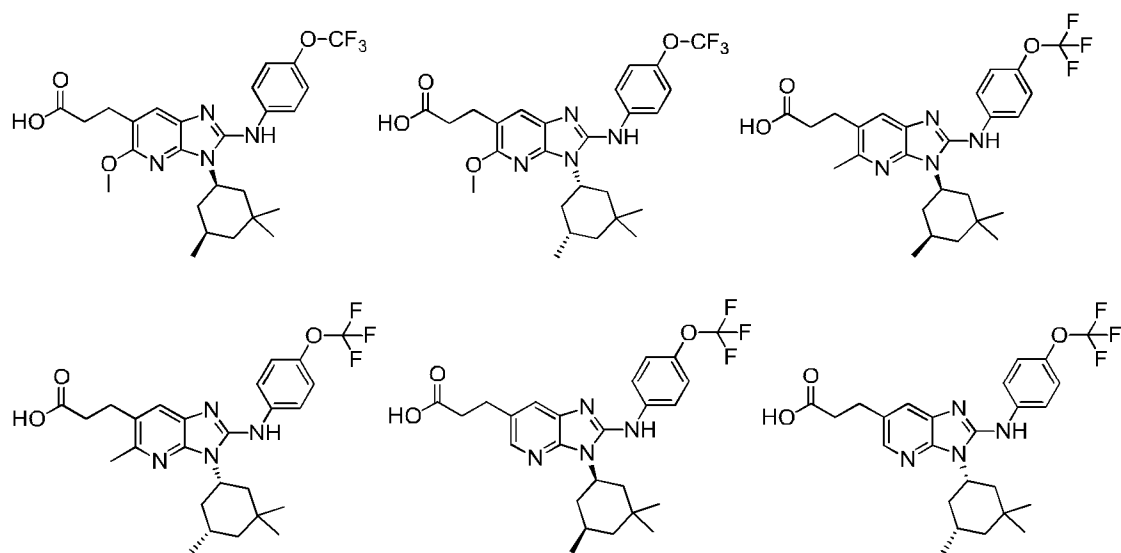
本发明的一些方案中，上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其选自：

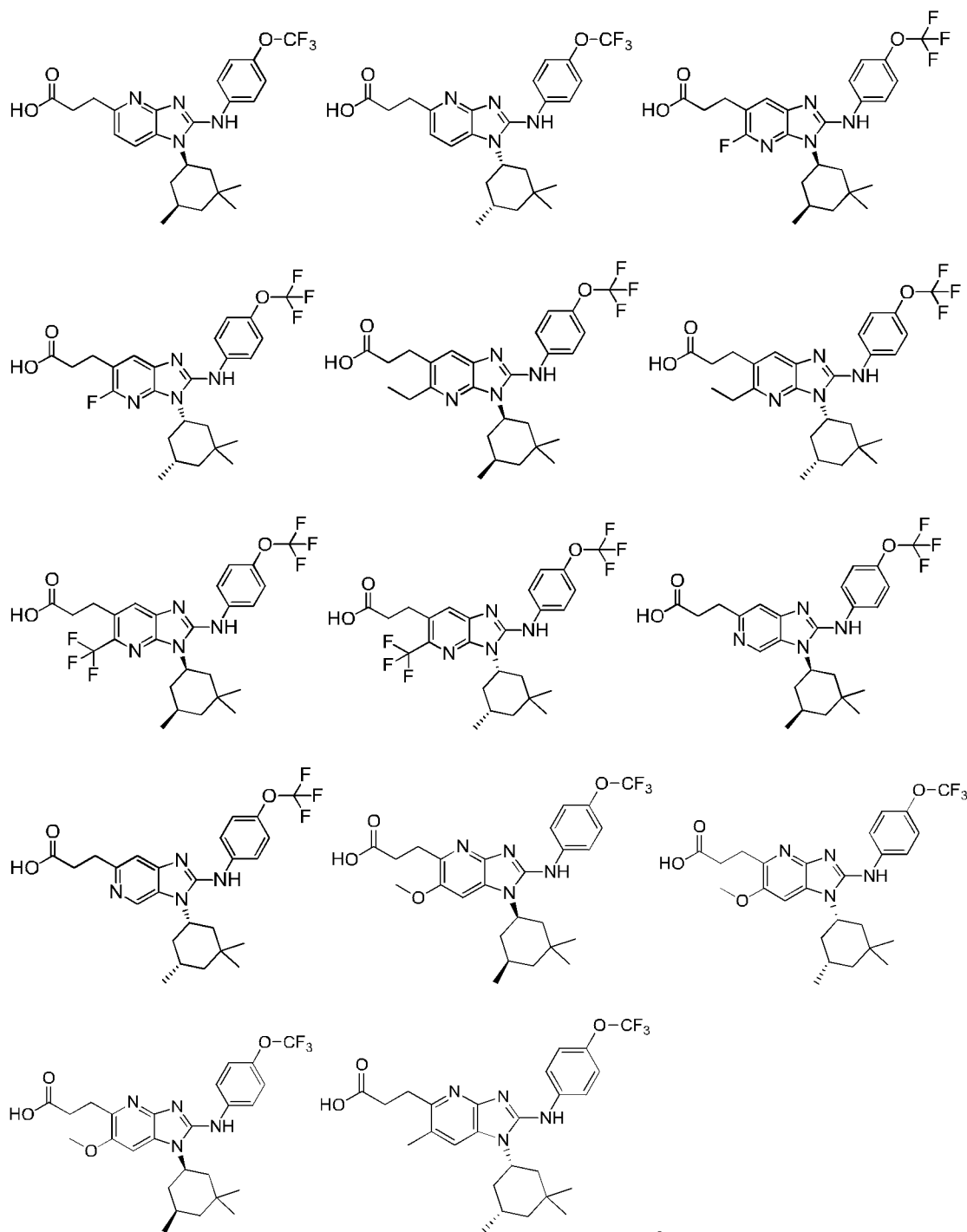


其中，

R_1 、 R_2 、 R_3 如上述所定义。

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：





本发明还提供了一种药物组合物，包括治疗有效量的上述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分以及药学上可接受的载体。

本发明还提供了上述的化合物或其药学上可接受的盐或者上述组合物在制备 IDH 突变体抑制剂相关药物上的应用。

技术效果：

本发明化合物具有良好的选择性和透脑性，对 IDH1 突变体的体外体内抑制作用显著。

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。当本文中出现商品名时，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、有机氨或镁盐或类似的盐。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，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐（参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)）。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。

优选地，以常规方式使盐与碱或酸接触，再分离母体化合物，由此再生化合物的中性形式。化合物的母体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质，例如在极性溶剂中的溶解度不同。

本文所用的“药学上可接受的盐”属于本发明化合物的衍生物，其中，通过与酸成盐或与碱成盐的方式修饰所述母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于：碱基比如胺的无机酸或有机酸盐、酸根比如羧酸的碱金属或有机盐等等。药学上可接受的盐包括常规的无毒性的盐或母体化合物的季铵盐，例如无毒的无机酸或有机酸所形成的盐。常规的无毒性的盐包括但不限于那些衍生自无机酸和有机酸的盐，所述的无机酸或有机酸选自 2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢根、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸盐、羟基、羟萘、羟乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水杨酸、硬脂酸、亚乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁、酒石酸和对甲苯磺酸。

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。一般地，优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

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 (R)-

和 (S)-对映体及其混合物,例如(R)-和 (S)-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,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,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。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。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(¹²⁵I)或 C-14(¹⁴C)。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。

除非另有规定，术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的烃原子团或其组合物，有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中，杂原子选自 B、O、N 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮杂原子任选地被季铵化。杂原子或杂原子团可以位于杂烷基的任何内部位置，包括该烷基附着于分子其余部分的位置，但术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”（或硫代烷氧基）属于惯用表达，是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。实例包括但不限于 -CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂、-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃。至多两个杂原子可以是连续的，例如 -CH₂-NH-OCH₃。

除非另有规定，术语“烷基”用于表示直链或支链的饱和烃基，可以是单取代（如 -CH₂F）或多取代的（如 -CF₃），可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。烷基的例子包括甲基 (Me)，乙基 (Et)，丙基 (如，n-丙基和 异丙基)，丁基 (如，n-丁基，异丁基，s-丁基，t-丁基)，戊基 (如，n-戊基，异戊基，新戊基) 等。

“烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基，除非另有规定，C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁、C₂ 和 C₃ 的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基。

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-(3-二甲基氨基丙基)-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 代表叔丁基羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠；r.t. 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；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；SOCl₂ 代表氯化亚砷；CS₂ 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺；NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮；n-Bu₄NF 代表氟化四丁基铵；iPrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔点；LDA 代表二异丙基胺基锂；EDCI 代表 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐。

化合物经手工或者 ChemDraw® 软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

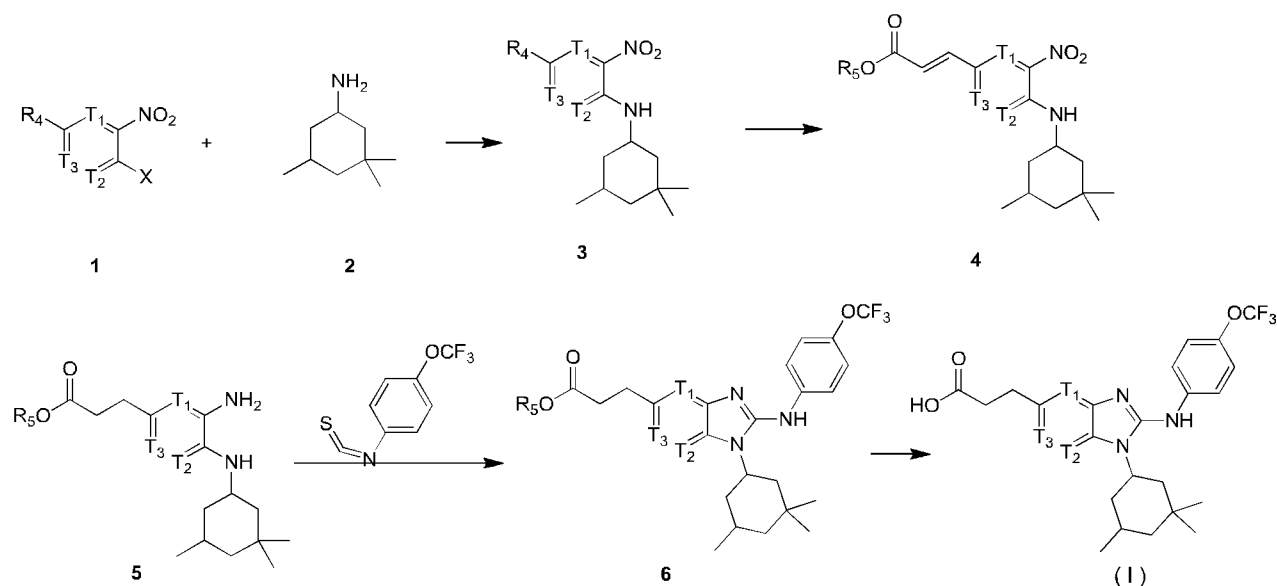
附图说明

图 1: 实施例 2 抑制 Balb/c 小鼠脑瘤中 2-HG 的水平, a) 给药 0.25 小时、2 小时和 8 小时后, 小鼠脑瘤内 2-HG 含量。

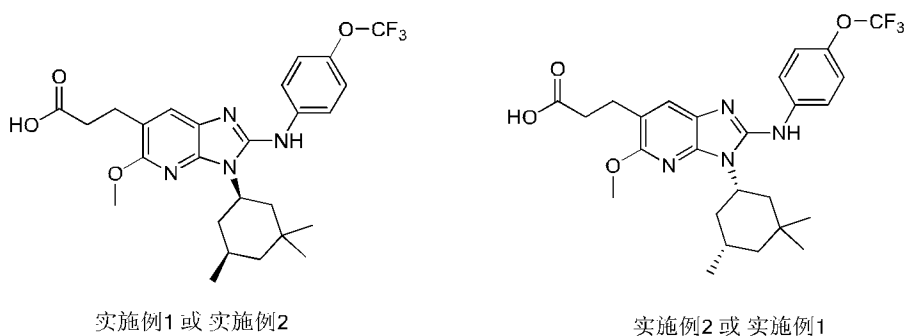
具体实施方式

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各种变化和改进行将是显而易见的。

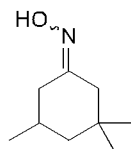
流程 A



实施例 1、2



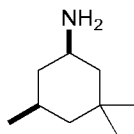
步骤 1: 化合物 1A 的制备



15℃下, 3,3,5-三甲基环己酮 (10.00 克, 71.32 毫摩尔) 和 NH₂OH·HCl (7.43 克, 106.98 毫摩尔) 的水溶液 (100 毫升) 中加入 KOH (12.01 克, 213.96 毫摩尔)。混合物在 15℃搅拌 16 小时, 过滤白色

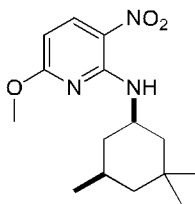
固体，减压抽至恒重得到标题化合物，直接用于下一步，没有进一步纯化。**MS-ESI** (m/z):156 (M+H)⁺。

步骤 2: 化合物 1B 的制备



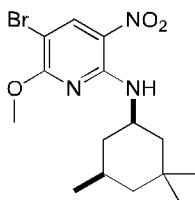
化合物 1A (9.50 克, 61.20 毫摩尔) 的乙醇(200.00 毫升)溶液加热到 80℃, 小块 Na (14.07 克, 612.00 毫摩尔) 加入反应液中, 溶液回流 16 小时后, 再加入 Na (7.03 克, 306.00 毫摩尔), 继续回流 5 小时。反应液用水小心萃灭后加入 2M HCl 调节 pH 为 3-4, 浓缩去除乙醇后, 加入 4M NaOH 调节 pH 为 9-10, 用 CH₂Cl₂ (200 毫升×3) 萃取, 盐水 (300 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 1B。¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ = 2.75 (tt, J=3.9, 11.4 Hz, 1H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.46 (td, J=1.6, 12.6 Hz, 1H), 1.27 - 1.19 (m, 2H), 0.86 - 0.81 (m, 9H), 0.70 - 0.60 (m, 1H), 0.50 (q, J=11.9 Hz, 1H)。

步骤 3: 化合物 1C 的制备



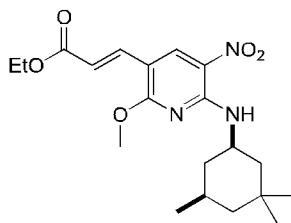
15℃下, 化合物 1B (2.47 克, 17.50 毫摩尔), 2-氯-6-甲氧基-3 硝基-吡啶 (3 克, 15.91 毫摩尔) 的四氢呋喃 (20.00 毫升) 溶液中加入 K₂CO₃ (2.64 g, 19.09 毫摩尔)。反应液加热到 70℃至原料消耗完毕。加入水 (20.00 毫升) 萃灭反应, 乙酸乙酯 (20 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用水和盐水各 20 毫升洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的化合物 1C, 直接用于下一步。

步骤 4: 化合物 1D



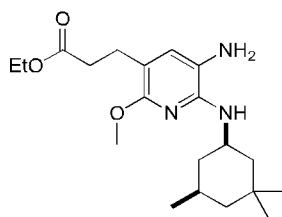
40℃下, 化合物 1C (4.6 克, 15.68 毫摩尔) 的 DMF (50.00 毫升) 溶液中加入 NBS (4.19 克, 23.52 毫摩尔), 40℃搅拌 16 小时后, 加入水 (100.00 毫升) 萃灭反应, 乙酸乙酯 (50 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用水 (50 毫升×2) 和盐水 50 毫升洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的化合物 1D, 直接用于下一步。**MS-ESI** (m/z):372,374 (M+H)⁺。

步骤 5: 化合物 1E



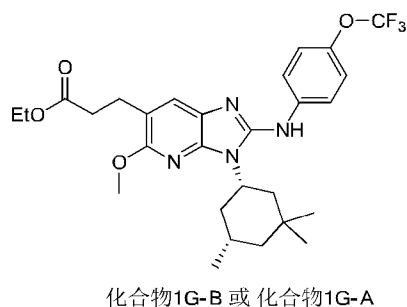
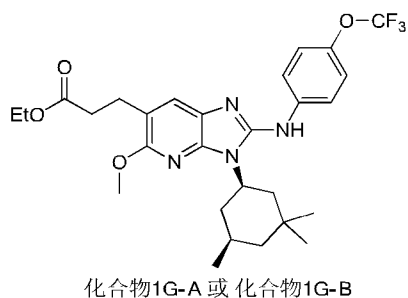
化合物 1D (5.80 克, 15.58 毫摩尔), (E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3, 2-氧硼烷-2-基) 丙烯酸乙酯(4.23 克, 18.70 毫摩尔), 1,1,二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(2.28 克, 3.12 毫摩尔), 碳酸钾(4.31 克, 31.16 毫摩尔)的二氧六环(60.00 毫升)和水(6.00 毫升)混合溶液用氮气置换三次, 然后加热到 100℃搅拌 16 小时, 反应混合物过滤后, 滤液用乙酸乙酯(50 毫升×3)萃取, 合并的有机层用水和盐水各 50 毫升洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过硅胶柱分离纯化得到化合物 1E, 用于下一步反应。

步骤 6: 化合物 1F



化合物 1E (7.50 克, 19.16 毫摩尔)的甲醇(100 毫升)溶液中加入钯碳(0.8 克, 10% 纯度), 把悬浮液抽真空置换氢气多次然后在氢气(15 psi)氛围下 15℃搅拌 16 小时。过滤反应液, 滤液进行减压浓缩得到的残余物通过硅胶柱分离纯化得到化合物 1F。¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ = 6.77 (s, 1H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 3.86 (br s, 2H), 2.72 (br s, 3H), 2.56 - 2.50 (m, 2H), 2.09 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.92 (brd, J = 12.2 Hz, 1H), 1.77 (dddd, J = 3.5, 6.5, 12.0, 15.3 Hz, 1H), 1.39 (br d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.29 - 1.20 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 0.94 - 0.91 (m, 6H), 0.89 - 0.84 (m, 1H), 0.81 - 0.74 (m, 1H). MS-ESI (m/z): 364 (M+H)⁺.

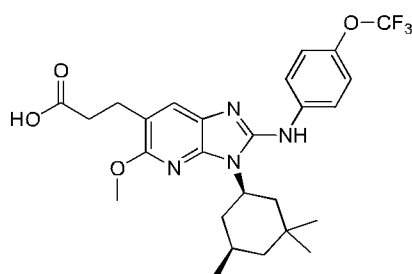
步骤 7: 化合物 1G-A、化合物 1G-B 的制备



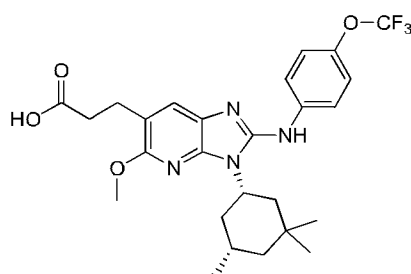
在 30℃下, 化合物 1F (500.00 毫克, 1.38 毫摩尔)的四氢呋喃(3.00 毫升)溶液中加入 1-异硫氰基-4-(三氟甲氧基)苯(301.50 毫克, 1.38 毫摩尔), 30℃搅拌 1 小时, 然后再加入 EDCI (527.38 毫克, 2.75 毫摩尔), 反应液升温到 70℃搅拌 1 小时, 加入水(5 毫升)淬灭反应, 乙酸乙酯(10 毫升×3)萃取, 合并的有机层用水和盐水各 20 毫升洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过硅

胶柱分离纯化得到标题化合物的消旋体, 消旋体经过 SFC (SFC 拆分条件: 柱: Chiralcel OD-3 100×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇 (0.05% 二乙胺); 梯度: CO₂ 中异丙醇的含量从 5% 到 40% (0.05% 二乙胺), 流速: 3mL/min, 波长: 220nm) 拆分得到化合物 1G-A, 保留时间为 1.609 分钟; 化合物 1G-B, 保留时间为 1.689 分钟。

步骤 8: 实施例 1、2



实施例1 或 实施例2

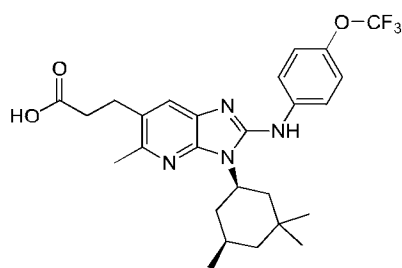


实施例2 或 实施例1

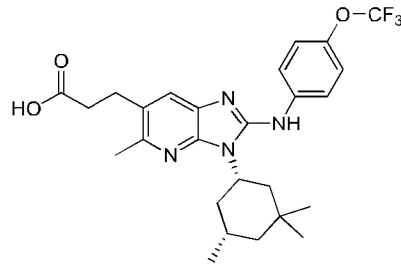
20℃下, 化合物 1G-A (267 毫克, 486.70 微摩尔) 的甲醇 (2.00 毫升) 和水 (2.00 毫升) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (40.85 毫克, 973.39 微摩尔), 反应液在 50℃搅拌 1 小时, 反应混合物减压浓缩后制备分离得到实施例 1。¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.51 (s, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.66 - 4.51 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.67 (t, J=12.4 Hz, 1H), 2.59 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.24 (q, J=12.7 Hz, 1H), 1.88 (br d, J=9.5 Hz, 2H), 1.51 (br t, J=15.7 Hz, 2H), 1.04 (d, J=10.5 Hz, 6H), 0.99 (d, J=6.3 Hz, 4H)。

20℃下, 化合物 1G-B (330 毫克, 601.53 微摩尔) 的甲醇 (5.00 毫升) 和水 (5.00 毫升) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (50.49 毫克, 1.20 毫摩尔), 反应液在 50℃搅拌 1 小时, 反应混合物减压浓缩后制备分离得到实施例 2。¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.50 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.64 - 4.51 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.66 (t, J=12.4 Hz, 1H), 2.58 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.23 (q, J=12.5 Hz, 1H), 1.86 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 1.50 (br t, J=14.4 Hz, 2H), 1.03 (d, J=10.5 Hz, 6H), 1.01 - 0.96 (m, 4H)。

实施例 3、4

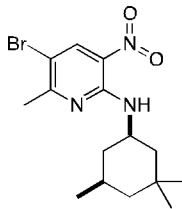


实施例3 或 实施例4



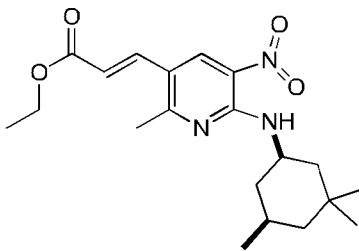
实施例4 或 实施例3

步骤 1: 化合物 3A 的制备



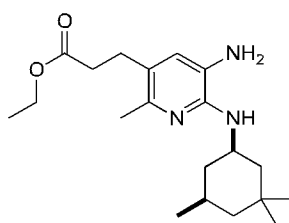
5-溴-2-氯-6-甲基-3-硝基吡啶 (2 克, 7.95毫摩尔) 的DMF溶液 (20.00毫升) 中加入化合物1B (1.69 克, 11.93毫摩尔) 和 K_2CO_3 (1.32 g, 9.54毫摩尔)。反应液加热到70℃至原料消耗完毕。反应体系加入水 (150毫升) 中, 乙酸乙酯 (50毫升×2) 萃取, 合并的有机层用盐水 (100毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩柱层析纯化得到的化合物3A。 ^1H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.01 (br d, J =7.5 Hz, 1H), 4.40 (ttd, J =3.9, 8.0, 11.9 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.42 (br d, J =13.3 Hz, 1H), 1.08 (d, J =12.0 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (d, J =6.5 Hz, 3H), 0.89 - 0.80 (m, 2H).

步骤 2: 化合物 3B 的制备



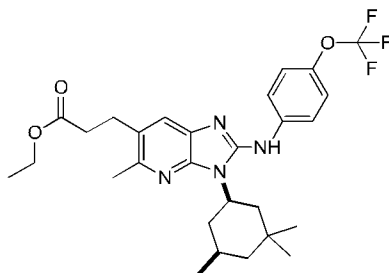
氮气下, 化合物3A (2 克, 5.61毫摩尔) 的二氧六环 (60.00毫升) 和水 (6.00毫升) 的混合溶液中加入(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3, 2-氧硼烷-2-基) 丙烯酸乙酯 (2.54克, 11.23 毫摩尔), 1,1-二(二苯膦基) 二茂铁二氯化钯 (410.77毫克, 561.39微摩尔), 碳酸钾 (2.33克, 16.84毫摩尔), 然后加热到90℃搅拌 5小时, 反应混合物倾入100毫升水中, 乙酸乙酯 (50毫升×2) 萃取, 合并的有机层用饱和盐水 (50毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过硅胶柱分离纯化得到化合物3B。 ^1H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 8.59 (s, 1H), 8.19 (br d, J =7.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J =15.8 Hz, 1H), 6.31 (d, J =15.8 Hz, 1H), 4.49 (dtd, J =4.0, 8.0, 12.0 Hz, 1H), 4.27 (q, J =7.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.43 (br d, J =13.6 Hz, 1H), 1.35 (t, J =7.2 Hz, 3H), 1.12 - 1.07 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (d, J =6.5 Hz, 3H), 0.89 - 0.78 (m, 2H).

步骤 3: 化合物 3C 的制备



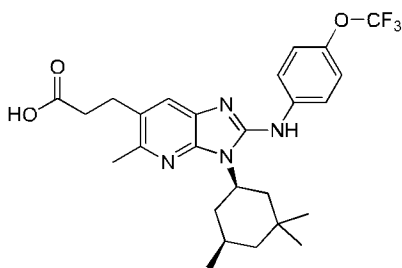
化合物3B (2.1 克, 5.59毫摩尔)的甲醇(60 毫升)溶液中加入钯碳(200毫克, 10% 纯度), 把悬浮液抽真空置换氢气多次然后在氢气 (15 psi) 氛围下20℃搅拌16小时。过滤反应液, 滤液进行减压浓缩得到化合物3C, 直接用于下一步反应。

步骤 4: 化合物 3D 的制备

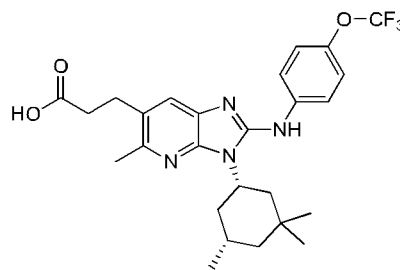


10℃下, 化合物3C (1.9 克, 5.47毫摩尔)的四氢呋喃(20毫升)溶液中加入1-异硫氰基-4-(三氟甲氧基)苯 (1.32 克, 6.01毫摩尔), 反应体系在40℃搅拌16小时后加入EDCI (1.26 克, 6.56毫摩尔), 反应液升温到80℃搅拌2小时, 反应体系倾入水 (30毫升) 中, 乙酸乙酯 (30毫升×2) 萃取, 合并的有机层用饱和和盐水 (30毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过硅胶柱分离纯化得到化合物3D。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.51 (br d, J=9.3 Hz, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 6.42 (br s, 1H), 4.53 (br t, J=12.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 5H), 2.31 (br t, J=12.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.75 (m, 2H), 1.58 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 1.47 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 1.27 - 1.23 (m, 3H), 1.07 - 1.01 (m, 6H), 0.99 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.89 - 0.82 (m, 1H).

步骤 5: 实施例 3、4 的制备



实施例3 或 实施例4

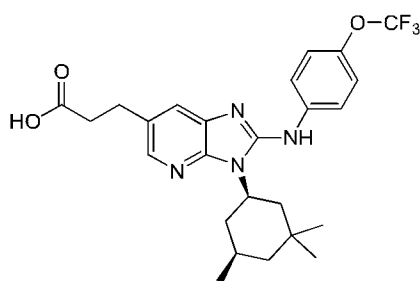


实施例4 或 实施例3

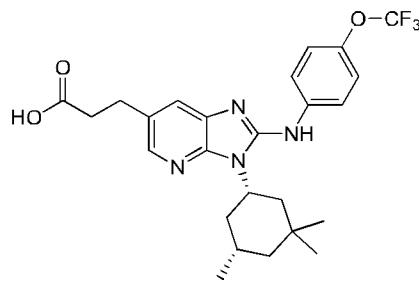
20℃下, 化合物 3D (2.5 克, 4.69 毫摩尔) 的 THF (24 毫升) 和水 (12 毫升) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (984.88 毫克, 23.47 毫摩尔), 反应液在 40℃搅拌 16 小时, 反应混合物减压浓缩后加入 1M HCl 调 pH= 2, 乙酸乙酯 (15 毫升×2) 萃取, 合并的有机层用饱和盐水 (20 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物的消旋体, 消旋体经过 SFC (SFC 拆分条件: 柱: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m. 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇 (0.05% 二乙胺). 梯度: 5 分钟内, B 的含量 5 分钟内从 5% 到 40%, 保持在 40% 含量 2.5 分钟, 然后 B 保持在 5% 含量 2.5 min. 流速: 2.5mL/min. 柱温: 35℃) 拆分得到实施例 3, 保留时间为 4.638 分钟; 实施例 4, 保留时间为 5.043 分钟。实施例 3: ¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.95 (s, 1H), 7.17 (br d, J=8.3 Hz, 2H), 7.05 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 4.05 (br t, J=12.2

Hz, 1H), 3.17 - 2.99 (m, 2H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.53 (br t, J=12.5 Hz, 1H), 2.07 (q, J=12.4 Hz, 1H), 1.59 (br d, J=11.8 Hz, 1H), 1.43 (br d, J=11.8 Hz, 2H), 1.28 (br d, J=10.5 Hz, 1H), 0.97 - 0.88 (m, 4H), 0.85 (br d, J=6.3 Hz, 3H), 0.49 (s, 3H)。实施例 4: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.96 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.15 - 2.99 (m, 2H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.53 (t, J=12.7 Hz, 1H), 2.07 (q, J=12.1 Hz, 1H), 1.59 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 1.43 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 1.28 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 0.97 - 0.88 (m, 4H), 0.85 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.49 (s, 3H)。

实施例 5、6

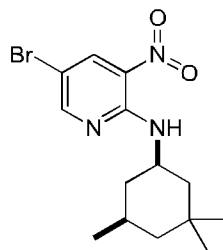


实施例5或 实施例6



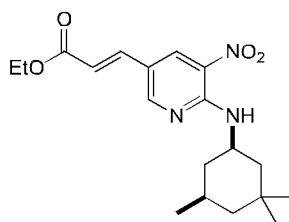
实施例6或 实施例5

步骤 1: 化合物 5A 的制备



化合物 1B (713.88 毫克, 5.05 毫摩尔), 5-溴-2-氯-3 硝基-吡啶 (1 克, 4.21 毫摩尔) 的 DMF (30.00 毫升) 溶液中加入 K_2CO_3 (1.16 g, 8.42 毫摩尔)。反应液加热到 70°C 至原料消耗完毕。反应体系倾入水 (150 毫升) 中, 乙酸乙酯 (150 毫升 $\times$ 3) 萃取, 合并的有机层用盐水 (150 毫升 $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物经过柱层析纯化得到化合物 5A, 直接用于下一步。

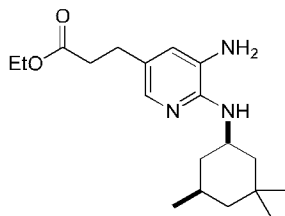
步骤 2: 化合物 5B 的制备



化合物 5A (1.25 克, 3.65 毫摩尔), (E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3, 2-氧硼烷-2-基) 丙烯酸乙酯 (1.65 克, 7.31 毫摩尔), 1,1-二(二苯膦基) 二茂铁二氯化钯 (267.26 毫克, 365.25 微摩尔), 碳酸铯 (2.98 克, 9.13 毫摩尔) 的二氧六环 (32 毫升) 和水 (8 毫升) 混合溶液用氮气置换三次, 然后加热到 90°C 搅拌

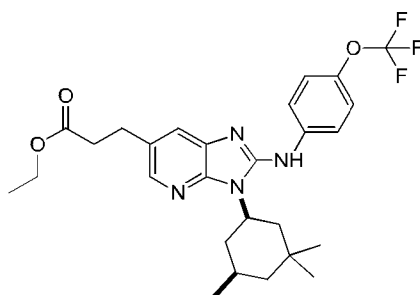
16 小时, 反应混合物过滤后, 用 200mL H₂O 稀释后乙酸乙酯 (150 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用盐水 (100 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过硅胶柱分离纯化得到化合物 5B, 用于下一步反应。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 8.59 - 8.52 (m, 2H), 8.24 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J=16.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J=16.1 Hz, 1H), 4.46 (tdt, J=4.0, 8.0, 11.9 Hz, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 2.13 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.43 (br d, J=13.3 Hz, 1H), 1.37 - 1.32 (m, 3H), 1.17 - 1.09 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 - 0.92 (m, 3H), 0.90 - 0.80 (m, 2H).

步骤 3: 化合物 5C 的制备



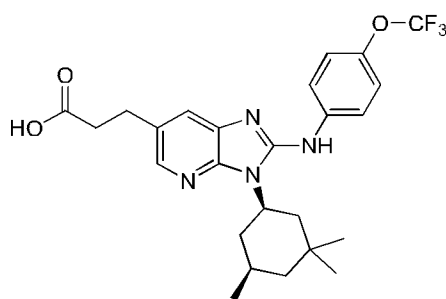
化合物 5B (1.1 克, 3.04 毫摩尔) 的甲醇 (30 毫升) 溶液中加入钯碳 (0.6 克, 10% 纯度), 把悬浮液抽真空置换氢气多次然后在氢气 (15 psi) 氛围下 10°C 搅拌 16 小时。过滤反应液, 滤液进行减压浓缩得到的残余物通过硅胶柱分离纯化得到化合物 5C。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.11 (br s, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 2.59 - 2.49 (m, 2H), 2.21 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 1H), 1.41 - 1.35 (m, 1H), 1.29 - 1.22 (m, 4H), 1.04 - 1.00 (m, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 - 0.87 (m, 3H), 0.79 (t, J=12.5 Hz, 1H), 0.59 (q, J=11.8 Hz, 1H).

步骤 4: 化合物 5D 的制备

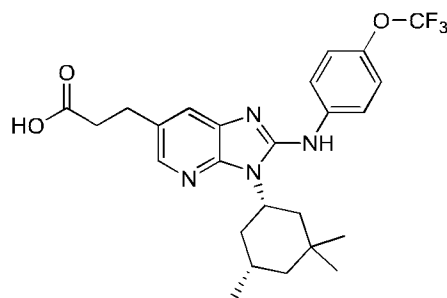


化合物 5C (0.95 克, 2.85 毫摩尔) 的四氢呋喃 (30 毫升) 溶液中加入 1-异硫氰基-4- (三氟甲氧基) 苯 (686.86 毫克, 3.13 毫摩尔), 反应体系在 30°C 搅拌 2 小时后加入 EDCI (655.36 毫克, 3.42 毫摩尔), 反应液升温到 70°C 搅拌 16 小时, 反应结束后, 体系减压浓缩得到的残余物通过硅胶柱分离纯化得到化合物 5D。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 8.01 (s, 1H), 7.63 - 7.45 (m, 3H), 7.21 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 6.63 (br s, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 1H), 4.15 - 4.12 (m, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.64 (br t, J=7.8 Hz, 2H), 2.33 (br t, J=12.8 Hz, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.89 (br d, J=11.8 Hz, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.57 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 1.45 (br d, J=13.3 Hz, 1H), 1.25 - 1.23 (m, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (br d, J=6.3 Hz, 4H).

步骤 5: 实施例 5、6



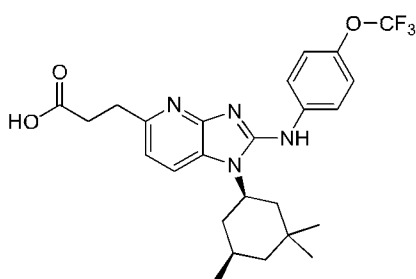
实施例5 或 实施例6



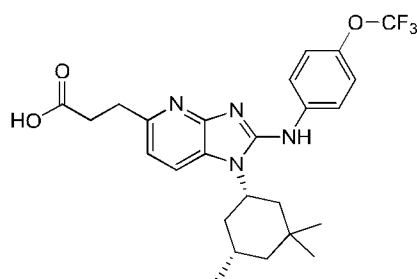
实施例6或 实施例5

20℃下, 化合物 5D (1.1 克, 2.12 毫摩尔) 的 THF (20 毫升) 和水 (20 毫升) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (445.07 毫克, 10.61 毫摩尔), 反应液在 40℃搅拌 2 小时, 反应混合物减压浓缩后加入 1M HCl 调 pH=3-4, 乙酸乙酯 300 毫升萃取, 合并的有机层用饱和盐水 (200 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物的消旋体, 消旋体经过 SFC (SFC 拆分条件: 柱: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3um. 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇 (0.05% 二乙胺). 梯度: B 的含量 5 分钟内从 5% 升到 40% , 保持在 40% 2.5 分钟, 然后降为 5% 2.5 min. 流速: 2.5mL/min. 柱温: 35℃) 拆分得到实施例 5, 保留时间为 4.354 分钟; 实施例 6, 保留时间为 4.872 分钟。实施例 5: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d) δ= 12.14 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.93-7.87 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.70-4.64 (m, 1H), 2.86 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.59-2.55 (m, 3H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.96 - 0.85 (m, 7H)。实施例 6: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d) δ = 9.23 (s, 1H), 7.93-7.87 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.67 (q, J=11.6 Hz, 1H), 2.85 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.59-2.55 (m, 3H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.96 - 0.90 (m, 7H)。

实施例 7、8

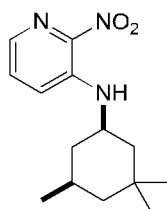


实施例7 或 实施例8



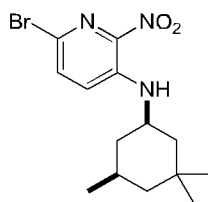
实施例8或 实施例7

步骤 1: 化合物 7A 的制备



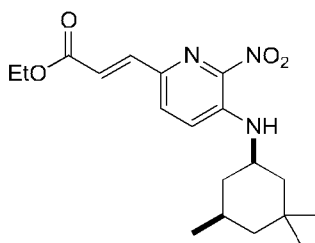
3-氟-2-硝基-吡啶 (200 毫克, 1.41 毫摩尔) 的四氢呋喃 (20.00 毫升) 溶液中加入 K_2CO_3 (291.80 毫克, 2.11 毫摩尔) 和化合物 1B (198.83 毫克, 1.41 毫摩尔)。反应液在 10℃ 搅拌 16 小时。加入水 (10.00 毫升) 萃取反应, 乙酸乙酯 (10 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用盐水 10 毫升洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的化合物 7A, 直接用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.79 (dd, J=1.3, 3.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 3.57 (tdt, J=3.9, 7.7, 11.6 Hz, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 1H), 1.06 (t, J=12.3 Hz, 1H), 0.94 (d, J=15.8 Hz, 6H), 0.88 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.84 - 0.76 (m, 2H)。

步骤 2: 化合物 7B 的制备



化合物 7A (200 毫克, 759.49 微摩尔) 和 NaOAc (62.30 毫克, 759.49 微摩尔) 的 AcOH (2.00 毫升) 溶液中滴加加入 Br_2 (182.06 毫克, 1.14 毫摩尔) 的 AcOH (0.50 毫升) 溶液, 25℃ 搅拌 16 小时后, 反应体系减压浓缩去除 HOAc 得到的残余物在 0℃ 用饱和 $NaHCO_3$ 溶液 (10 毫升) 稀释, 乙酸乙酯 (10 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用盐水 20 毫升洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到残余物经过柱层析纯化得到化合物 7B。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.67 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.54 (tdt, J=3.9, 7.7, 11.7 Hz, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.76 - 1.61 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.07 (t, J=12.3 Hz, 1H), 1.02 - 0.74 (m, 12H)。

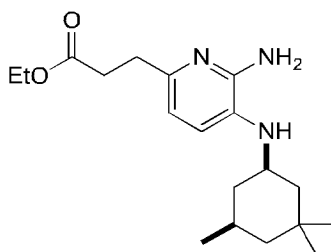
步骤 3: 化合物 7C 的制备



化合物 7B (1.2 克, 3.51 毫摩尔), (E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3, 2-氧硼烷-2-基) 丙烯酸乙酯 (1.19 克, 5.26 毫摩尔), 1,1'-二(二苯膦基) 二茂铁二氯化钾 (256.57 毫克, 350.64 微摩尔), 碳酸钾 (1.45 克, 10.52 毫摩尔) 的二氧六环 (20.00 毫升) 和水 (5.00 毫升) 混合溶液用氮气置换三次, 然后加热到 80℃ 搅拌 1.5 小时, 反应混合物加入 30 毫升水后, 用乙酸乙酯 (20 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用盐水 50 毫升洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过硅胶柱分离纯化得到化合物 7C。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.81 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J=15.9 Hz, 1H), 4.28 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 1H), 2.11 (br d, J=12.4 Hz, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.47 (br d, J=13.3 Hz, 1H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.17 (t, J=12.2 Hz, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.02 (s, 3H),

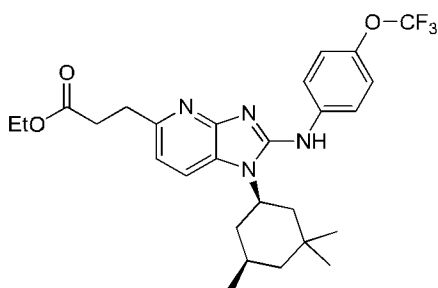
0.98 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.95 - 0.86 (m, 2H).

步骤 4: 化合物 7D 的制备

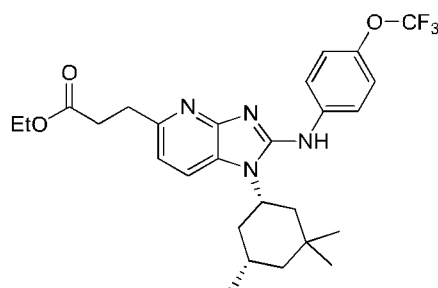


化合物 7C (500 毫克, 1.38 毫摩尔) 的甲醇 (10 毫升) 溶液中加入钨碳 (0.1 克, 10% 纯度), 把悬浮液抽真空置换氢气多次然后在氢气 (15 psi) 氛围下 15°C 搅拌 16 小时。过滤反应液, 滤液进行减压浓缩得到化合物 7D。MS-ESI (m/z): 334 (M+H)⁺.

步骤 5: 化合物 7E-A、7E-B 的制备



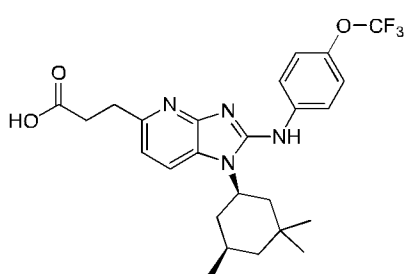
化合物 7E-A 或 化合物 7E-B



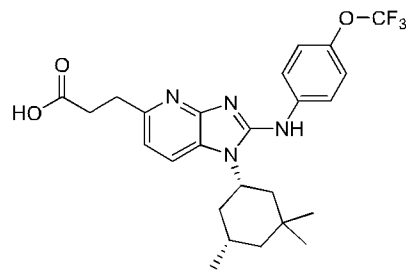
化合物 7E-B 或 化合物 7E-A

化合物 7D (500.00 毫克, 1.50 毫摩尔) 的四氢呋喃 (10 毫升) 溶液中加入 1-异硫氰基-4-(三氟甲氧基) 苯 (361.51 毫克, 1.65 毫摩尔), 30°C 搅拌 3 小时后再加入 EDCI (574.88 毫克, 3.00 毫摩尔), 反应液升温到 70°C 搅拌 3 小时, 加入水 (20 毫升) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (10 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用盐水 20 毫升洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过硅胶柱分离纯化得到标题化合物的消旋体, 消旋体经过 SFC (SFC 拆分条件: 柱: Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D., 3μm, 流动相: A: CO₂, B: 异丙醇 (0.05% 二乙胺); 梯度: 异丙醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中的含量从 5% 到 40%, 流速: 3mL/min, 波长: 220nm) 拆分得到化合物 7E-A, 保留时间为 2.550 分钟; 化合物 7E-B, 保留时间为 2.651 分钟。

步骤 6: 实施例 7、8 的制备



实施例 7 或 实施例 8

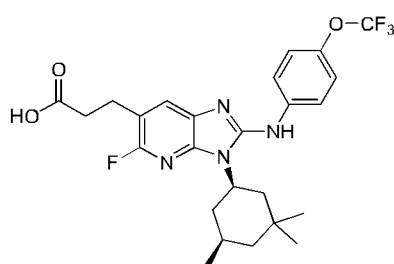


实施例 8 或 实施例 7

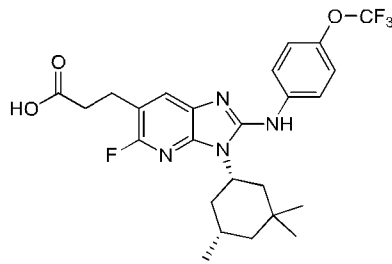
化合物 7E-A (90 毫克, 173.55 微摩尔) 的 THF (1.00 毫升) 和水 (1.00 毫升) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (21.85 毫克, 520.66 微摩尔), 反应液在 15℃ 搅拌 16 小时, 反应混合物加入 1M HCl 调 pH=7, 乙酸乙酯 (10 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用饱和盐水 (20 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后制备分离得到实施例 7。¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 8.25 (dd, J=2.7, 8.1 Hz, 1H), 7.91 - 7.75 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 1H), 3.21 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.84 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.13 - 1.96 (m, 3H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.53 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 1.21 - 1.12 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (d, J=6.4 Hz, 3H).

化合物 7E-B (80 毫克, 154.27 微摩尔) 的 THF (1.00 毫升) 和水 (1.00 毫升) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (19.42 毫克, 462.81 微摩尔), 反应液在 15℃ 搅拌 16 小时, 反应混合物加入 1M HCl 调 pH=7, 乙酸乙酯 (10 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用饱和盐水 (20 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后制备分离得到实施例 8。¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 8.27 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.91 - 7.73 (m, 2H), 7.35 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 3.22 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.85 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.13 - 1.93 (m, 3H), 1.78 - 1.64 (m, 2H), 1.53 (br d, J=13.3 Hz, 1H), 1.21 - 1.12 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (d, J=6.4 Hz, 3H).

实施例 9、10

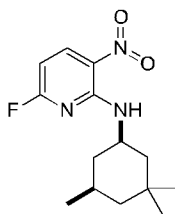


实施例9或 实施例10



实施例10或 实施例9

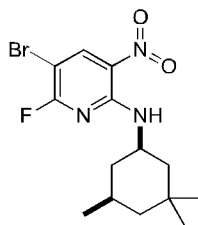
步骤 1: 化合物 9A 的制备



-40℃ 下, 2,6-二氟-3-硝基吡啶 (2 克, 12.49 毫摩尔) 的 THF 溶液 (20.00 毫升) 中滴加加入化合物 1B (3.53 克, 24.99 毫摩尔)。反应液在 -40℃ 反应半小时。反应体系倾入水 (80 毫升) 中, 乙酸乙酯 (50 毫升×2) 萃取, 合并的有机层用饱和盐水 (50 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后柱层析纯化得到的化合物 9A。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 8.51 (dd, J=7.3, 8.8 Hz, 1H), 8.30 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 6.19 - 6.14 (m, 1H), 4.28 (tdt, J=4.0, 8.0, 12.0 Hz, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.42 (td, J=1.7, 13.1 Hz, 1H), 1.14 - 1.09 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.89 -

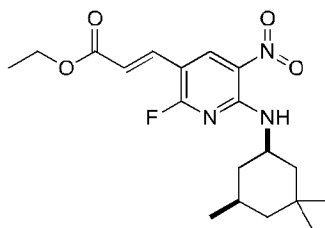
0.84 (m, 1H), 0.83 - 0.78 (m, 1H).

步骤 2: 化合物 9B 的制备



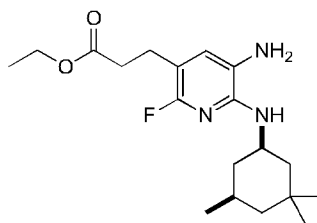
化合物 9A (3.1 克, 11.02 毫摩尔) 的 CH₃CN (40 毫升) 溶液中加入 NBS (1.96 克, 11.02 毫摩尔) 和 AcOH (6.62 毫克, 110.19 微摩尔), 反应体系在 70℃ 搅拌 2 小时后, 倾倒入 100 毫升水中, 乙酸乙酯 (80 毫升×2) 萃取, 合并的有机层用盐水 (80 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 9B, 直接用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 8.61 - 8.56 (m, 1H), 8.13 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 4.16 (tdt, J=4.0, 8.0, 11.9 Hz, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.34 (br dd, J=1.6, 14.9 Hz, 1H), 1.02 (d, J=3.8 Hz, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.92 - 0.88 (m, 3H), 0.86 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.81 - 0.76 (m, 1H), 0.75 - 0.70 (m, 1H).

步骤 3: 化合物 9C 的制备



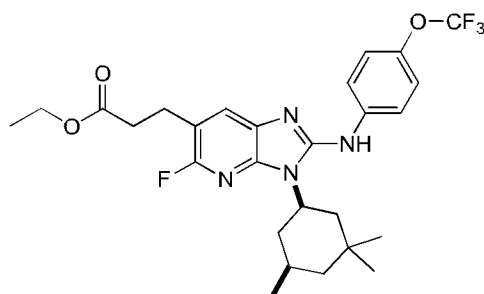
氮气下, 化合物 9B (500 毫克, 1.39 毫摩尔) 的二氧六环 (30.00 毫升) 溶液中加入 (E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧硼烷-2-基) 丙烯酸乙酯 (627.6 毫克, 2.78 毫摩尔), 1,1'-二(二苯膦基) 二茂铁二氯化钯 (101.56 毫克, 138.80 微摩尔), KF (241.93 毫克, 4.16 毫摩尔), 然后反应体系加热到 90℃ 搅拌 16 小时, 反应混合物倾入 50 毫升水后, 用乙酸乙酯 (50 毫升×2) 萃取, 合并的有机层用盐水 (50 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过硅胶柱分离纯化得到化合物 9C。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 8.74 - 8.65 (m, 1H), 8.38 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=16.3 Hz, 1H), 6.82 - 6.73 (m, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 2H), 1.43 (br d, J=13.6 Hz, 1H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.16 - 1.09 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.90 - 0.79 (m, 2H).

步骤 4: 化合物 9D 的制备



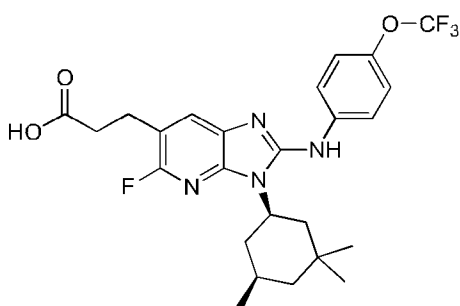
化合物 9C (610 毫克, 1.61 毫摩尔) 的甲醇(10 毫升)溶液中加入 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.53 克, 6.43 毫摩尔), 之后加入 NaBH_4 (121.65 毫克, 3.22 毫摩尔) 的 DMF (5 毫升) 溶液 (反应内温不高于 10 °C), 10°C 搅拌 16 小时。反应混合物倾入 30 毫升水和 10 毫升乙酸乙酯中, 硅藻土过滤后, 乙酸乙酯 (10 毫升 $\times$ 2) 洗涤, 乙酸乙酯 (30 毫升 $\times$ 2) 萃取, 合并的有机层用盐水 (50 毫升 $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的化合物 9D 直接用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 8.03 (s, 1H), 6.90 - 6.78 (m, 1H), 4.14 - 4.11 (m, 2H), 4.01 (br s, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.97 - 2.97 (m, 1H), 2.44 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.76 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 1.38 (br d, J=13.3 Hz, 1H), 1.24 - 1.22 (m, 3H), 1.10 - 1.04 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.79 (t, J=12.7 Hz, 1H), 0.60 (q, J=11.9 Hz, 1H).

步骤 5: 化合物 9E 的制备

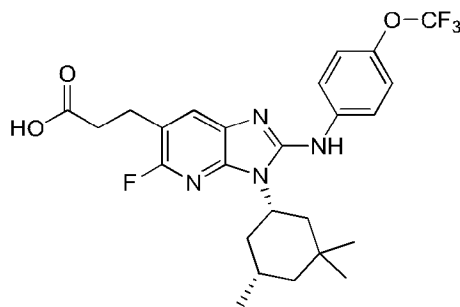


10°C 下, 化合物 9D (590.00 毫克, 1.68 毫摩尔) 的四氢呋喃(10 毫升)溶液中加入 1-异硫氰基-4- (三氟甲氧基) 苯 (404.74 毫克, 1.85 毫摩尔), 反应体系在 40°C 搅拌 16 小时后再加入 EDCI (386.18 毫克, 2.01 毫摩尔), 反应液升温到 80°C 搅拌 4 小时, 加入水 (25 毫升) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (25 毫升 $\times$ 2) 萃取, 合并的有机层用盐水 (30 毫升 $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过硅胶柱分离纯化得到化合物 9E。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.69 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.39 (br t, J=12.2 Hz, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 3.02 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.66 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.94 - 1.75 (m, 2H), 1.47 (br d, J=14.1 Hz, 1H), 1.32 (br s, 1H), 1.26 - 1.22 (m, 3H), 1.08 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 1.04 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.00 (d, J=6.3 Hz, 3H).

步骤 6: 实施例 9、10



实施例9或 实施例10



实施例10或 实施例9

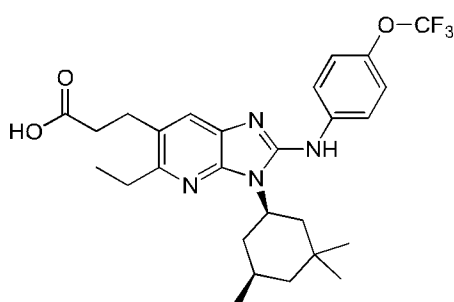
化合物 9E (230 毫克, 428.66 微摩尔) 的二氧六环 (5 毫升) 溶液中加入浓盐酸 (2.2 毫升, 2.24

克), 反应液在 10℃ 搅拌 16 小时, 反应混合物倾入 15 毫升水中, 乙酸乙酯 (15 毫升×2) 萃取, 合并的有机层用饱和盐水 (20 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后得到标题化合物的消旋体。消旋体经过 SFC (SFC 拆分条件: 柱: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm. 流动向 A: CO₂ B: 异丙醇 (0.05% 二乙胺). 梯度: B 的含量 5 分钟内从 5% 升到 40%, 保持在 40% 2.5 分钟, 然后降为 5% 保持 2.5 min. 流速: 2.5mL/min. 柱温: 35℃) 拆分得到实施例 9, 保留时间为 3.895 分钟; 实施例 10, 保留时间为 4.312 分钟。

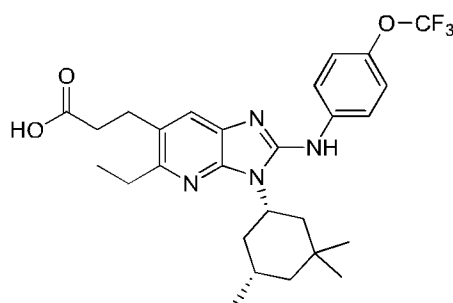
实施例 9: ¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 8.02 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.18 (br d, J=8.3 Hz, 2H), 7.03 (br d, J=8.3 Hz, 2H), 4.07 (br t, J=12.2 Hz, 1H), 3.07 (br s, 2H), 2.83 - 2.63 (m, 2H), 2.37 (br t, J=12.5 Hz, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 1.61 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 1.42 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 1.27 (br d, J=11.8 Hz, 1H), 0.99 (br s, 1H), 0.94 (br s, 3H), 0.86 (br d, J=6.0 Hz, 3H), 0.51 (s, 3H)。

实施例 10: ¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 8.01 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.18 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.04 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 4.14 - 3.99 (m, 1H), 3.07 (br t, J=5.8 Hz, 2H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 1.97 (q, J=12.1 Hz, 1H), 1.61 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 1.42 (br d, J=12.5 Hz, 2H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.86 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.51 (s, 3H)。

实施例 11、12

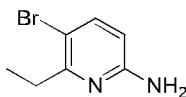


实施例 11 或 实施例 12



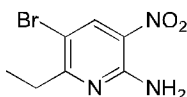
实施例 12 或 实施例 11

步骤 1: 化合物 11A 的制备



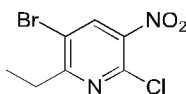
0℃ 下, 2-氨基 6-乙基吡啶 (1 克, 8.19 毫摩尔) 的 CHCl₃ (40.00 毫升) 溶液中分批加入 NBS (1.46 克, 8.19 毫摩尔), 1 小时后, 反应体系减压浓缩得到残余物经过柱层析纯化后得到化合物 11A, 直接用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.44 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.23 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 2.63 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.12 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

步骤 2: 化合物 11B 的制备



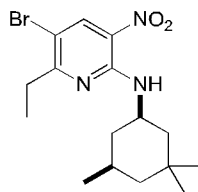
0℃下, HNO₃ (814.83 毫克, 12.93 毫摩尔) 滴加入化合物 11A (1.3 克, 6.47 毫摩尔) 的 H₂SO₄ 溶液 (2 毫升) 中, 继续搅拌 1 小时后, 反应体系升温到 15℃ 搅拌 1 小时, 反应倾入 20 毫升冰水中, 加入 NaOH 水溶液调 pH 到 7, 析出的固体用 10 毫升水洗涤, 固体进一步经过柱层析纯化后得到化合物 11B。

步骤 3: 化合物 11C 的制备



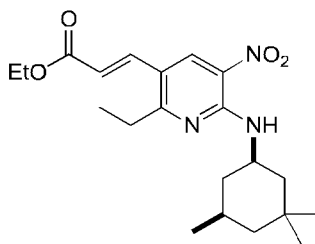
0℃下, 化合物 11B (450 毫克, 1.83 毫摩尔) 的浓 HCl 溶液 (10 毫升) 中加入 NaNO₂ (630.90 毫克, 9.14 毫摩尔), 反应在 15℃ 搅拌 16 小时后, 反应体系用饱和 NaHCO₃ 溶液调至 pH = 8, 乙酸乙酯 (20 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用饱和盐水 (30 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到的残余物经柱层析纯化后得到化合物 11C。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ= 8.41 (s, 1H), 3.05 (q, J=7.4 Hz, 2H), 1.36 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

步骤 4: 化合物 11D 的制备



15℃下, 化合物 11C (300 毫克, 1.13 毫摩尔) 的四氢呋喃 (2.00 毫升) 溶液中加入 K₂CO₃ (312.34 毫克, 2.26 毫摩尔) 和化合物 1B (191.54 毫克, 1.36 毫摩尔)。反应结束后, 加入水 (20.00 毫升) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (10 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用盐水各 20 毫升洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的化合物 11D, 直接用于下一步。

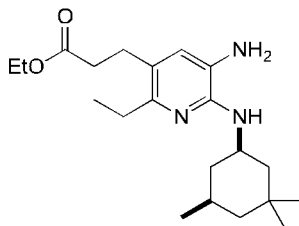
步骤 5: 化合物 11E 的制备



化合物 11D (300 毫克, 810.19 微摩尔), (E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧硼烷-2-基)丙烯酸乙酯(274.75 毫克, 1.22 毫摩尔) 的二氧六环 (4 毫升) 和水 (1 毫升) 混合溶液中加入 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钾 (59.28 毫克, 81.02 微摩尔), 碳酸钾 (335.92 毫克, 2.43 毫摩尔) 用氮气置换三次, 然后加热到 80℃ 搅拌 2 小时, 反应混合物加入 20 毫升水, 乙酸乙酯 (10 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用盐水 20 毫升洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过硅胶柱分离纯化得到化合物 11E。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ= 8.64 - 8.53 (m, 1H), 8.20 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J=15.8 Hz, 1H), 6.39 -

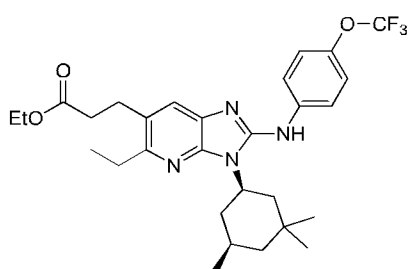
6.24 (m, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 2.94 (q, J=7.4 Hz, 2H), 2.12 (br d, J=12.2 Hz, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.44 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 1.38 - 1.30 (m, 6H), 1.13 - 1.08 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.99 - 0.95 (m, 6H), 0.92 - 0.83 (m, 2H)。

步骤 6: 化合物 11F 的制备

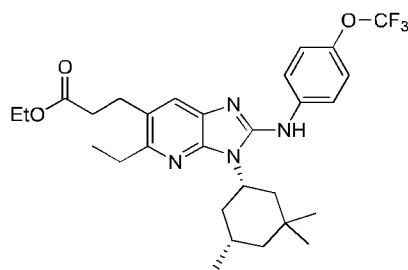


化合物11E (400 毫克, 1.03毫摩尔)的甲醇(100 毫升)溶液中加入钯碳(0.1克, 10% 纯度), 把悬浮液抽真空置换氢气多次然后在氢气 (15 psi) 氛围下10℃搅拌15小时。过滤反应液, 滤液进行减压浓缩得到的化合物11F, 直接用于下一步。

步骤 7: 化合物 11G-A、11G-B 的制备



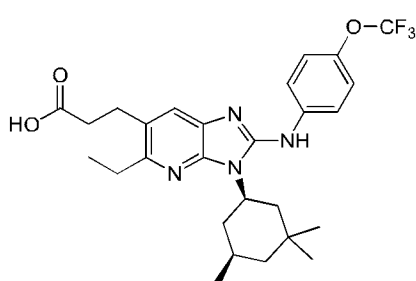
化合物11G- A或化合物11G- B



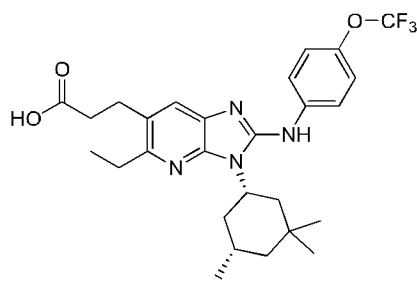
化合物11G- B或 化合物11G- A

在 30℃下, 化合物 11F (300.00 毫克, 829.83 微摩尔)的四氢呋喃(6 毫升)溶液中加入 1-异硫氰基-4-(三氟甲氧基)苯 (200.07 毫克, 912.81 微摩尔), 30℃搅拌 3 小时后再加入 EDCI (318.16 毫克, 1.66 毫摩尔), 反应液升温到 70℃搅拌 3 小时, 加入水 20 毫升淬灭反应, 乙酸乙酯 (10 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用盐水 20 毫升洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过硅胶柱分离纯化得到标题化合物的消旋体, 消旋体经过 SFC (SFC 拆分条件: 柱: Chiralcel OD-3 100×4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇 (0.05% 二乙胺); 梯度: CO₂ 中异丙醇的含量从 5% 到 40%, 流速: 3mL/min, 波长: 220nm)拆分得到化合物 11G-A, 保留时间为 1.7849 分钟; 化合物 11G-B, 保留时间为 1.918 分钟。

步骤 8: 实施例 11、12



实施例11或 实施例12

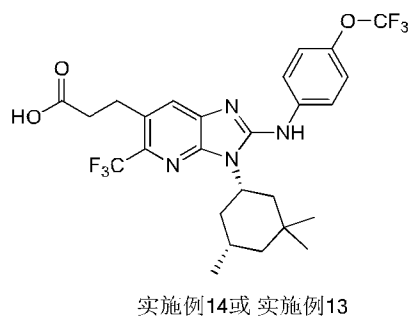
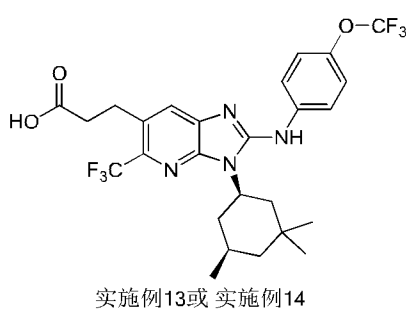


实施例12或 实施例11

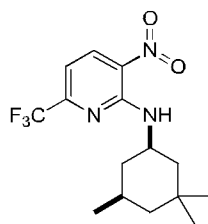
15℃下, 化合物 11G-A (90 毫克, 156.74 微摩尔) 的 THF (1 毫升) 和水 (1 毫升) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (19.73 毫克, 470.23 微摩尔), 反应液在 15℃搅拌 16 小时, 反应混合物加入 1M HCl 调 pH=6, 乙酸乙酯 (5 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用饱和盐水 (10 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后经 HPLC 制备分离得到实施例 11。¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ=7.64-7.62 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44 - 7.47 (m, 2H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 3.08- 3.04 (m, 2H), 2.97- 2.93(m, 2H), 2.86 (t, J=12.4 Hz, 1H), 2.66-2.63 (m, 2H), 2.29 (q, J=12.7 Hz, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.61- 1.51(m, 1H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.20- 1.14(m, 1H), 1.09 (d, J=10.5 Hz, 6H), 1.08-1.03 (m, 3H)。

15℃下, 化合物 11G-B (140 毫克, 221.80 微摩尔) 的 THF (1 毫升) 和水 (1 毫升) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (27.92 毫克, 665.39 微摩尔), 反应液在 15℃搅拌 16 小时, 反应混合物加入 1M HCl 调 pH= 6, 乙酸乙酯 (5 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用饱和盐水 (10 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后经 HPLC 制备分离得到实施例 12。¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ=7.65-7.62 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.49 - 7.51 (m, 2H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 3.08- 3.04 (m, 2H), 2.97- 2.93(m, 2H), 2.86 (t, J=12.4 Hz, 1H), 2.66-2.63 (m, 2H), 2.29 (q, J=12.7 Hz, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.61- 1.51(m, 1H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.20- 1.14(m, 1H), 1.09 (d, J=10.5 Hz, 6H), 1.08-1.03 (m, 3H)。

实施例 13、14



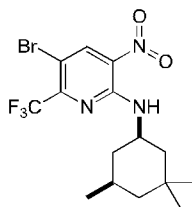
步骤 1: 化合物 13A 的制备



2-氯 3-硝基 6-三氟甲基吡啶 (500 毫克, 2.21 毫摩尔) 的 DMF 溶液 (8 毫升) 中滴加加入化合物 1B (342.94 毫克, 2.43 毫摩尔) 和 K₂CO₃ (366.04 毫克, 2.65 毫摩尔)。反应液在 70℃搅拌 16 小时。反应体系倾入水 (50 毫升) 中, 乙酸乙酯 (50 毫升×2) 萃取, 合并的有机层用饱和盐水 (50 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后柱层析纯化得到的化合物 13A。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ= 8.55 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.02 (br d, J=6.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.40 (tdt, J=4.1, 7.9, 11.8 Hz, 1H), 2.11 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.12 - 1.05 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s,

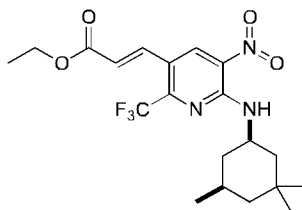
3H), 0.95 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.90 - 0.81 (m, 2H).

步骤 2: 化合物 13B 的制备



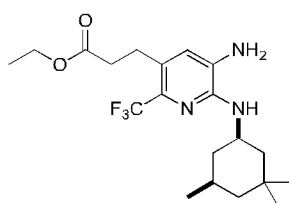
化合物 13A (610 毫克, 1.84 毫摩尔) 的 HOAc (8 毫升) 溶液中加入 NBS (491.52 毫克, 2.76 毫摩尔), 反应体系在 110℃ 搅拌 16 小时后, NaHCO₃ 饱和溶液中和至 pH=11, 乙酸乙酯 (20 毫升×2) 萃取, 合并的有机层用盐水 (20 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 13B, 直接用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 8.69 (s, 1H), 7.93 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 4.36 (tdt, J=4.0, 7.8, 11.8 Hz, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.43 (td, J=1.8, 13.2 Hz, 1H), 1.09 - 1.04 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.90 - 0.83 (m, 2H).

步骤 3: 化合物 13C 的制备



氮气下, 化合物 13B (750 毫克, 1.83 毫摩尔) 的二氧六环 (12.00 毫升) 和 H₂O (3 毫升) 的混合溶液中加入 (E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧硼烷-2-基) 丙烯酸乙酯 (826.65 毫克, 3.66 毫摩尔), 1,1'-二(二苯膦基) 二茂铁二氯化钾 (133.77 毫克, 182.82 微摩尔), K₂CO₃ (758.02 毫克, 5.48 毫摩尔), 然后反应体系加热到 100℃ 搅拌 16 小时, 反应混合物倾入 30 毫升水后, 用乙酸乙酯 (30 毫升×2) 萃取, 合并的有机层用盐水 (30 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过硅胶柱分离纯化得到化合物 13C。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 8.78 (s, 1H), 8.10 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=2.0, 15.8 Hz, 1H), 6.37 (d, J=15.8 Hz, 1H), 4.44 (dtd, J=3.9, 7.8, 11.8 Hz, 1H), 4.29 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.09 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.44 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.14 - 1.06 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.92 - 0.83 (m, 2H).

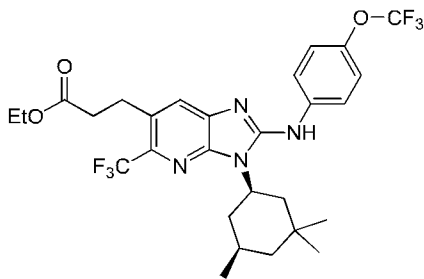
步骤 4: 化合物 13D 的制备



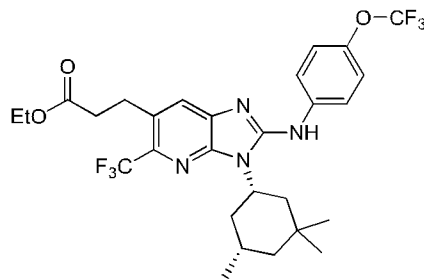
氮气下, 化合物 13C (380 毫克, 884.89 微摩尔) 的甲醇 (15 毫升) 溶液中加入 Pd/C (38 毫克, 10% 纯

度), 置换几次 H_2 后, 反应在 $10^\circ C$, 15psi H_2 下搅拌 16 小时。反应混合物通过硅藻土过滤, 乙醇 (10 毫升 $\times$ 4) 洗涤, 滤液减压浓缩得到的化合物 13D 直接用于下一步。 ^1H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 6.75 (s, 1H), 4.15 - 4.13 (m, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 3.35 (br s, 2H), 2.93 (br t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.10 (br d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.90 (br dd, $J=1.8, 12.0$ Hz, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 1.40 (br d, $J=11.3$ Hz, 1H), 1.27 - 1.20 (m, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.87 (s, 1H), 0.85 - 0.79 (m, 1H), 0.69 (q, $J=12.0$ Hz, 1H)。

步骤 5: 化合物 13E-A、13E-B 的制备



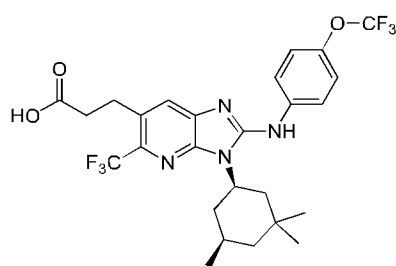
实施例13E-A或 实施例13E-B



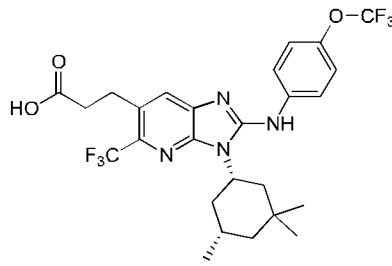
实施例13E-B或 实施例13E-A

$10^\circ C$ 下, 化合物 13D (300 毫克, 747.26 微摩尔) 的四氢呋喃(8 毫升)溶液中加入 1-异硫氰基-4-(三氟甲氧基)苯 (180.17 毫克, 821.99 微摩尔), 反应体系在 $80^\circ C$ 搅拌 16 小时后倾入水 (20 毫升) 中, 乙酸乙酯 (20 毫升 $\times$ 2) 萃取, 合并的有机层用盐水 (20 毫升 $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过硅胶柱分离纯化得到标题化合物的消旋体, 消旋体经过 SFC(SFC 拆分条件: 柱: (R,R)Whelk-01 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m. 流动相: A: CO_2 B: 异丙醇 (0.05% 二乙胺) 梯度: B 在 5.5 分钟内从 5% 到 40% 并在 40% 保持 3 min, 然后 B 在 5% 保持 1.5 min, 流速: 2.5mL/min, 柱温: $40^\circ C$) 拆分得到化合物 13E-A (SFC 保留时间 3.378 分钟) 和化合物 13E-B (SFC 保留时间 3.192 分钟)。

步骤 6: 实施例 13、14



实施例13或 实施例14



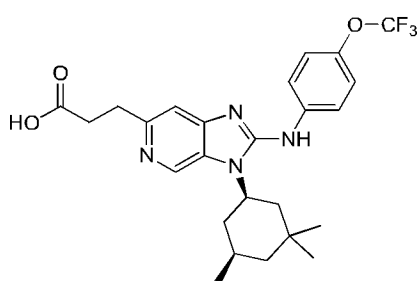
实施例14或 实施例13

$20^\circ C$ 下, 化合物 13E-A (35 毫克, 59.67 微摩尔) 的 THF (1 毫升) 和水 (1 毫升) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (12.52 毫克, 298.35 微摩尔), 反应液在 $40^\circ C$ 搅拌 16 小时, 反应混合物加入 1M HCl 调 pH 到 3, 乙酸乙酯(15 毫升 $\times$ 2)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 毫升 $\times$ 2)洗涤, Na_2SO_4 干燥后, 过滤后减压浓缩得到实施例 13。 ^1H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.99 (br s, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 4H), 4.42 - 4.01 (m, 1H), 3.26 (br d, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.76 (br d, $J=3.0$ Hz, 2H), 2.46 (br t, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.04 (q, $J=12.3$

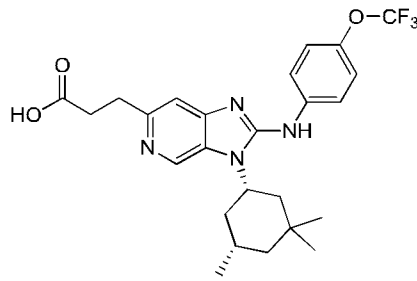
Hz, 1H), 1.70 (br d, J=10.5 Hz, 1H), 1.53 (br s, 1H), 1.47 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 1.33 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (br s, 1H), 0.89 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.66 (br s, 3H)。

20℃下, 化合物 13E-B (60 毫克, 102.29 微摩尔) 的 THF (1 毫升) 和水 (1.00 毫升) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (21.46 毫克, 511.45 微摩尔), 反应液在 4℃搅拌 16 小时, 反应混合物加入 1M HCl 调 pH 到 3, 乙酸乙酯(15 毫升×2)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 毫升×2)洗涤, Na₂SO₄ 干燥后, 过滤后减压浓缩得到实施例 14。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 8.05 (br s, 1H), 7.21 (br s, 4H), 4.72 (br s, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.26 (br s, 2H), 2.85 - 2.71 (m, 2H), 2.46 (br t, J=12.5 Hz, 1H), 2.03 (q, J=12.0 Hz, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.66 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 1.46 (br d, J=12.3 Hz, 2H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.88 (br d, J=6.3 Hz, 3H), 0.61 (br s, 3H)。

实施例 15、16

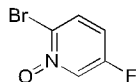


实施例15或 实施例16



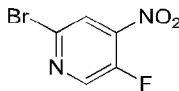
实施例16或 实施例15

步骤 1: 化合物 15A



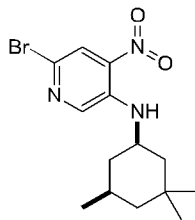
0℃下, 2-溴-5 氟吡啶 (5 克, 28.41 毫摩尔) 的 TFA (10 毫升) 溶液中滴加加入 H₂O₂ (17.70 克, 156.11 毫摩尔, 30%纯度), 反应液在 70℃搅拌 16 小时后倾倒入 10mL 冰水中, DCM (10 毫升 x 2) 萃取, 合并的有机相先后用 10 毫升 Na₂SO₃ 和食盐水洗涤, Na₂SO₄ 干燥后浓缩得到粗产物, 粗产物经过柱层析纯化得到化合物 15A。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 8.39 (dd, J=2.6, 4.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=6.5, 9.2 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J=2.6, 6.5, 9.2 Hz, 1H)。

步骤 2: 化合物 15B



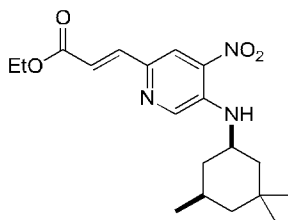
0℃下, 化合物 15A (3.6 克, 18.75 毫摩尔) 的浓 H₂SO₄ (32.31 克, 329.45 毫摩尔) 溶液中滴加加入浓 HNO₃ (12.29 克, 195.08 毫摩尔), 加完后, 反应液在 120℃搅拌 16 小时。冷却后倾倒入 20mL 冰水中, 乙酸乙酯 (20 毫升 x 3) 萃取, 合并的有机相先后用 10 毫升水和食盐水洗涤, Na₂SO₄ 干燥后浓缩得到化合物 15B 的粗产物, 粗产物直接用于下一步反应。

步骤 3: 化合物 15C



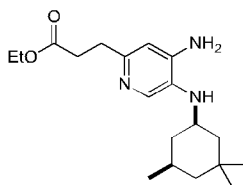
15℃下, 化合物15B (1.7 克, 7.69毫摩尔) 的DMF溶液 (20.00毫升) 中加入化合物1B (1.09克, 7.69毫摩尔) 和 K_2CO_3 (2.13 克, 15.39毫摩尔)。搅拌2小时后, 反应体系加入水 (40毫升) 中, 乙酸乙酯 (20毫升×3) 萃取, 合并的有机层用30毫升水和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩柱层析纯化得到的化合物15C。MS-ESI (m/z): 342, 344 (M+H)⁺。

步骤 4: 化合物 15D



化合物 15C (2 克, 5.84 毫摩尔), (E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3, 2-氧硼烷-2-基) 丙烯酸乙酯 (1.59 克, 7.01 毫摩尔), 1,1'-二(二苯膦基) 二茂铁二氯化钯 (855.22 毫克, 1.17 毫摩尔), 碳酸铯 (3.81 克, 11.69 毫摩尔) 的二氧六环 (20.00 毫升) 和水 (5.00 毫升) 混合溶液用氮气置换三次, 然后加热到 90℃ 搅拌 16 小时, 反应混合物加入 20 毫升水后, 用乙酸乙酯 (20 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用水和盐水各 20 毫升洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过硅胶柱分离纯化得到化合物 15D。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 8.58 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J=15.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 3.92 (tdt, J=3.9, 7.7, 11.7 Hz, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.49 (td, J=1.7, 13.3 Hz, 1H), 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.18 (t, J=12.2 Hz, 1H), 1.10 - 1.06 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.97 - 0.87 (m, 2H)。

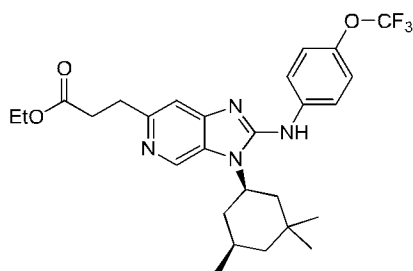
步骤 5: 化合物 15E



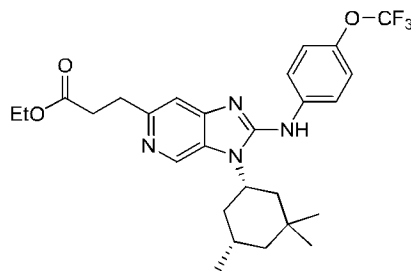
15℃下, 化合物 15D (1.29 克, 3.57 毫摩尔) 的甲醇 (20 毫升) 溶液中加入钯碳 (0.12 克, 10% 纯度), 把悬浮液抽真空置换氢气多次然后在氢气 (15 psi) 氛围下 15℃ 搅拌 16 小时。过滤反应液, 滤液进行减压浓缩得到化合物 15E。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.80 - 7.72 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.23 (tdt, J=3.7, 7.7, 11.3 Hz, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 2.72 - 2.59 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 1.96

(br d, J=12.3 Hz, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 1H), 1.67 - 1.52 (m, 2H), 1.31 (br d, J=13.0 Hz, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 3H), 0.87 (d, J=6.7 Hz, 6H), 0.82 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.72 (br t, J=12.7 Hz, 1H), 0.64 - 0.52 (m, 1H), 0.59 (q, J=12.0 Hz, 1H).

步骤 6: 化合物 15F-A 、 15F-B



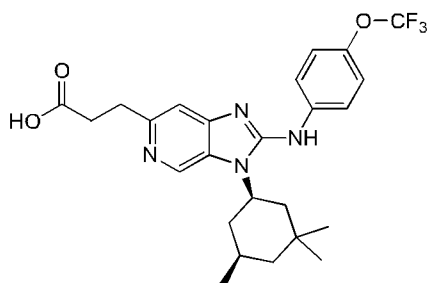
化合物 15F-A 或 化合物 15F-B



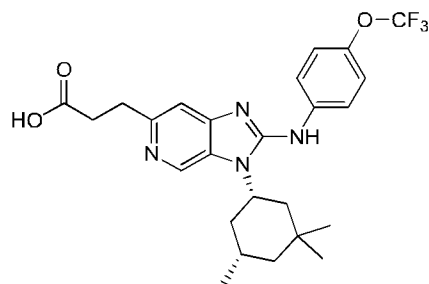
化合物 15F-B 或 化合物 15F-A

化合物 15E (1.19 克, 3.57 毫摩尔) 的四氢呋喃 (12 毫升) 溶液中加入 1-异硫氰基-4-(三氟甲氧基) 苯 (782.17 毫克, 3.57 毫摩尔), 30℃ 搅拌 1 小时后再加入 EDCI (1.37 克, 7.14 毫摩尔), 反应液升温到 70℃ 搅拌 1 小时, 加入水 (20 毫升) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (15 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用水和盐水各 15 毫升洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过制备 HPLC 分离纯化得到标题化合物的消旋体, 消旋体经过 SFC (SFC 拆分条件: 柱: Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇 (0.05% 二乙胺); 梯度: CO₂ 中的异丙醇从 5% 到 40% (0.05% 二乙胺); 流速 3mL/min. 波长: 220nm) 拆分得到化合物 15F-A, 保留时间为 2.329 分钟; 化合物 15F-B, 保留时间为 2.415 分钟。

步骤 7: 实施例 15、16



实施例 15 或 实施例 16



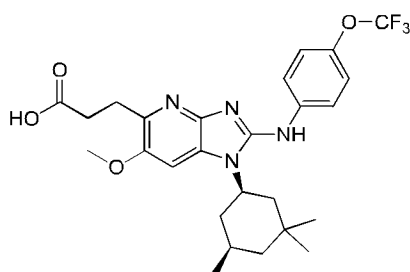
实施例 16 或 实施例 15

20℃ 下, 化合物 15F-A (50 毫克, 86.49 微摩尔) 的甲醇 (2 毫升) 和水 (0.5 毫升) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (9.07 毫克, 216.22 微摩尔), 反应液在 20℃ 搅拌 16 小时, 反应混合物浓缩后加入 1M HCl 调 pH 到 5, 析出的固体抽滤后经制备 HPLC 纯化得到实施例 15。¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 8.76 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 3.19 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.75 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 3H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.52 (br d, J=12.7 Hz, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 4H), 1.12 - 1.04 (m, 6H)。

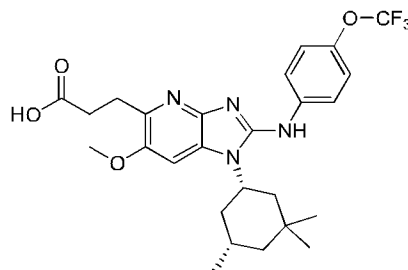
20℃ 下, 化合物 15F-B (120 毫克, 230.41 微摩尔) 的甲醇 (4 毫升) 和水 (1.00 毫升) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (24.17 毫克, 576.03 微摩尔), 反应液在 4℃ 搅拌 1 小时, 反应混合物浓缩后加入 1M

HCl 调 pH 到 5, 析出的固体抽滤后经制备 HPLC 纯化得到实施例 16。¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 8.66 (s, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.72 - 4.63 (m, 1H), 3.10 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.68 (t, J=6.9 Hz, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.40 (br d, J=13.0 Hz, 1H), 1.08 - 1.02 (m, 4H), 1.00 - 0.93 (m, 6H).

实施例 17、18

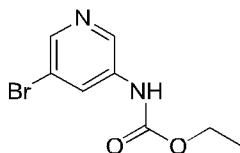


实施例17或 实施例18



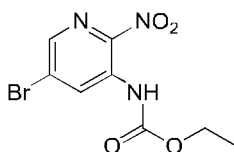
实施例18或 实施例17

步骤 1: 化合物 17A 的制备



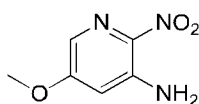
0℃下, 5-溴 3-氨基吡啶 (49 克, 283.22 毫摩尔) 的 DCM 溶液 (500 毫升) 中加入吡啶(67.21 克, 849.66 毫摩尔)和氯甲酸乙酯 (33.3 克, 306.85 毫摩尔), 反应液在 20℃搅拌 2 小时。反应液浓缩后加入 100mL 正己烷打浆, 过滤得到的固体分散到 2L DCM 和 1L 水中, 有机相分开后再用 500mL 0.5N HCl 和 1L 食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后用 1L 石油醚洗涤, 得到化合物 17A。¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 8.37 (d, J=1.8 Hz, 2H), 8.27 (br s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.27 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, J=7.2 Hz, 3H).

步骤 2: 化合物 17B 的制备



0℃下, 化合物 17A (45 克, 183.62 毫摩尔) 分批加入 135mL 浓硫酸和 90mL 浓硝酸的混合溶液中, 反应液在 0℃搅拌 0.5 小时后在 25℃搅拌 15.5 小时。反应液倾入 500mL 冰水中, 过滤得到的固体, 再用 200mL 水洗涤, 真空干燥, 得到化合物 17B, 直接用于下一步。

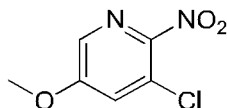
步骤 3: 化合物 17C 的制备



25℃下, 化合物 17B (48 克, 165.48 毫摩尔) 的 600mL 甲醇溶液中加入 NaOMe (44.70 克,

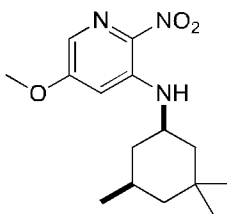
827.39 毫摩尔), 反应液在 65℃ 搅拌 16 小时后加入 1L 水淬灭反应, 浓缩去除甲醇后过滤得到化合物 17C, 直接用于下一步。

步骤 4: 化合物 17D 的制备



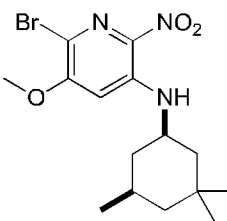
亚硝酸异戊酯 (12.47 克, 106.42 毫摩尔) 的 200mL 乙腈溶液中加入 CuCl_2 (11.13 克, 82.77 毫摩尔), 混合物升温到 55℃, 分批加入化合物 17C (10 克, 59.12 毫摩尔)。反应液在 65℃ 下搅拌 2 小时。浓缩去除乙腈后加入 200mL 水, 乙酸乙酯 (200mL x 2) 萃取, 有机相用食盐水 (200mL x 3) 洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化得到化合物 17D。MS-ESI (m/z): 189 (M+H)⁺。

步骤 5: 化合物 17E 的制备



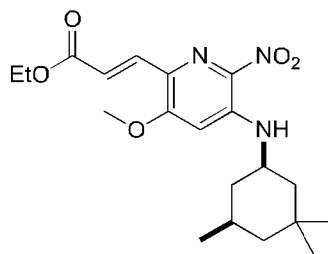
化合物 17D (5 克, 26.52 毫摩尔) 的 50mL DMF 溶液中加入化合物 1B (5.62 克, 39.77 毫摩尔) 和碳酸钾 (4.40 克, 31.82 毫摩尔), 反应液在 90℃ 加热 16 小时后, 倾入 350mL 水中, 乙酸乙酯 (200mL x 2) 萃取, 有机相用食盐水 (300mL x 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化得到化合物 17E。MS-ESI (m/z): 294 (M+H)⁺。

步骤 6: 化合物 17F 的制备



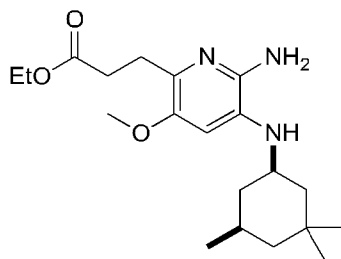
化合物 17E (1.7 克, 5.79 毫摩尔) 的 20mL DMF 溶液中加入 NBS (1.13 克, 6.37 毫摩尔), 反应液在 25℃ 搅拌 16 小时后, 倾入 150 mL 水中, 乙酸乙酯 (150mL x 2) 萃取, 有机相用食盐水 (200mL x 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 得到化合物 17F, 直接用于下一步。MS-ESI (m/z): 372&374 (M+H)⁺。

步骤 7: 化合物 17G 的制备



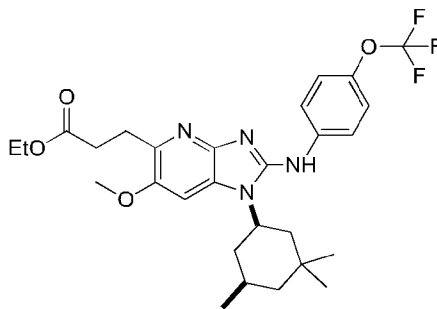
氮气下，化合物 17F（1.9 克，5.10 毫摩尔）的 28mL 二氧六环和 8mL 水的混合溶液中加入(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3, 2-氧硼烷-2-基) 丙烯酸乙酯（1.73 克，7.66 毫摩尔），Pd(dppf)Cl₂（373.46 毫克，510.4 微摩尔），碳酸钾（2.12 克，15.31 毫摩尔）。反应液在 90℃搅拌 5 小时后，倾入 20 mL 水中，乙酸乙酯（20mL x 2）萃取，有机相用食盐水（20mL x 2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后，柱层析纯化得到化合物 17G。 **MS-ESI (m/z):**392 (M+H)⁺。

步骤 8：化合物 17H 的制备



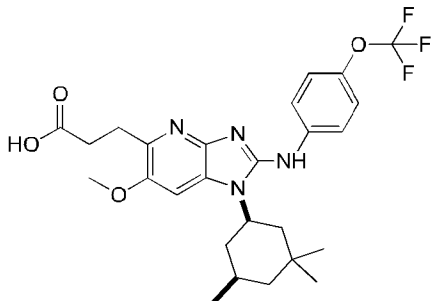
化合物 17G（770 毫克，1.96 毫摩尔）的 10 mL MeOH 溶液中加入 NiCl₂ · 6H₂O（1.86 克，7.83 毫摩尔）后滴入 NaBH₄（1.48.07 毫克，3.91 毫摩尔）的 3mL DMF 溶液，保持温度不超过 10℃。反应液在 25℃搅拌 2 小时后，倾入 30 mL 水和 30 mL 乙酸乙酯中，硅藻土过滤，乙酸乙酯（10mL x 2）洗涤。混合物再用乙酸乙酯（10mL x 2）萃取，有机相用食盐水（40mL x 2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后，得到化合物 17H。 **MS-ESI (m/z):**364 (M+H)⁺。

步骤 9：化合物 17I 的制备



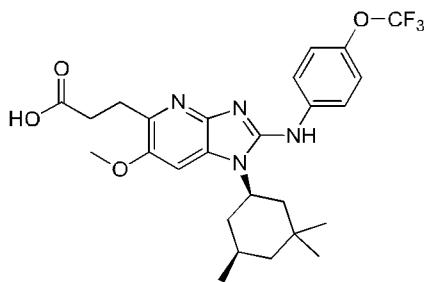
化合物 17H（710 毫克，1.95 毫摩尔）的 15 mL THF 溶液中加入 1-异硫氰基-4-（三氟甲氧基）苯（470.94 毫克，2.15 毫摩尔）。反应液在 40℃搅拌 16 小时后，加入 EDCI（449.33 毫克，2.34 毫摩尔），反应液在 40-80℃搅拌 2 小时后倾入 15 mL 水中，乙酸乙酯（15mL x 2）萃取，有机相用食盐水（20mL x 2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后，柱层析得到化合物 17I。 **MS-ESI (m/z):**549 (M+H)⁺。

步骤 10: 化合物 17J 的制备

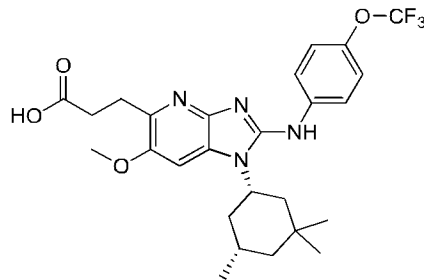


化合物 17I (350 毫克, 637.99 微摩尔) 的 5 mL THF 和 5 mL 水的混合溶液中加入 LiOH·H₂O (133.86 毫克, 3.19 毫摩尔)。反应液在 40℃ 搅拌 16 小时后, 加入 1M HCl 调 pH = 2, 乙酸乙酯 (15mL x 2) 萃取, 有机相用食盐水 (20mL x 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 得到化合物 17J, 直接用于下一步。MS-ESI (m/z): 521 (M+H)⁺。

步骤 11: 实施例 17、18



实施例 17 或 实施例 18



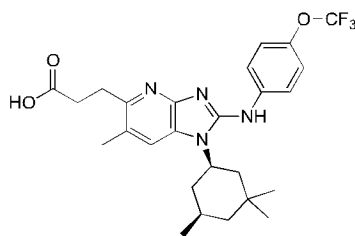
实施例 18 或 实施例 17

化合物 17J 经过 SFC 手性拆分 (SFC 拆分条件: 柱: ChiralPak IC-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇 (0.05% 二乙胺); 梯度: CO₂ 中的异丙醇从 5% 到 40% (5.5 分钟), 保持在 40% 3 分钟, 之后在 5% 1.5 分钟; 流速 2.5 mL/min. 柱温 40℃) 得到实施例 17, 保留时间为 7.452 分钟; 实施例 18, 保留时间为 8.191 分钟。

实施例 17 ¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.64 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 4.63-4.70 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.11 (br t, J=7.5 Hz, 2H), 2.71 (br t, J=7.4 Hz, 2H), 2.10 - 1.87 (m, 3H), 1.84 - 1.69 (m, 1H), 1.61 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 1.48 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 1.18 - 1.11 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (br d, J=6.0 Hz, 3H). MS-ESI (m/z): 521 (M+H)⁺。

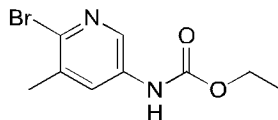
实施例 18 ¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.63 (br d, J=9.0 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 4.62-4.67 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.11 (br t, J=7.9 Hz, 2H), 2.70 (br t, J=7.8 Hz, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 3H), 1.73 (q, J=12.3 Hz, 1H), 1.60 (br d, J=10.5 Hz, 1H), 1.49 (br d, J=14.1 Hz, 1H), 1.16 - 1.10 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (br d, J=6.3 Hz, 3H). MS-ESI (m/z): 521 (M+H)⁺。

实施例 19



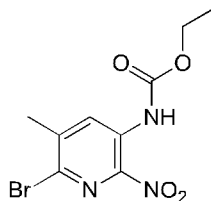
实施例19

步骤 1: 化合物 19A 的制备



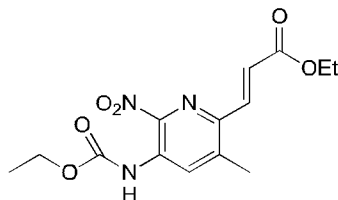
0℃下, 向 6-溴-5-甲基-吡啶-3-胺 (14.5 克, 77.52 毫摩尔)的二氯甲烷 (150 mL)溶液中加入吡啶 (18.40 克, 232.57 毫摩尔, 18.77 毫升) 和 氯甲酸乙酯(11 克, 101.36 毫摩尔, 9.65 毫升)。20℃下搅拌一小时后 TLC 显示有一些残留, 并且有一个新点生成。反应液浓缩后使用 1N HCl 处理。水相使用 200 毫升二氯甲烷萃取两次。有机相使用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 10/1-1/1)后得到化合物 19A. ¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 8.11 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 4.25 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.33 (t, J=7.2 Hz, 3H).

步骤 2: 化合物 19B 的制备



0℃下, 浓硝酸(21.89 克, 347.36 毫摩尔, 15.63 毫升, 10 eq)的浓硫酸 (50 毫升)溶液中加入化合物 19A (9 克, 34.74 毫摩尔)。20℃下搅拌反应完全后。反应液倒入 200 毫升冰水中, 100 毫升乙酸乙酯萃取两次。有机相分别用 200 毫升饱和碳酸氢钠溶液和 200 毫升饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后得到化合物 19B. ¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 9.60 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 4.30 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H).

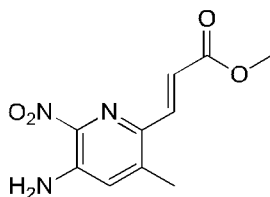
步骤 3: 化合物 19C 的制备



20℃下, 化合物 19B (8.2 克, 26.97 毫摩尔) 的二氧六环(80 毫升) 和水 (20 毫升)的混合溶剂中加入乙基 (E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧代硼烷-2-基)丙-2-烯酸酯 (7.93 克, 35.05 毫摩尔), Pd(dppf)Cl₂

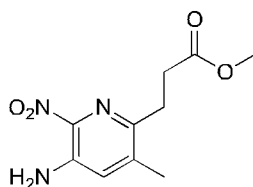
(3.95 克, 5.39 毫摩尔, 0.2 eq)以及碳酸铯 (13.18 克, 40.45 毫摩尔)。氮气氛围中反应液 100℃下搅拌反应完全后。反应液浓缩后硅胶柱层析得到化合物 19C。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 9.58 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.80 (d, J=15.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.30 (dq, J=2.0, 7.1 Hz, 4H), 2.56 (s, 3H), 1.36 (q, J=7.2 Hz, 6H)

步骤 4: 化合物 19D 的制备



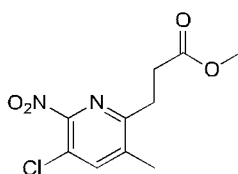
20℃下, 化合物 19C (4.6 克, 14.23 毫摩尔)的甲醇(50 毫升)溶液中加入甲醇钠 (2.31 克, 42.68 毫摩尔)。反应液 20℃搅拌 2 小时后往其中滴加浓硫酸(3.49 克, 35.57 毫摩尔, 1.90 毫升), 80℃下再搅拌一小时。反应液浓缩后使用冰水(20 毫升)和饱和碳酸氢钠(20 毫升)处理后用乙酸乙酯 20 毫升萃取两次。有机相饱和食盐水 50 毫升洗涤得到化合物 19D 的粗产物, 直接用于下一步反应。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.76 (d, J=15.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.02 (d, J=15.3 Hz, 1H), 5.98 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

步骤 5: 化合物 19E 的制备



20℃下, 化合物 19D(3.2 克, 13.49 毫摩尔)的四氢呋喃 (30 毫升) 和水 (30 毫升)的混合溶剂中加入 4-甲基苯磺酰基胍 (5.02 克, 26.98 毫摩尔, 2 eq) 和醋酸钠 (3.32 克, 40.47 毫摩尔)。反应液 100℃下搅拌 1 小时后,反应液浓缩后加入水(30 毫升)和乙酸乙酯(30 毫升), 水相用乙酸乙酯(30 毫升)萃取两次。有机相合并后使用 60 毫升饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干后硅胶柱层析得到化合物 19E。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.01 (s, 1H), 5.77 (br s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

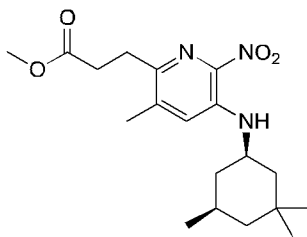
步骤 6: 化合物 19F 的制备



20℃下, 化合物 19D (1.5 克, 6.27 毫摩尔)的乙腈 (20 毫升) 溶液中加入异戊亚硝酸酯(1.47 克, 12.54 毫摩尔, 1.69 毫升)和氯化铜 (1.69 克, 12.54 毫摩尔)。反应液 80℃反应完全后。反应液浓缩后硅

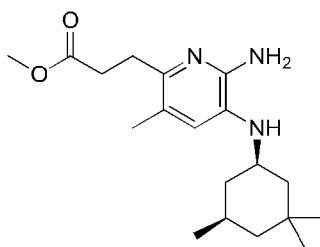
胶柱层析得到化合物 19F。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.69 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

步骤 7: 化合物 19G 的制备



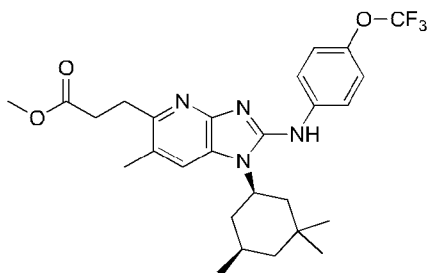
20℃下, 化合物 19F (0.8 克, 3.09 毫摩尔)的 DMSO (10 mL)溶液中加入 DIEA (599.59 毫克, 4.64 毫摩尔,)和 (1R,5R)-3,3,5-三甲基环己基胺 (655.32 毫克, 4.64 毫摩尔)。反应液 100℃下搅拌 2 小时。反应液倒入水 (20 毫升)中, 乙酸乙酯 (10 毫升)萃取两次。有机相使用饱和食盐水洗涤 (20 毫升), 无水硫酸钠干燥过滤, 浓缩。硅胶柱层析得到化合物 19G。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.63 - 7.51 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.07 (br d, J=10.3 Hz, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 3H), 1.44 (br d, J=13.3 Hz, 1H), 1.11 (br t, J=12.3 Hz, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.92 - 0.89 (m, 1H), 0.87 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 0.84 (br d, J=3.5 Hz, 1H).

步骤 8: 化合物 19H 的制备



20℃下, 化合物 19G (300.00 毫克, 825.42 微摩尔) 的甲醇 (10 毫升) 溶液中加入 Pd/C (87.84 毫克, 82.54 微摩尔, 10%纯度)。H₂ (15 psi) 氮搅拌 1 小时后。反应液过滤后母液浓缩后得到化合物 19H, 直接用于下一步。

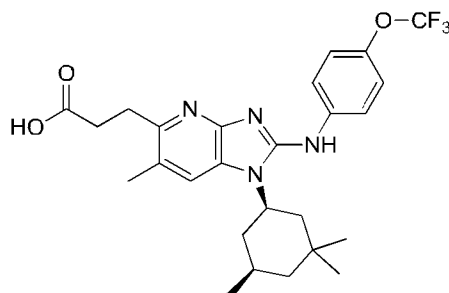
步骤 9: 化合物 19I 的制备



20℃下, 化合物 19H (270.00 毫克, 809.68 微摩尔)的四氢呋喃(5 毫升)溶液加入 1-异硫氰基-4-三氟甲氧基苯 (212.96 毫克, 971.61 微摩尔)。反应液 50℃下搅拌半小时后加入 EDCI (310.43 毫克, 1.62 毫摩尔), 然后 80℃下搅拌半小时。反应液浓缩后硅胶柱层析得到化合物 19I。¹H NMR (400MHz, 氘

代氯仿) δ = 7.61 (br s, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.19 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 6.43 (br s, 1H), 4.21 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.13 (br s, 2H), 2.95 (br s, 2H), 2.44 (br s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.86 (br d, J=13.1 Hz, 2H), 1.63 (br d, J=14.8 Hz, 2H), 1.50 (br s, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.03 - 0.95 (m, 7H).

步骤 10: 实施例 19 的制备



20℃下, 化合物 19I (0.31 克, 597.80 微摩尔, 1 eq) 的甲醇(5 毫升)和水(5 毫升)的混合溶剂中加入 LiOH · H₂O (50.17 毫克, 1.20 毫摩尔, 2 eq)。反应结束后, 反应液浓缩后制备分离得到实施例 19。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) Shift = 12.31 - 11.84 (m, 1H), 9.15 (br s, 1H), 7.87 (br d, J=8.3 Hz, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.34 (br d, J=8.3 Hz, 2H), 4.65 (br s, 1H), 2.92 (br s, 2H), 2.70 (br s, 2H), 2.36 (br s, 3H), 1.98 (br t, J=12.2 Hz, 1H), 1.86 (br s, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 1H), 1.39 (br s, 2H), 1.20 - 1.08 (m, 2H), 1.05 (br s, 3H), 0.98 (br s, 6H). MS-ESI (m/z): 505.2 (M+H)⁺.

实验例 1: IDH1 体外酶活性测试

IDH1 突变体催化 NADPH 依赖的 α -KG 还原为 2-HG, 消耗的 NADPH 可以用荧光读出。

试剂:

基础反应缓冲液: 50 mM KH₂PO₄, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 10% glycerol (甘油), 150 mM NaCl, 0.05% BSA (牛血清白蛋白), 2 mM b-ME (2-巯基乙醇), 0.003% Brij35(氧乙烯月桂醚)

底物和辅助因子:

IDH1 wt(野生型): 65 μ M 异柠檬酸 + 50 μ M NADP

IDH1 (R132H): 1500 μ M α -KG + 15 μ M NADPH

IDH1 (R132C): 500 μ M α -KG + 15 μ M NADPH

反应过程:

反应板的孔中加入1.33X的酶(对照孔中不加)、缓冲液和NADP或NADPH(对照孔), 待测化合物溶于100%DMSO 后加入酶混合物中(Echo550, 纳升级别), 简单离心后孵化60分钟, 加入4X底物和辅助因子的混合物开始反应, 简单离心后摇振, 室温下孵化45分钟。制备3X硫辛酰胺脱氢酶和忍天青的混合物, 加入至反应液中测试生成或剩余的NADPH量, 简单离心后室温下孵化10分钟, 使用多功能的酶标仪Envision测量(Ex/Em= 535/590 nm)。

实验结果见表 1:

表1 IDH1体外酶(IDH1 R132H)活性IC₅₀测试结果

实施例	IDH1 R132H (nM)
实施例 2	12.19
实施例 3	93.01
实施例 4	3.46
实施例 5	1649
实施例 6	166.9
实施例 7	675.3
实施例 8	53.01
实施例 9	2137
实施例 10	396.4
实施例 11	639.8
实施例 12	58.91
实施例 15	3710
实施例 17	<0.5
实施例 18	13.2
实施例 19	1.91

表2 IDH1体外酶(IDH1 R132C、WT)活性IC₅₀测试结果

实施例	IDH1 R132C (nM)	IDH1 WT (nM)
实施例 2	10.62	3043
实施例 4	6.68	未测试

实验结论：在酶学水平测试中，本发明化合物对 IDH1 突变体（R132H、R132C）展现出良好的抑制作用，对 IDH1 WT 的抑制作用弱，具有良好的选择性。

实验例2：IDH1细胞学活性测试

本研究将化合物与IDH1突变体细胞系共同孵育后，通过LC-MS检测细胞培养上清中的2HG含量来判断化合物对IDH1突变体的抑制活性。IDH1会催化生物体内异柠檬酸还原为 α -酮戊二酸（ α -KG），而IDH1突变体则会进一步催化 α -KG还原为2-羟戊二酸（2HG）。

U87MG-IDH1-R132H 细胞株是通过用 IDH1-R132H 转染 U87MG 细胞后筛选得到的可以稳定表达 IDH1-R132H 突变体的稳转细胞株，HT1080 细胞株则含有内源性的 IDH1-R132C 突变体。

实验流程如下：

1) 化合物用 DMSO 作 3 倍梯度稀释后加入到细胞培养板中，共 10 个浓度，每个浓度双复孔。阴性对照孔只含 DMSO，阳性对照孔含终浓度为 5 μ M 的 AGI-5198。所有孔的 DMSO 终浓度为 0.5%。

2) 将 IDH1 突变体细胞株以 40000 个细胞/孔的密度种入已含化合物的细胞培养板中。将细胞与化合物在 37°C、5% CO₂ 培养箱中共孵育 3 天。

3) 3 天后, 取 10μl 细胞培养上清, 用双氧水稀释 20 倍至 200μl 并混匀, 从中取出 50μl 稀释液加入 200μl 沉淀剂 (含 0.4 μg/ml D-α-Hydroxyglutaric acid (D-2-羟基戊二酸)-¹³C5 的乙腈)。4000 rpm 离心 10 分钟后, 取 100μl 上清用 LC-MS 检测 2HG 的含量。

4) 同时平行用 ATPlite 1Step 试剂盒按说明书方法检测化合物对 IDH1 突变体细胞株细胞活力的影响。

5) 用 2HG 含量数据及时各浓度化合物对 IDH1 突变体的抑制率百分比 (抑制率%), 计算公式为:

$$\text{抑制率}\% = (\text{CPD} - \text{ZPE}) / (\text{HPE} - \text{ZPE}) \times 100\% *$$

用细胞活力数据计算化合物对 IDH1 突变体细胞株的细胞毒性百分比 (细胞毒性%), 计算公式为:

$$\text{细胞毒性}\% = (1 - \text{CPD} / \text{ZPE}) \times 100\% *$$

CPD: 化合物孔的信号值

ZPE: 阴性对照孔信号平均值, 用 0.5%DMSO 代替化合物

HPE: 阳性对照孔信号平均值, 含有 5 μM AGI-5198

6) 将抑制率%和细胞毒性%用 GraphPad Prism 软件拟合剂量效应曲线, 并得出测试化合物的 IC₅₀ 值。

实验结果见表 3:

表3 IDH1体外细胞 (U87MG) 活性IC₅₀测试结果

实施例	U87MG IDH1-R132H (nM)
实施例 1	137.82
实施例 2	33.09
实施例 3	189.2
实施例 4	42.58
实施例 6	243.5
实施例 7	419
实施例 8	104.3
实施例 9	1776
实施例 10	396.4
实施例 13	3003
实施例 14	622.5
实施例 17	49.99

表4 IDH1体外细胞 (HT1080) 活性IC₅₀测试结果

实施例	HT1080 IDH1 R132C (nM)
实施例 2	13.32
实施例 4	19.39

实施例 17	27.58
--------	-------

结论：在细胞水平测试中，本发明化合物对具有 IDH1 突变体（R132H、R132C）的细胞展现出良好的 2-HG 抑制作用。

实验例3：IDH1抑制剂体内药效动力学：对Balb/c小鼠肿瘤及血浆2-HG水平的削减作用

建立 IDH1R132H 外源表达的 U87 稳定细胞株，并构建该细胞株的脑原位肿瘤模型，用以检测 IDH1 抑制剂对致癌代谢产物 2-HG 水平的削减作用。并与 BAY1436032（BAY032）作对比。

将荷有 U87-IDH1R132H 脑原位肿瘤的小鼠分为三组，分别给予 100 mg/kg BAY032 或者 200 mg/kg 实施例 2 处理，每日给药两次，共给药 3 次，另一组小鼠不做任何处理作为阴性对照。给药 0.25 小时、2 小时和 8 小时后，分别取 3 只小鼠的脑瘤、瘤旁脑组织和血浆检测 2-HG 的含量，以阴性对照组小鼠的相应组织作为对照。

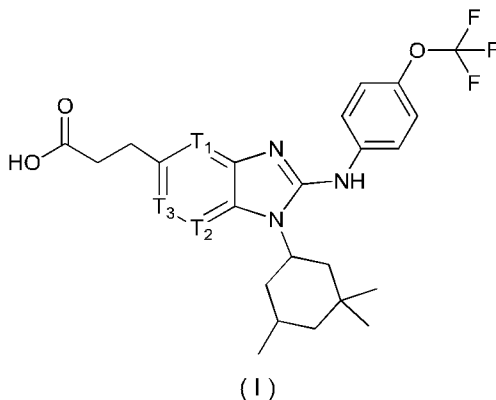
实验结果如图 1 所示。给药 0.25 小时实施例 2 即可大大降低肿瘤中致癌代谢产物 2-HG 的含量，作用效果快于 BAY032，这一效果能至少持续到 8 小时。

实施例 2 在血浆、正常脑旁组织和脑瘤中的总暴露量(AUC)分别为 416856 nM·hr，97429 nmol/kg.h 和 196733 nmol/kg.h，BAY032 在血浆、正常脑旁组织和脑瘤中的总暴露量(AUC)分别为 387498 nM·hr，125962 nmol/kg.h 和 230405 nmol/kg.h，表明实施例 2 具有与 BAY032 相接近的血脑屏障透过性。

结论：本发明化合物具有良好的选择性和透脑性，对 IDH1 突变体的体内抑制作用显著，在小鼠脑瘤内的 2-HG 抑制作用优于 BAY032。

权利要求

1. 式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

T₁ 选自 N 或 C(R₁);

T₂ 选自 N 或 C(R₂);

T₃ 选自 N 或 C(R₃);

且 T₁、T₂、T₃ 中至少 1 个选自 N;

R₁ 选自: H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂;

R₂ 选自: H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂;

R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基;

R 选自: F、Cl、Br、I、OH、NH₂;

所述 C₁₋₃ 杂烷基之“杂”分别独立地选自: O、S、NH、-C(=O)NH-;

上述杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2、3 或 4。

2. 根据权利要求 1 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, T₁ 选自 N 或 CH。

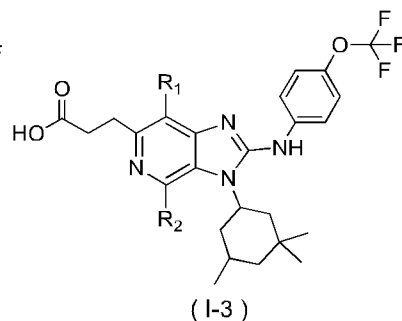
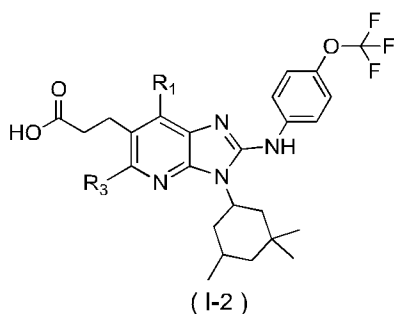
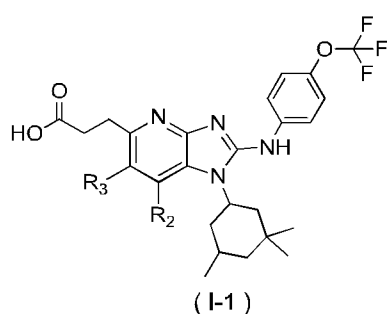
3. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, T₂ 选自 N 或 CH。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基。

5. 根据权利要求 4 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R₃ 选自: H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、Me、Et、CF₃、。

6. 根据权利要求 1 或 5 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, T₃ 选自: N、CH、C(F)、C(Me)、C(CF₃)、C(Et)、C(OCH₃)。

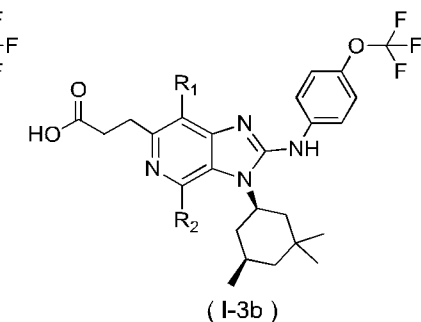
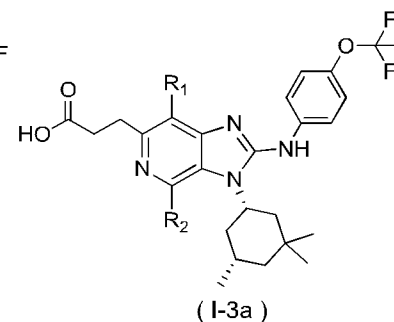
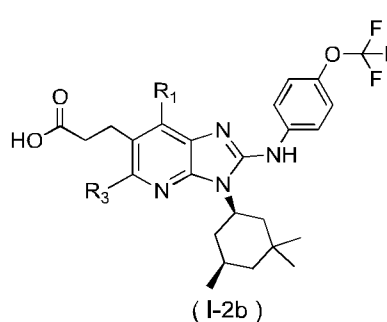
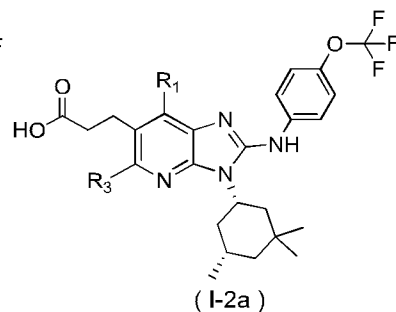
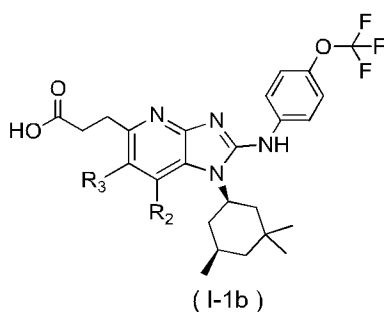
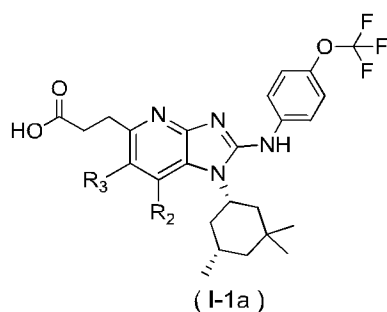
7. 根据权利要求 1~6 任意一项所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自:



其中,

R₁、R₂、R₃ 如权利要求 1、4、5 所定义。

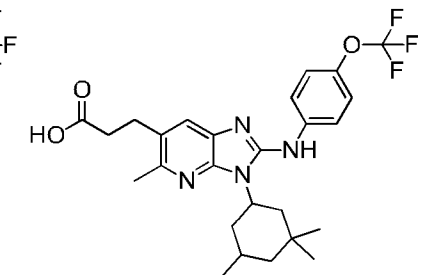
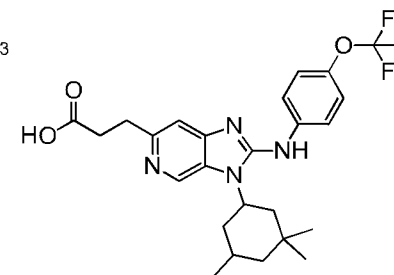
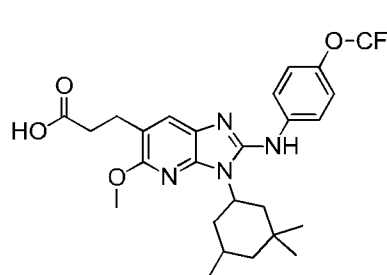
8. 根据权利要求 7 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自:

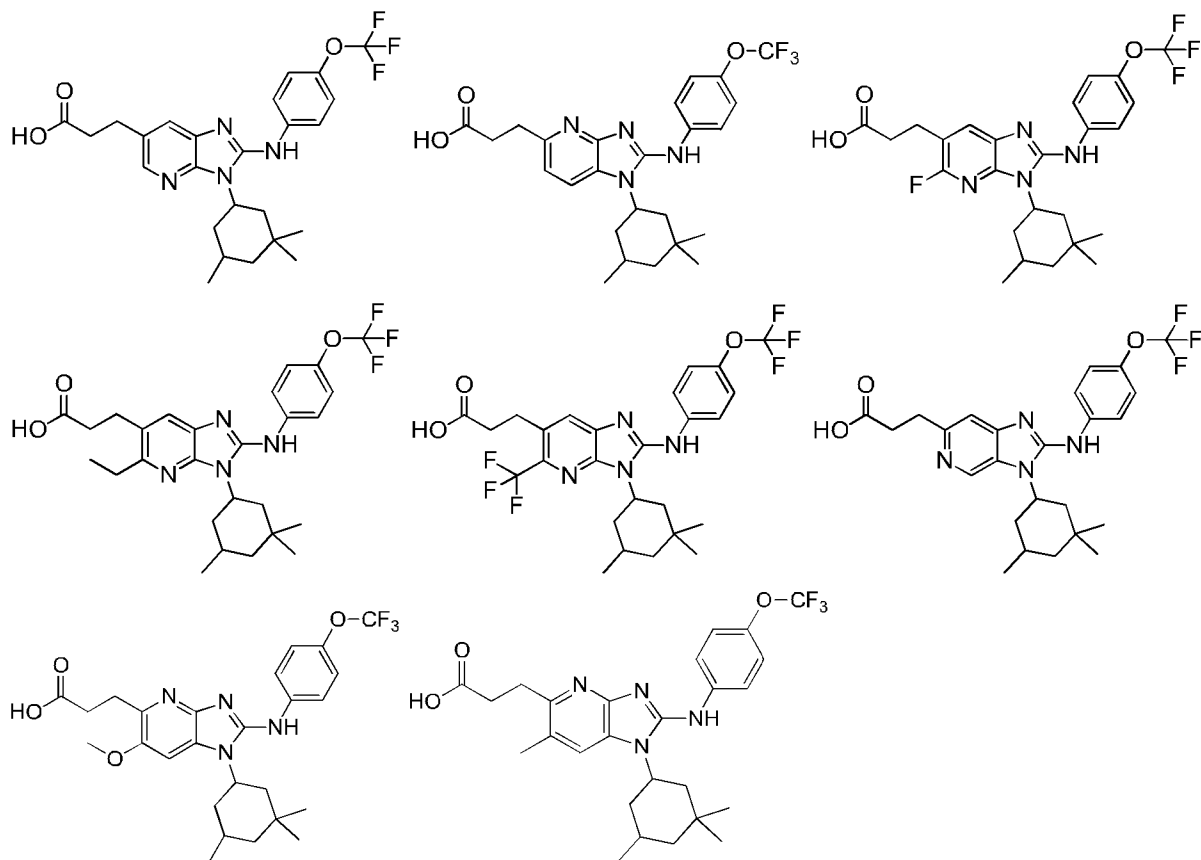


其中,

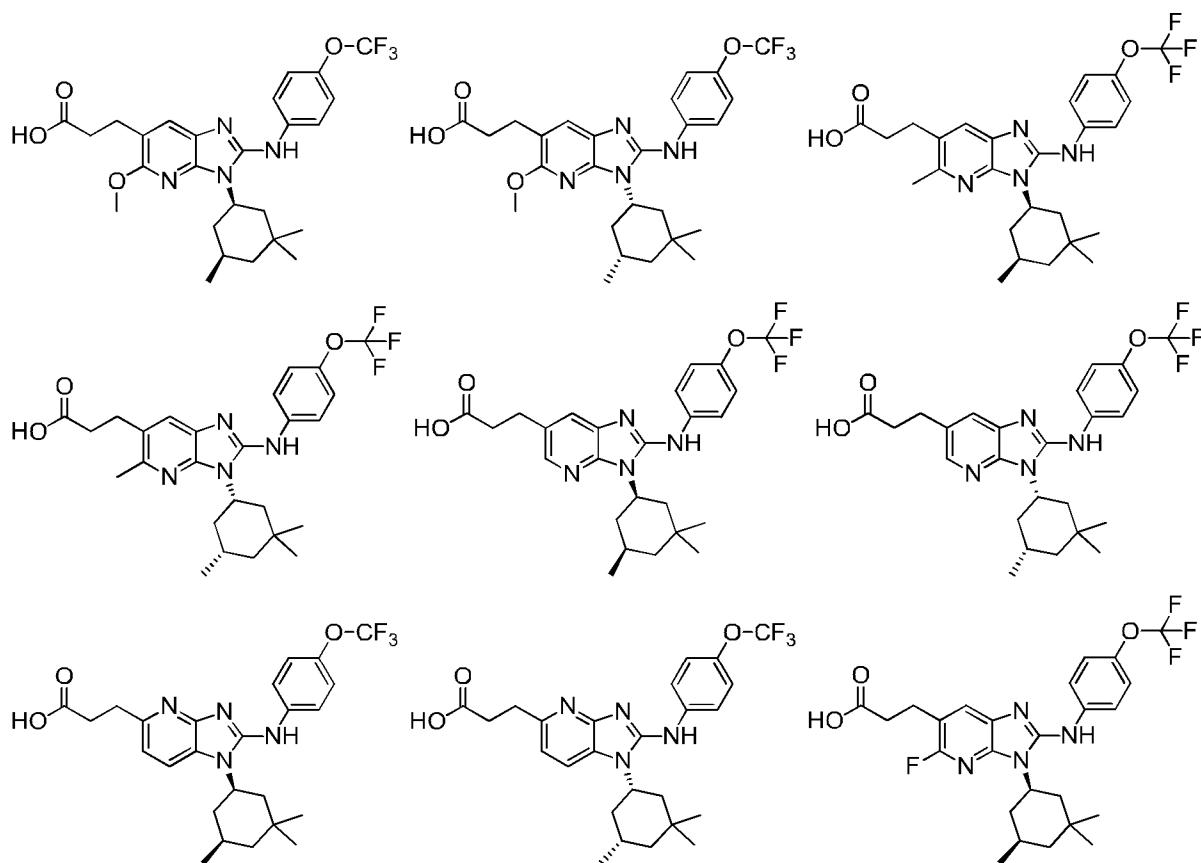
R₁、R₂、R₃ 如权利要求 1、4、5 所定义。

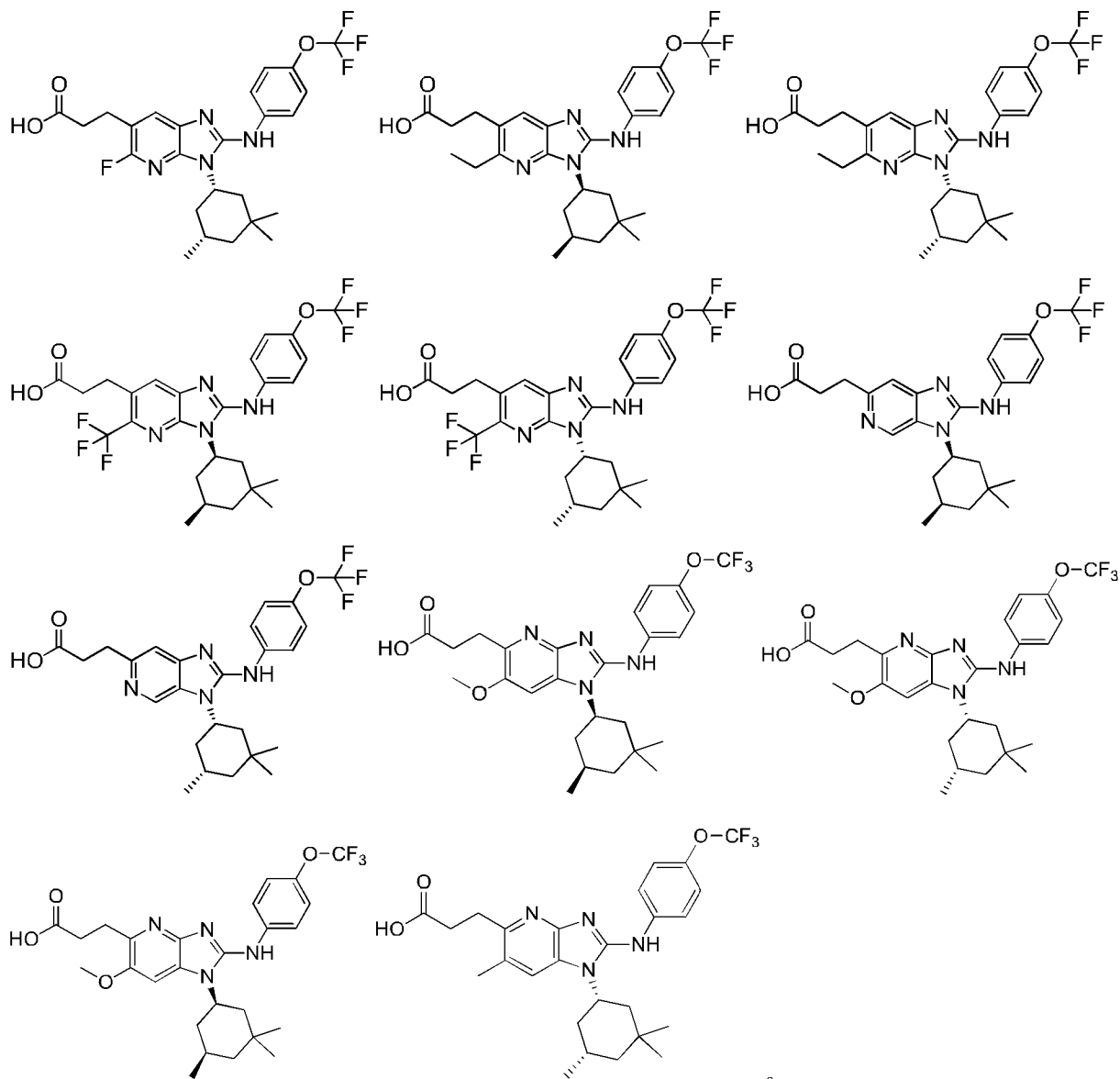
9. 下式所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自:





10. 根据权利要求 9 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其选自：





11. 根据权利要求 1~10 任意一项所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐或者上述组合物在制备 IDH 突变体抑制剂相关药物上的应用。

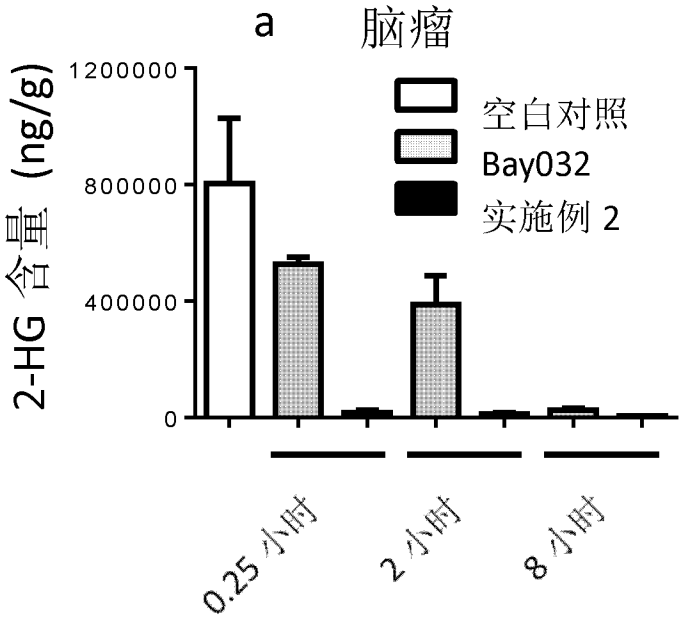


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/096447

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 235/30(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/4184(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)

VEN, CNABS, CNKI, CNTXT, PUBMED, ISI WEB OF KNOWLEDGE, STN, 南京明德新药研发, 药明康德, 苯并咪唑, IDH突变体, 肿瘤, 癌症, 拜耳制药, 王大海, 钱文远, 刘世岚, 陈署辉, 胶质瘤, 异柠檬酸脱氢酶, AML, imidazole, isocitrate dehydrogenase-1 inhibitors, mIDH1, cancer, tumour, 907602-44-2, 2072048-73-6

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 3121166 A1 (BAYER PHARMA AG) 25 January 2017 (2017-01-25) claims 1-2, abstract, and description, paragraphs 246 and 382, table 3	1-11
A	WO 2017019429 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 02 February 2017 (2017-02-02) entire document	1-11
A	CN 106905256 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 30 June 2017 (2017-06-30) entire document	1-11
A	WO 2017016992 A1 (BAYER PHARMA AG) 02 February 2017 (2017-02-02) entire document	1-11
A	CN 106573897 A (BAYER PHARMA AG) 19 April 2017 (2017-04-19) entire document	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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

17 September 2018

Date of mailing of the international search report

30 September 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China
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/CN2018/096447

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
EP	3121166	A1	25 January 2017	WO	2017012967	A1	26 January 2017
				US	2018215717	A1	02 August 2018
				CA	2992960	A1	26 January 2017
				EP	3325451	A1	30 May 2018
				CN	108026053	A	11 May 2018
				CN	108026053	A8	03 August 2018
WO	2017019429	A1	02 February 2017	CN	107849059	A	27 March 2018
				WO	2017019429	A8	01 February 2018
				EP	3328866	A1	06 June 2018
				US	2018118759	A1	03 May 2018
CN	106905256	A	26 January 2017	US	2018215717	A1	02 August 2018
				EP	3121166	A1	25 January 2017
				CA	2992960	A1	26 January 2017
				EP	3325451	A1	30 May 2018
				CN	108026053	A	11 May 2018
				CN	108026053	A8	03 August 2018
CN	106905256	A	30 June 2017	None			
WO	2017016992	A1	02 February 2017	CU	20180014	A7	05 June 2018
				TW	201708193	A	01 March 2017
				IL	256024	D0	31 January 2018
				JP	2018521095	A	02 August 2018
				KR	20180030789	A	26 March 2018
				AU	2016300980	A1	21 December 2017
				CR	20180053	A	20 March 2018
				CL	2018000249	A1	06 July 2018
				CA	2993473	A1	02 February 2017
				MX	2018001205	A	24 April 2018
				CN	107810181	A	16 March 2018
				DO	P2018000027	A	28 February 2018
				US	2018222870	A1	09 August 2018
				EP	3328837	A1	06 June 2018
				AR	105493	A1	11 October 2017
CN	106573897	A	19 April 2017	US	9957235	B2	01 May 2018
				AU	2015217788	A1	04 August 2016
				KR	20160115991	A	06 October 2016
				WO	2015121210	A1	20 August 2015
				EP	3105209	A1	21 December 2016
				AP	201609371	D0	31 August 2016
				US	2017197921	A1	13 July 2017
				AP	201609371	A0	31 August 2016
				UY	35991	A	30 September 2015
				CU	20160120	A7	23 December 2016
				DO	P2016000208	A	15 September 2016
				TW	201613874	A	16 April 2016
				PH	12016501581	A1	06 February 2017
				CR	20160361	A	03 October 2016
				CA	2939026	A1	20 August 2015
				SG	11201605810W	A	30 August 2016
				EA	201691590	A1	28 February 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/096447

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		MX 2016010474 A	31 October 2016
		PE 01432017 A1	19 March 2017
		JP 2017505790 A	23 February 2017

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/096447

A. 主题的分类 C07D 235/30(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/4184(2006.01)i 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																				
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D, A61K, A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 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)) VEN, CNABS, CNKI, CNTXT, PubMed, ISI Web of Knowledge, STN, 南京明德新药研发, 药明康德, 苯并咪唑, IDH 突变体, 肿瘤, 癌症, 拜耳制药, 王大海, 钱文远, 刘世岚, 陈署辉, 胶质瘤, 异柠檬酸脱氢酶, AML, imidazole, isocitrate dehydrogenase-1 inhibitors, mIDH1, cancer, tumour, 907602-44-2, 2072048-73-6																				
C. 相关文件 <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>X</td> <td>EP 3121166 A1 (拜耳制药股份有限公司) 2017年 1月 25日 (2017 - 01 - 25) 权利要求1-2、摘要, 说明书第246、382段, 表3</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2017019429 A1 (伊莱利利公司) 2017年 2月 2日 (2017 - 02 - 02) 全文</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 106905256 A (中国药科大学) 2017年 6月 30日 (2017 - 06 - 30) 全文</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2017016992 A1 (拜耳制药股份有限公司) 2017年 2月 2日 (2017 - 02 - 02) 全文</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 106573897 A (拜耳制药股份有限公司) 2017年 4月 19日 (2017 - 04 - 19) 全文</td> <td>1-11</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	EP 3121166 A1 (拜耳制药股份有限公司) 2017年 1月 25日 (2017 - 01 - 25) 权利要求1-2、摘要, 说明书第246、382段, 表3	1-11	A	WO 2017019429 A1 (伊莱利利公司) 2017年 2月 2日 (2017 - 02 - 02) 全文	1-11	A	CN 106905256 A (中国药科大学) 2017年 6月 30日 (2017 - 06 - 30) 全文	1-11	A	WO 2017016992 A1 (拜耳制药股份有限公司) 2017年 2月 2日 (2017 - 02 - 02) 全文	1-11	A	CN 106573897 A (拜耳制药股份有限公司) 2017年 4月 19日 (2017 - 04 - 19) 全文	1-11
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	EP 3121166 A1 (拜耳制药股份有限公司) 2017年 1月 25日 (2017 - 01 - 25) 权利要求1-2、摘要, 说明书第246、382段, 表3	1-11																		
A	WO 2017019429 A1 (伊莱利利公司) 2017年 2月 2日 (2017 - 02 - 02) 全文	1-11																		
A	CN 106905256 A (中国药科大学) 2017年 6月 30日 (2017 - 06 - 30) 全文	1-11																		
A	WO 2017016992 A1 (拜耳制药股份有限公司) 2017年 2月 2日 (2017 - 02 - 02) 全文	1-11																		
A	CN 106573897 A (拜耳制药股份有限公司) 2017年 4月 19日 (2017 - 04 - 19) 全文	1-11																		
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																				
* 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 “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																				
国际检索实际完成的日期 2018年 9月 17日		国际检索报告邮寄日期 2018年 9月 30日																		
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(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		受权官员 涂海华 电话号码 53962084																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/096447

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)
EP	3121166	A1	2017年 1月 25日	WO	2017012967	A1	2017年 1月 26日
				US	2018215717	A1	2018年 8月 2日
				CA	2992960	A1	2017年 1月 26日
				EP	3325451	A1	2018年 5月 30日
				CN	108026053	A	2018年 5月 11日
				CN	108026053	A8	2018年 8月 3日
WO	2017019429	A1	2017年 2月 2日	CN	107849059	A	2018年 3月 27日
				WO	2017019429	A8	2018年 2月 1日
				EP	3328866	A1	2018年 6月 6日
				US	2018118759	A1	2018年 5月 3日
CN	106905256	A	2017年 1月 26日	US	2018215717	A1	2018年 8月 2日
				EP	3121166	A1	2017年 1月 25日
				CA	2992960	A1	2017年 1月 26日
				EP	3325451	A1	2018年 5月 30日
				CN	108026053	A	2018年 5月 11日
				CN	108026053	A8	2018年 8月 3日
CN	106905256	A	2017年 6月 30日	无			
WO	2017016992	A1	2017年 2月 2日	CU	20180014	A7	2018年 6月 5日
				TW	201708193	A	2017年 3月 1日
				IL	256024	D0	2018年 1月 31日
				JP	2018521095	A	2018年 8月 2日
				KR	20180030789	A	2018年 3月 26日
				AU	2016300980	A1	2017年 12月 21日
				CR	20180053	A	2018年 3月 20日
				CL	2018000249	A1	2018年 7月 6日
				CA	2993473	A1	2017年 2月 2日
				MX	2018001205	A	2018年 4月 24日
				CN	107810181	A	2018年 3月 16日
				DO	P2018000027	A	2018年 2月 28日
				US	2018222870	A1	2018年 8月 9日
				EP	3328837	A1	2018年 6月 6日
				AR	105493	A1	2017年 10月 11日
CN	106573897	A	2017年 4月 19日	US	9957235	B2	2018年 5月 1日
				AU	2015217788	A1	2016年 8月 4日
				KR	20160115991	A	2016年 10月 6日
				WO	2015121210	A1	2015年 8月 20日
				EP	3105209	A1	2016年 12月 21日
				AP	201609371	D0	2016年 8月 31日
				US	2017197921	A1	2017年 7月 13日
				AP	201609371	A0	2016年 8月 31日
				UY	35991	A	2015年 9月 30日
				CU	20160120	A7	2016年 12月 23日
				DO	P2016000208	A	2016年 9月 15日
				TW	201613874	A	2016年 4月 16日
				PH	12016501581	A1	2017年 2月 6日
				CR	20160361	A	2016年 10月 3日
				CA	2939026	A1	2015年 8月 20日
				SG	11201605810W	A	2016年 8月 30日
				EA	201691590	A1	2017年 2月 28日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/096447

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)
		MX 2016010474 A	2016年 10月 31日
		PE 01432017 A1	2017年 3月 19日
		JP 2017505790 A	2017年 2月 23日