(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114585622 B
(45)授权公告日 2024.08.09

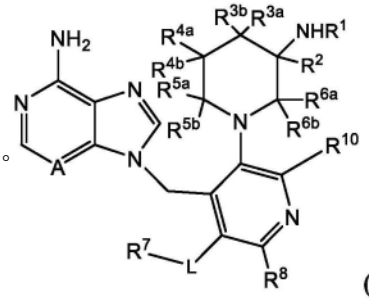
(21)申请号 202080069611.5
(22)申请日 2020.08.12
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114585622 A
(43)申请公布日 2022.06.03
(66)本国优先权数据
PCT/CN2019/100542 2019.08.14 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.04.01
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2020/057602 2020.08.12
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/028854 EN 2021.02.18
(73)专利权人 诺华股份有限公司
地址 瑞士巴塞尔
(72)发明人 邓海兵 刘金镖 欧阳孔德 王策 肖启桃 寻国良 曾海强
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 于巧玲
(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
C07D 473/34(2006.01)
A61K 31/52(2006.01)
A61K 31/4545(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
(56)对比文件
CN 108853110 A,2018.11.23
CN 109223794 A,2019.01.18
审查员 史博颖
权利要求书36页 说明书248页

(54)发明名称

作为NSD2抑制剂和抗癌剂的哌啶基-甲基-嘌呤胺

(57)摘要

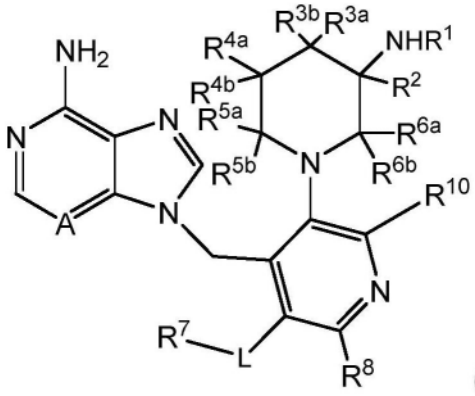
本发明提供一种式(I)化合物或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中变量如本文所定义。本发明还提供包含所述化合物的药物组合物;以及使用所述化合物治疗由含SET结构域核蛋白2(NSD2)介导的疾病或病状的方法。



(I)

CN 114585622 B

1.一种式(I)化合物



(I)

或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中:

A为N或CR^9,其中R^9为氢或氯;

L为键;

R^1为H;或

R^2选自由以下组成的组:

(i)氢、-C_{1-6}烷基、-卤代C_{1-6}烷基、-羟基C_{1-6}亚烷基、-羟基卤代C_{1-6}亚烷基、-C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基、-卤代C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基、二氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或-C_{3-8}环烷氧基(C_{1-6}烷基);

(ii)-氰基C_{1-6}亚烷基、-C_{1-6}烷硫基C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-卤代C_{2-6}烯基或-C_{2-6}炔基;

(iii)-C_{1-4}烷基羰基、-$(CR^aR^b)_p$-C(=O)-OR^{10}或-C(=O)-$(CR^aR^b)_qR^{11}$-;其中R^{11}为C_{3-6}环烷基、选自吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基和吗啉基的5-6元杂环基或选自吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基或吡啶基的5-6元杂芳基,其各自独立地为未取代的或被C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基取代;

(iv)-$(CR^aR^b)_r$-C(=O)-$NR^{12}R^{13}$,其中R^{12}为氢或C_{1-6}烷基;R^{13}为氢、-C_{1-6}烷基或选自吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基和四氢吡喃基的5-6元杂环;或R^{12}和R^{13}一起形成选自吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基和四氢吡喃基的5-6元杂环;其中所述5-6元杂环为未取代的或被C_{1-4}烷基取代;以及

(v)吡啶-2-基、(吡啶-2-基)甲基或(吡啶-2-基)乙基,其中所述吡啶-2-基独立地为未取代的或被1-2个-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}卤代烷基、羟基、-羟基C_{1-4}亚烷基、氰基、-C_{1-4}烷氧基、-C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基、-卤代C_{1-4}烷氧基、卤代基或-C_{3-7}环烷基取代;

噻唑-4-基、噻唑-2-基甲基、噁唑-2-基、噁唑-2-基甲基、哒嗪-3-基、哒嗪-3-基甲基、吡嗪-2-基、吡嗪-2-基甲基、嘧啶-4-基或嘧啶-4-基甲基,其各自独立地为未取代的或被-C_{1-4}烷基或卤代基取代;

1H-吡唑-3-基、(1H-吡唑-3-基)甲基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、(1,2,3-三唑-4-基)或异噁唑-3-基,其各自独立地为未取代的或被-C_{1-4}烷基、卤代基或-C_{3-7}环烷基取代;

1,4-二噁烷-2-基;

吡啶-2(1H)-酮基;和

吡啶-1-氧化物-2-基;

R^{3a}为氢或卤代基;

R^{3b}为氢、卤代基、-羟基、-C_{1-6}烷氧基或氰基；

R^{4a}为氢或卤代基；

R^{4b}为氢、卤代基、-C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基、-C_{1-6}烷基或-卤代C_{1-6}烷基；

R^{5a}为氢或甲基；

R^{5b}为氢；

R^{6a}为氢；

R^{6b}为氢、-C_{1-6}烷基、-卤代C_{1-6}烷基、-羟基C_{1-6}亚烷基、-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基、-卤代C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基、-羟基卤代C_{1-6}亚烷基、苯基、-C(=O)-OR^{14}或-$(CR^aR^b)_s$-C(=O)-$NR^{15}R^{16}$；或

R^{6a}和R^{6b}形成氧代取代基；

R^7为H、甲基或氟；

R^8为环丙基、环丁基、环己基、氮杂环丁烷基、2,3-二氢苯并呋喃-5-基、1,3-二氢异苯并呋喃-5-基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基或吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基；或R^8为未取代的或被1-3个R^{17}取代的苯基；或R^8为吡啶基，其为未取代的或被1-2个卤代基、-C_{1-6}烷基或-C_{1-6}烷氧基取代；1H-吲唑-5-基，其为未取代的或被1-2个卤代基或-C_{1-6}烷基取代；或1H-苯并[d]-咪唑-6-基，其为未取代的或被-C_{1-6}烷基取代；

R^{17}为卤代基、羟基、氰基、-C_{1-6}烷基、-卤代C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷氧基、-卤代C_{1-6}烷氧基、-$NR^aC(=O)CR^c=C(R^c)_2$或-$(CR^aR^b)_t$-NR^a-C(=O)-R^{18}；

R^a、R^b、R^c、R^{10}、R^{14}、R^{15}和R^{16}独立地为氢或-C_{1-4}烷基；

R^{18}为-C_{1-4}烷基或-C_{1-4}卤代烷基；

p、q和r独立地为0-2；并且

s和t独立地为0-4。

2.如权利要求1所述的式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐；其中A为N。

3.如权利要求1或2所述的式(I)化合物，或对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐；其中

R^{3a}为氢或卤代基；并且R^{3b}为氢、卤代基、-羟基、-C_{1-6}烷氧基或氰基；或

R^{4a}为氢或卤代基；并且R^{4b}为氢、卤代基、-C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基、-C_{1-6}烷基或-卤代C_{1-6}烷基；或

R^{5a}为氢且R^{5b}为氢。

4.如权利要求1或2所述的式(I)化合物，或对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐；其中：

R^{6a}为氢；

R^{6b}为氢、-卤代C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基、-羟基C_{1-6}亚烷基、-羟基卤代C_{1-6}亚烷基、羧基、苯基或-$(CR^aR^b)_t$-C(O)-$NR^{15}R^{16}$；

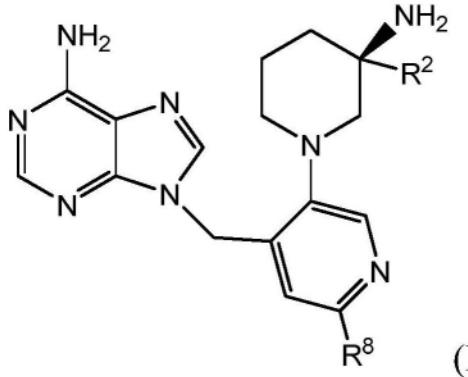
R^a、R^b、R^{15}和R^{16}独立地为氢或-C_{1-4}烷基；并且

t为0-1。

5.如权利要求1或2所述的式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐；其中R^7为H。

6.如权利要求1或2所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐;其中R^1、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}和R^7为氢。

7.如权利要求1所述的式(I)化合物,其中所述化合物为式(II)化合物:



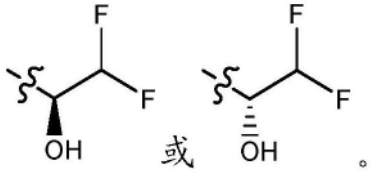
(II)

或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

8.如权利要求1,2或7所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^2为氢、-C_{1-6}烷基、-卤代C_{1-6}烷基、-羟基C_{1-6}亚烷基、-羟基卤代C_{1-6}亚烷基、-C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基、-卤代C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基或-C_{3-8}环烷氧基(C_{1-6}烷基)。

9.如权利要求1,2或7的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^2为氢、2,2-二氟乙基、2-甲基-丙-1-醇基、乙-1-醇基、2,2-二氟乙-1-醇基、2-氟乙-1-醇基、2,2,2-三氟乙-1-醇基、二氟甲氧基或2,2,2-三氟乙氧基。

10.如权利要求1,2或7所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^2为



或

。

11.如权利要求1,2或7所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^2为-C_{1-4}烷基羰基;

-$(CR^aR^b)_p$-C(O)-OR^{10},其中R^{10}为氢或-C_{1-4}烷基;

-C(O)-$(CR^aR^b)_q$-R^{11},其中R^{11}为C_{3-6}环烷基,其各自独立地为未取代的或被-C_{1-6}烷基或-C_{1-6}烷氧基取代;或-$(CR^aR^b)_r$-C(O)-$NR^{12}R^{13}$;其中

R^{12}为氢或-C_{1-6}烷基;

R^{13}为氢、-C_{1-6}烷基或选自吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基和四氢吡喃基的5-6元杂环;并且

R^a和R^b独立地为氢或-C_{1-4}烷基;并且

p、q和r独立地为0-2。

12.如权利要求1,2或7所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^2选自以下基团:

吡啶-2-基、(吡啶-2-基)甲基或(吡啶-2-基)乙基,其中所述吡啶-2-基独立地为未取代的或被1-2个-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}卤代烷基、羟基、-羟基C_{1-4}亚烷基、氰基、-C_{1-4}烷氧基、-C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基、-卤代C_{1-4}烷氧基、卤代基或-C_{3-7}环烷基取代;

噻唑-4-基、噻唑-2-基甲基、噁唑-2-基、噁唑-2-基甲基、哒嗪-3-基、哒嗪-3-基甲基、

吡嗪-2-基、吡嗪-2-基甲基、嘧啶-4-基、嘧啶-4-基甲基,其各自独立地为未取代的或被-C_{1-4}烷基或卤代基取代;

1H-吡唑-3-基、(1H-吡唑-3-基)甲基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、(1,2,3-三唑-4-基)、异噁唑-3-基,其各自独立地为未取代的或被-C_{1-4}烷基、卤代基或-C_{3-7}环烷基取代;

1,4-二噁烷-2-基;

吡啶-2(1H)-酮基;和

吡啶-1-氧化物-2-基。

13.如权利要求1,2或7所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^8为环丙基、环丁基、环已基或氮杂环丁烷基。

14.如权利要求1,2或7所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^8为2,3-二氢苯并呋喃-5-基、1,3-二氢异苯并呋喃-5-基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基或吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基。

15.如权利要求1,2或7所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^8为吡啶基,其为未取代的或被1-2个卤代基、-C_{1-6}烷基或-C_{1-6}烷氧基取代;1H-吲唑-5-基,其为未取代的或被1-2个卤代基或-C_{1-6}烷基取代;或1H-苯并[d]-咪唑-6-基,其为未取代的或被-C_{1-6}烷基取代。

16.如权利要求1,2或7所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^8为被1-3个R^{17}取代的苯基;

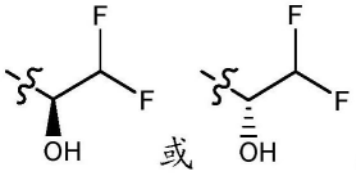
R^{17}为卤代基、羟基、氰基、-C_{1-6}烷基、-卤代C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷氧基、-卤代C_{1-6}烷氧基、-$NR^dC(O)CR^d=C(R^d)_2$或-$(CR^aR^b)_t$-NR^d-C(O)-R^{18};

R^a、R^b和R^d独立地为氢或-C_{1-4}烷基;

R^{18}为C_{1-4}卤代烷基;并且

t为0-1。

17.如权利要求1,2或7所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^8为被1-3个R^{17}取代的苯基;并且R^{17}为卤代基、羟基、-C_{1-6}烷基、-卤代C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷氧基或-卤代C_{1-6}烷氧基。

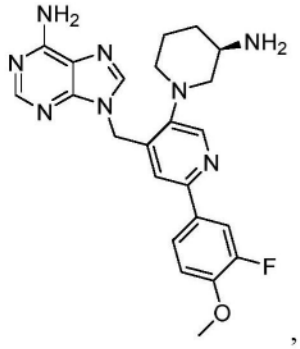
18.如权利要求1,2或7所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^2为 

或

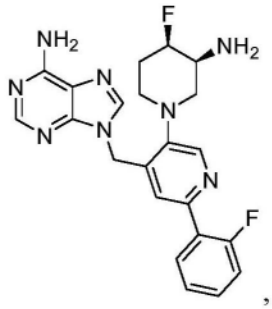
,并且R^8为被1-3个R^{17}取代的苯基;并且R^{17}为卤代基、羟基、-C_{1-6}烷基、-卤代C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷氧基或-卤代C_{1-6}烷氧基。

19.如权利要求1,2或7所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^2为吡啶-2-基、(吡啶-2-基)甲基或(吡啶-2-基)乙基,其中所述吡啶-2-基独立地为未取代的或被1-2个-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}卤代烷基、羟基、-羟基C_{1-4}亚烷基、氰基、-C_{1-4}烷氧基、-C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基、-卤代C_{1-4}烷氧基、卤代基或-C_{3-7}环烷基取代;并且R^8为被1-3个R^{17}取代的苯基;并且R^{17}为卤代基、羟基、-C_{1-6}烷基、-卤代C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷氧基或-卤代C_{1-6}烷氧基。

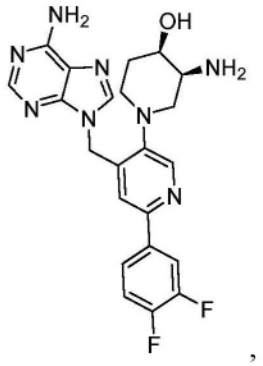
20.化合物,其选自如下:



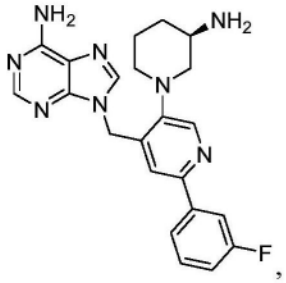
1



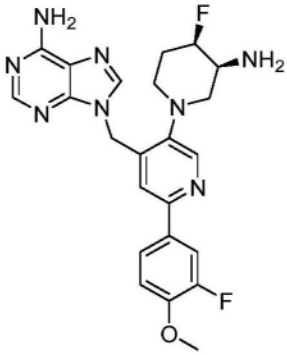
2



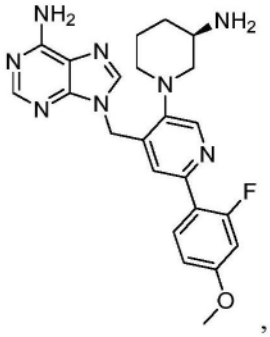
3



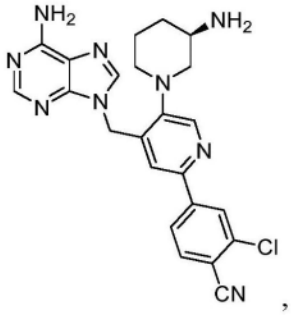
4



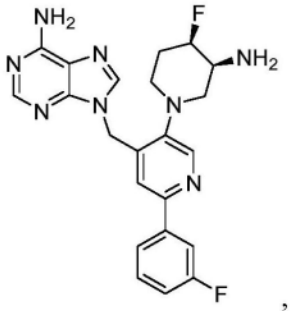
5



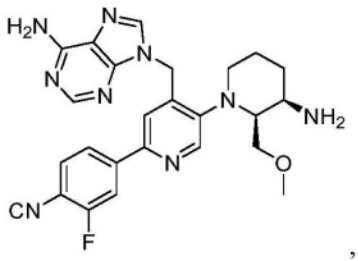
6



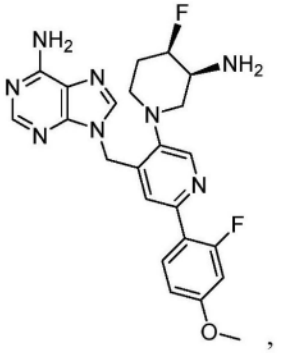
7



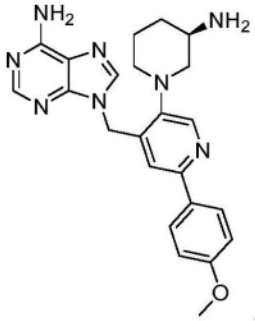
8



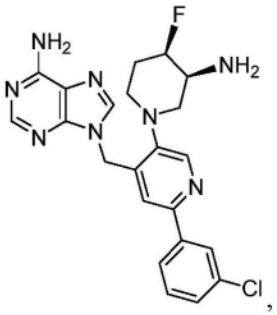
9



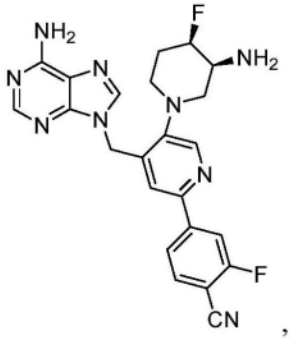
10



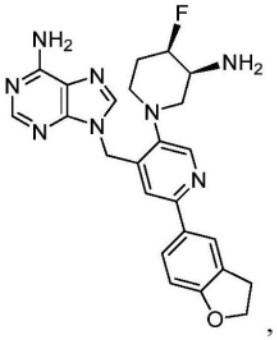
11



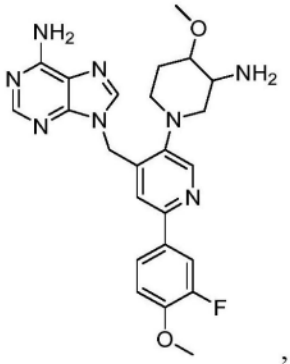
12



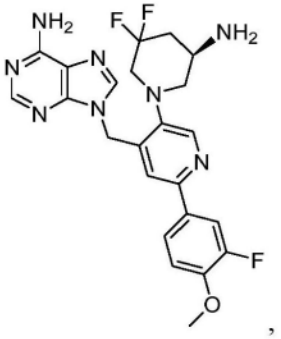
13



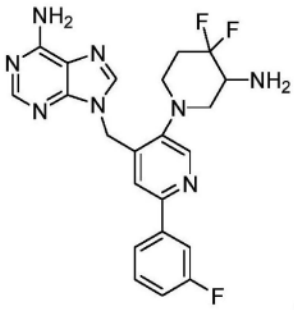
14



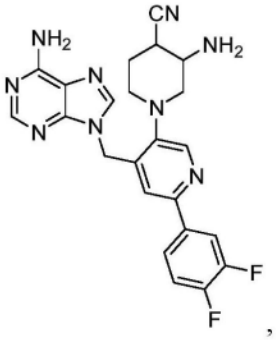
15



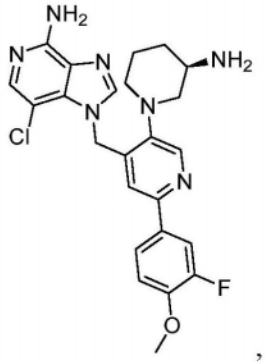
16



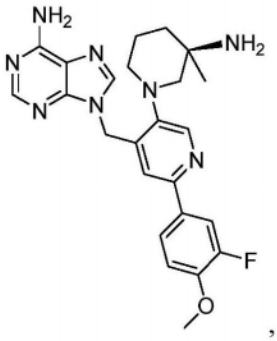
17



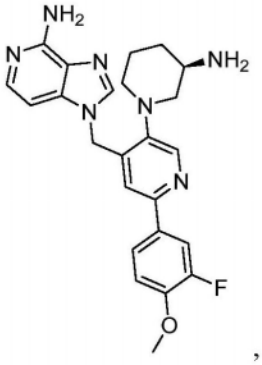
18



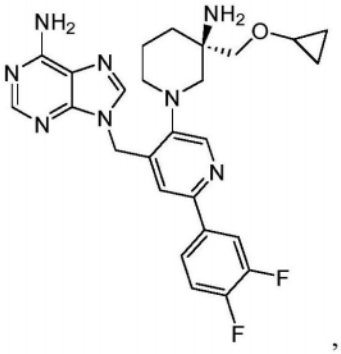
19,



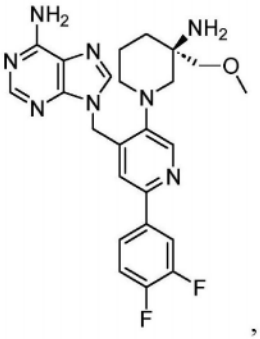
20,



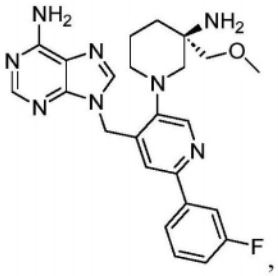
21,



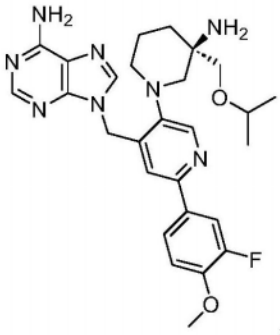
22,



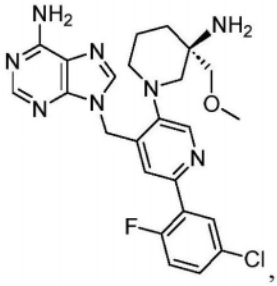
23,



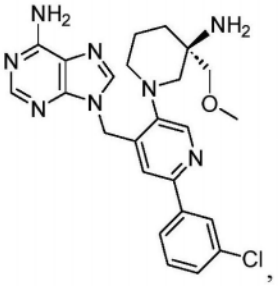
24,



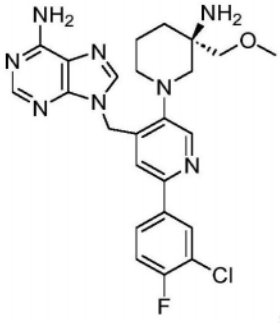
25,



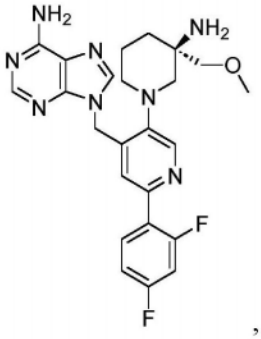
26,



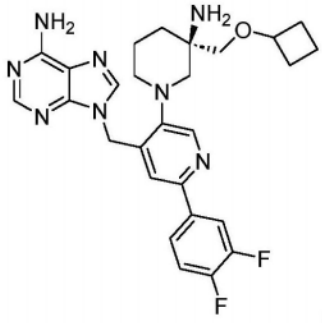
27,



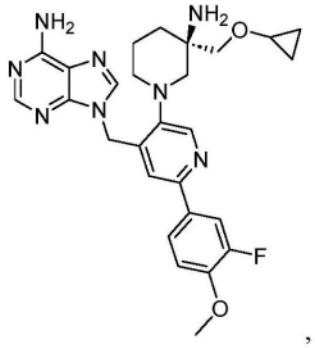
28,



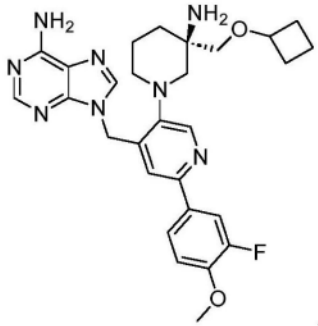
29,



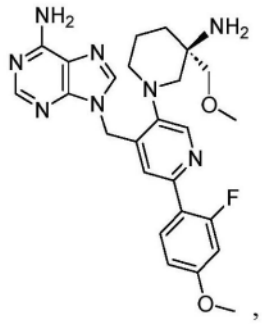
30,



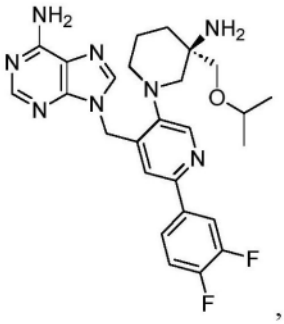
31



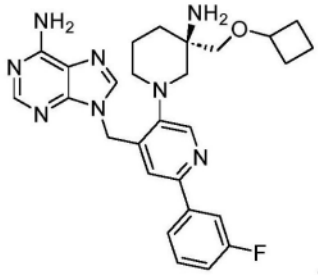
32



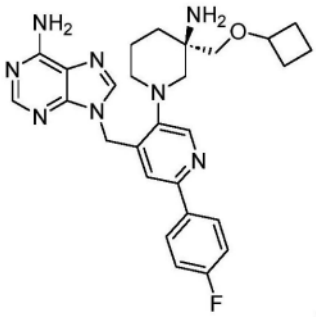
33



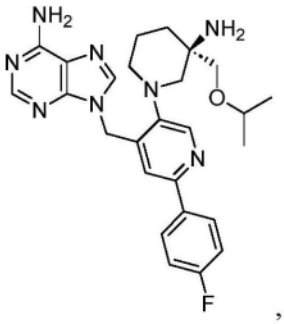
34



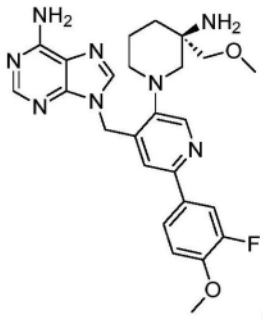
35



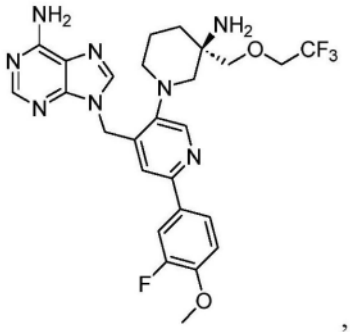
36



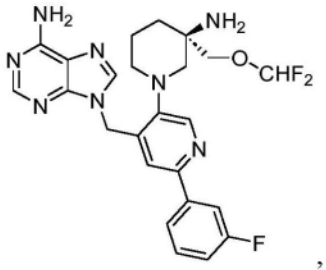
37



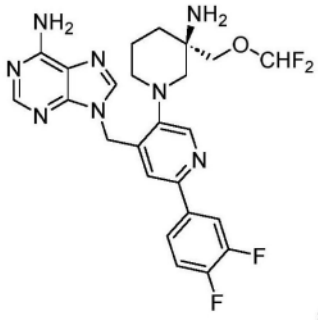
38



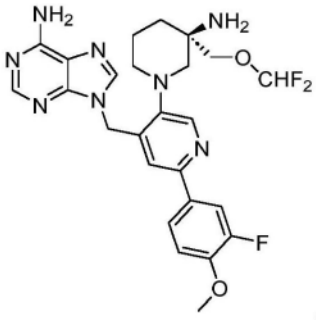
39



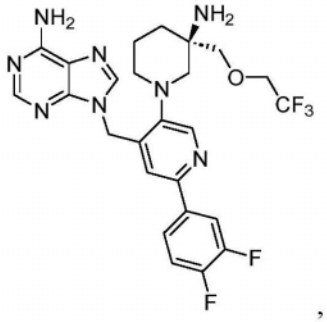
40



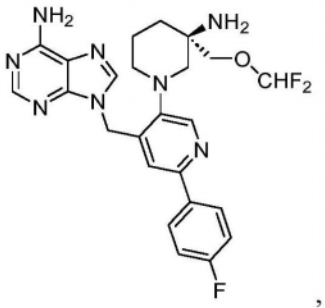
41



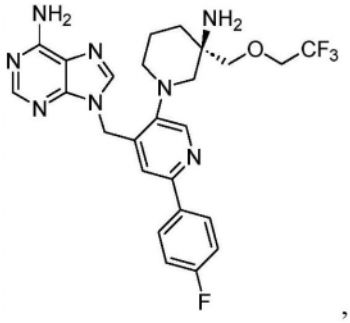
42



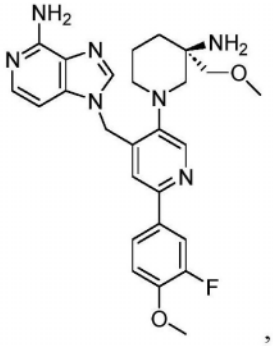
43



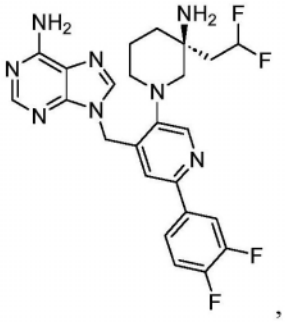
44



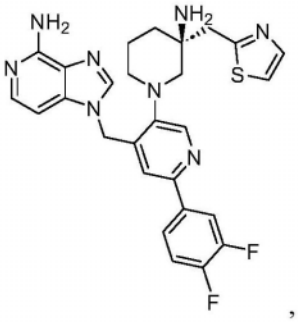
45



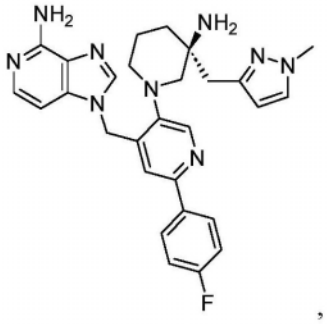
46



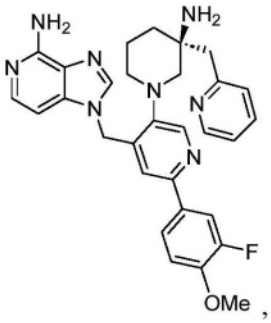
47



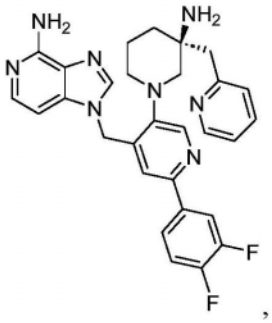
48



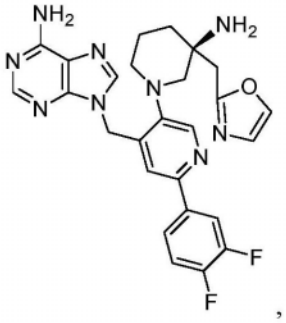
49



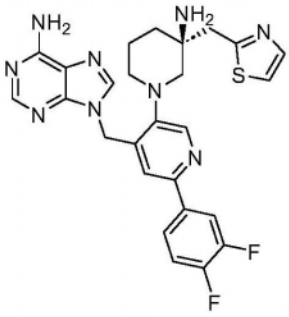
50



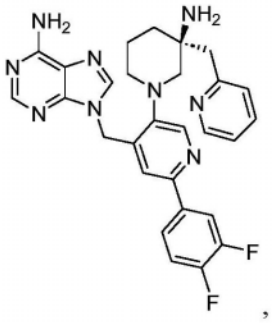
51



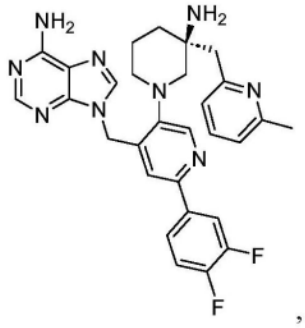
52



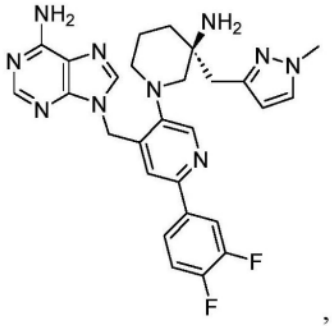
53



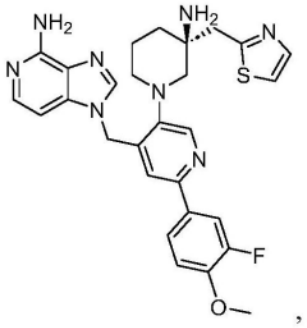
54



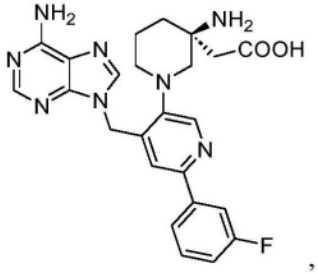
55



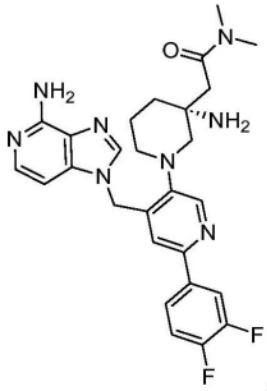
56



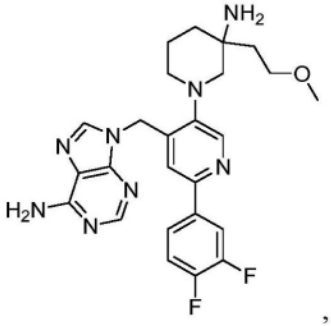
57



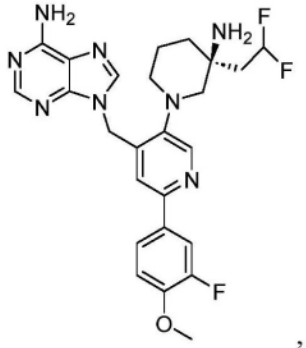
58



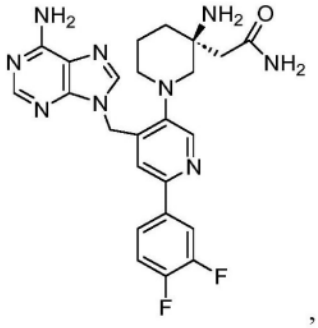
59



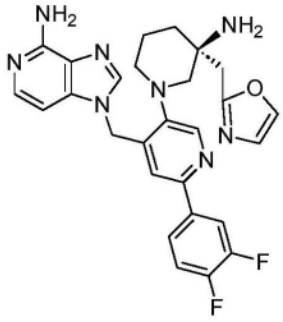
60



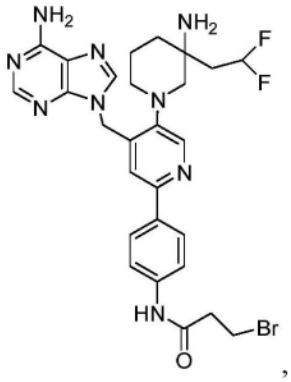
61



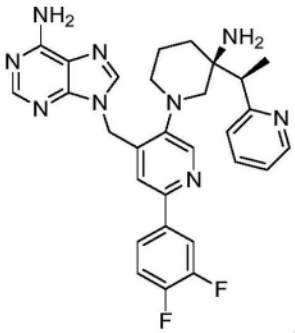
62



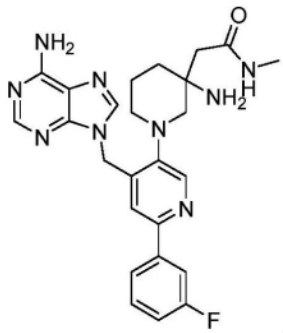
63



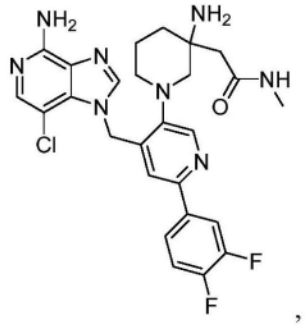
64



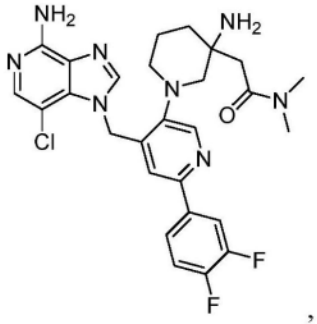
65



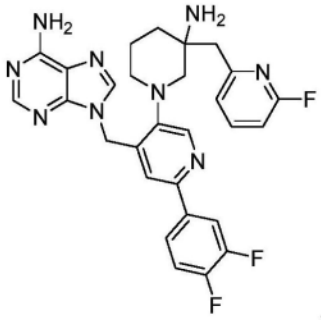
66



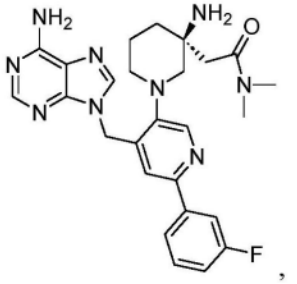
67



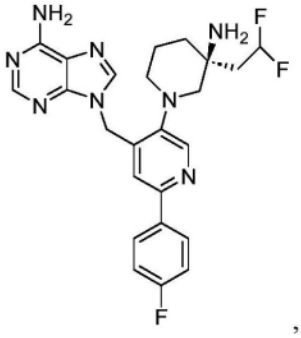
68



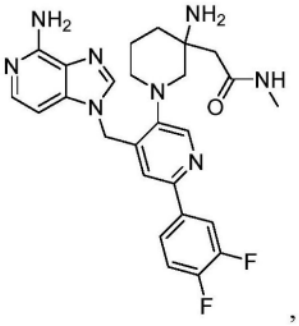
69



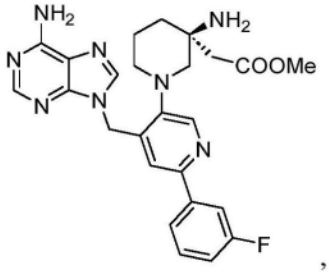
70



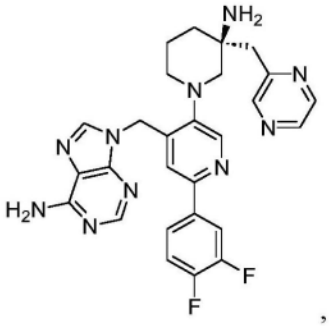
71



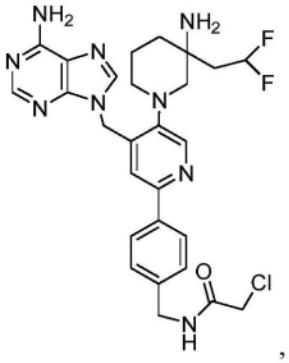
72



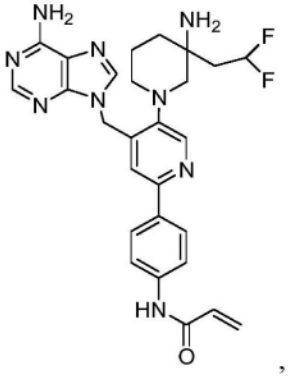
73



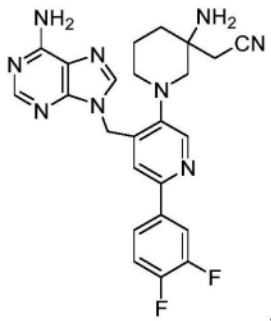
74



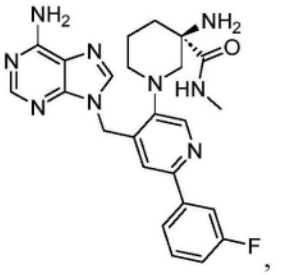
75



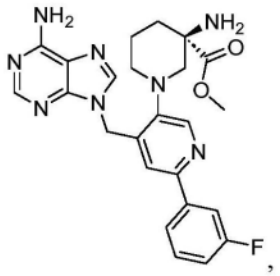
76



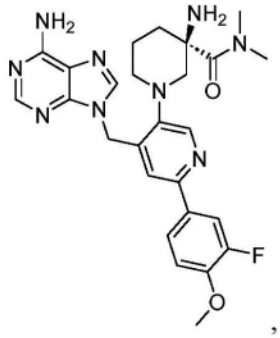
77



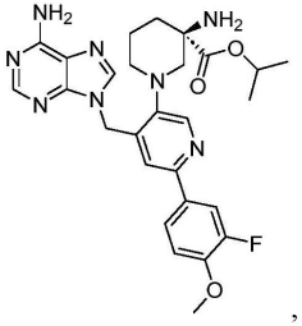
78



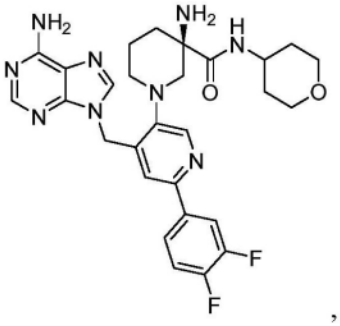
79



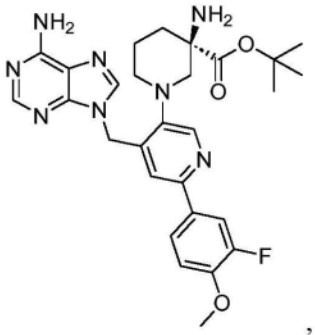
80



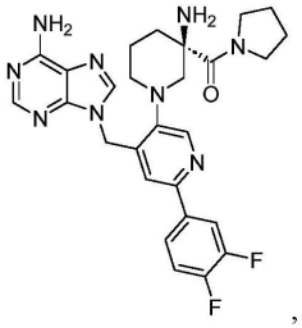
81



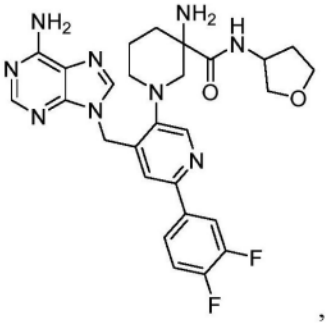
82



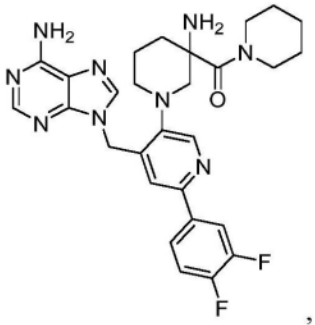
83



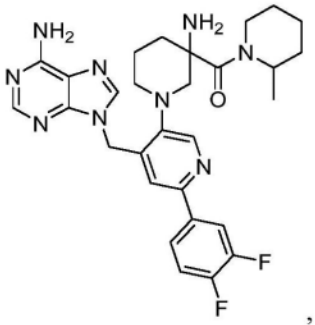
84



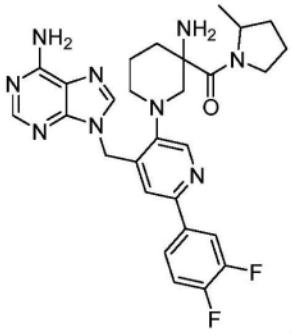
85



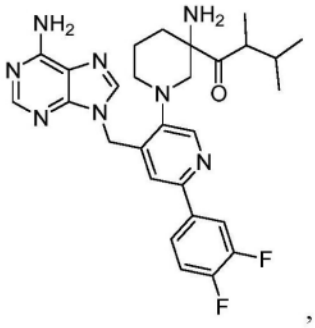
86



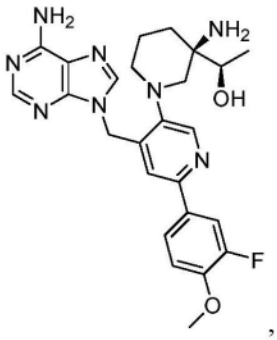
87



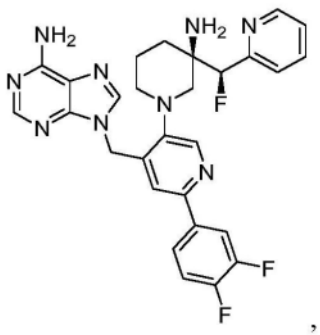
88



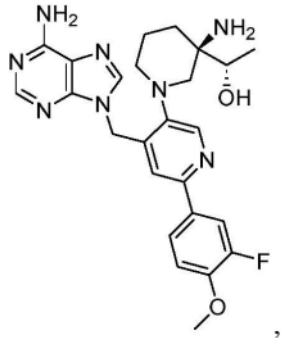
89



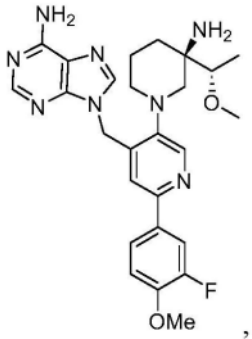
90



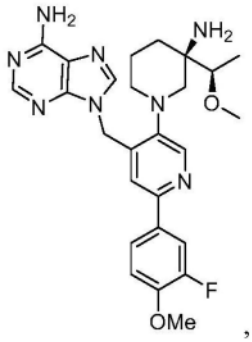
91



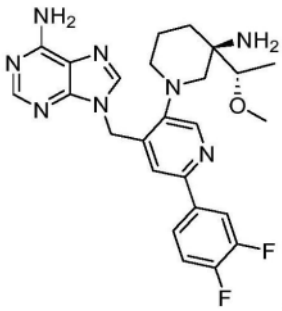
92



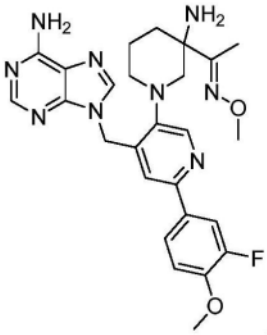
93



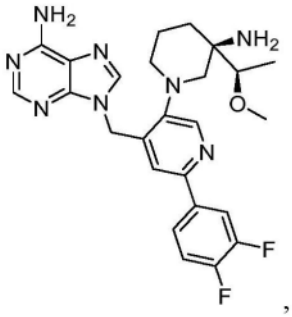
94



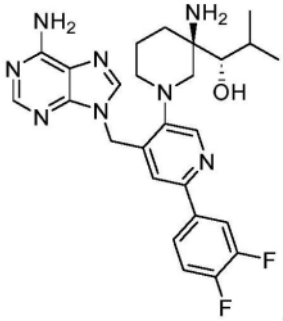
95



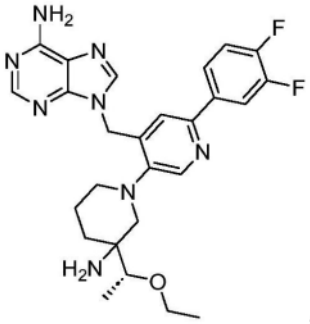
96



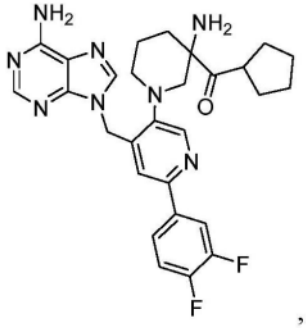
97



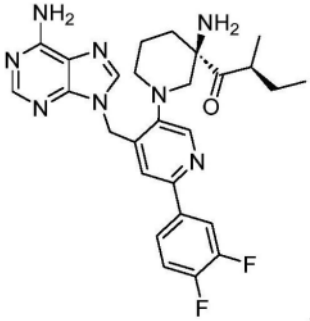
98



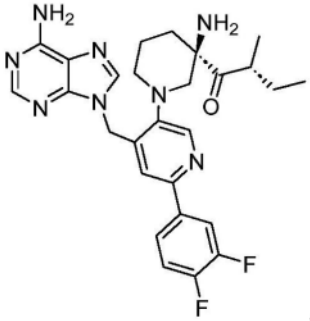
99



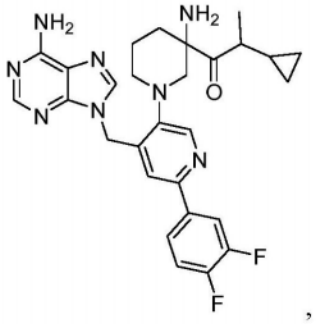
100



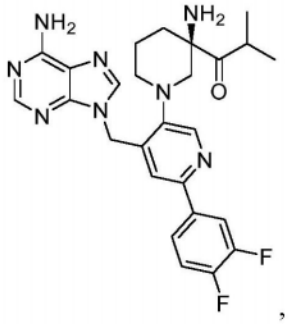
101



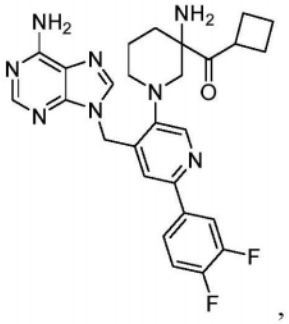
102



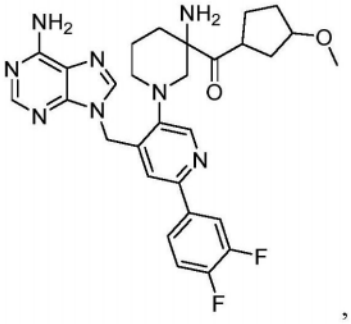
103



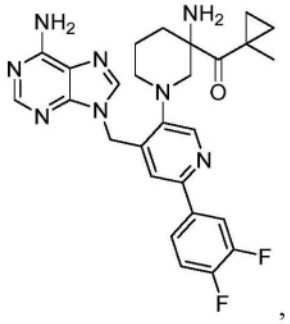
104



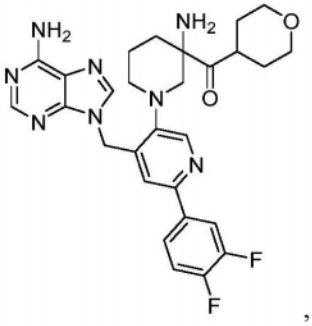
105



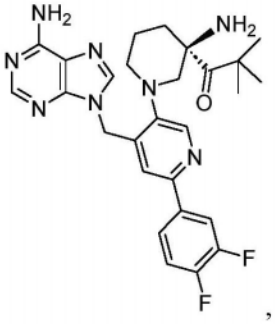
106



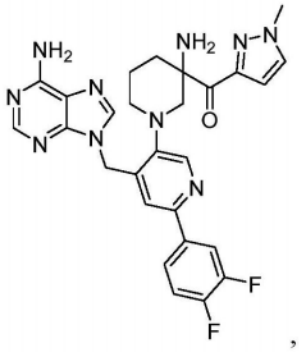
107



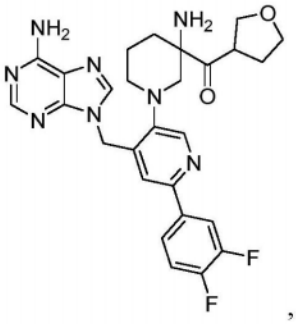
108



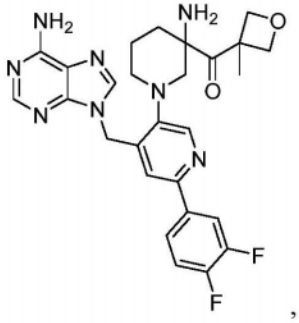
109



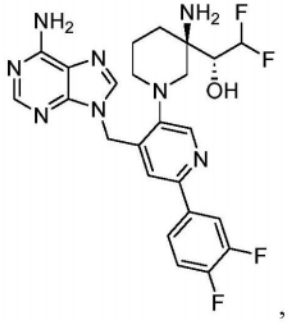
110



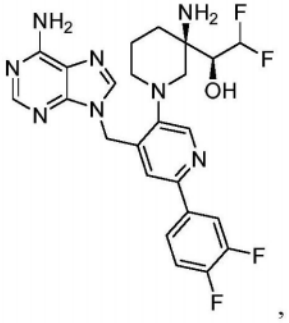
111



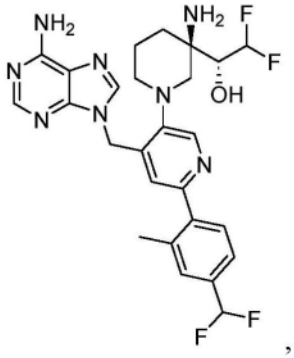
112



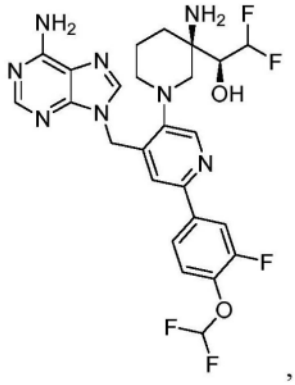
113



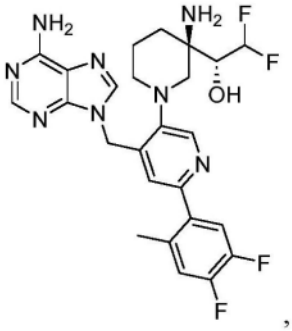
114



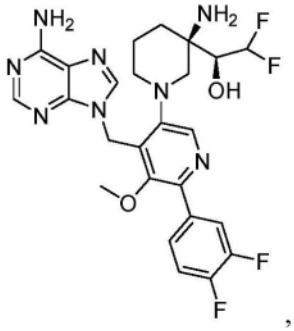
115,



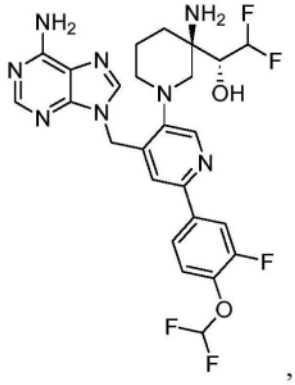
116,



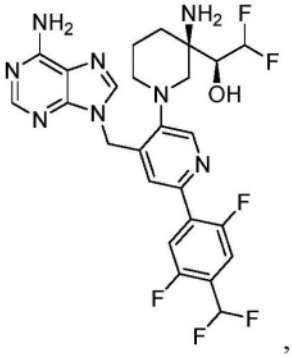
117,



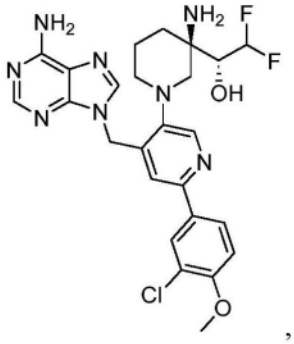
118,



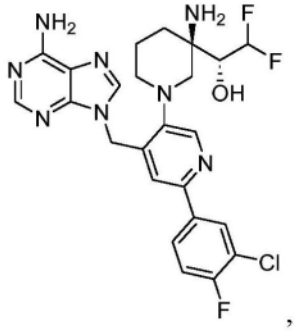
119,



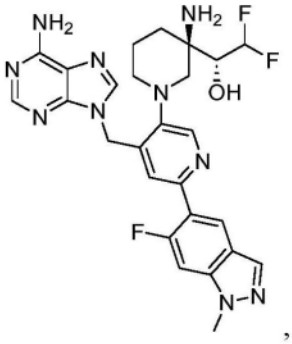
120,



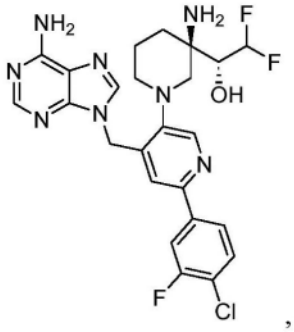
121,



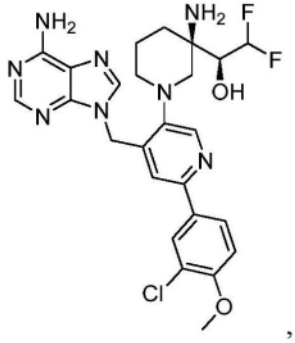
122,



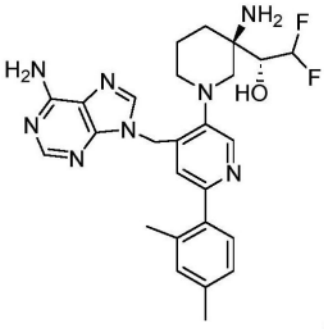
123,



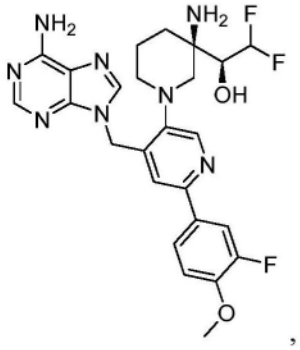
124,



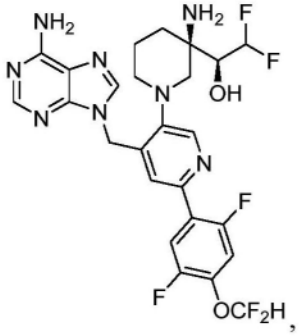
125,



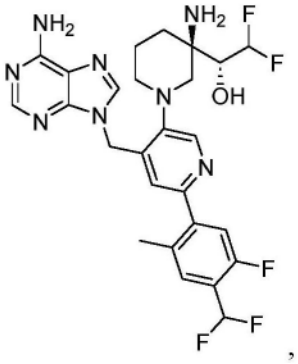
126,



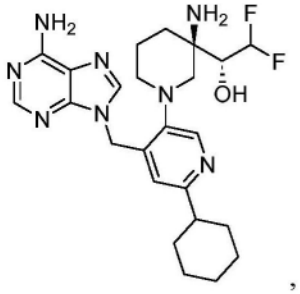
127



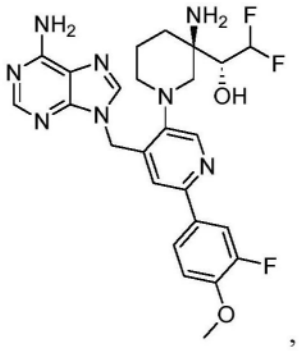
128



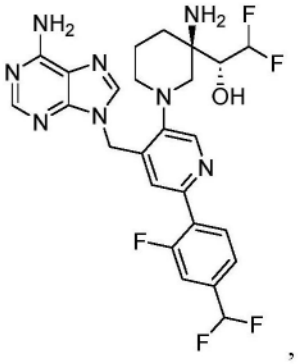
129



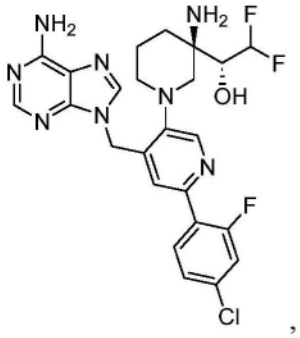
130



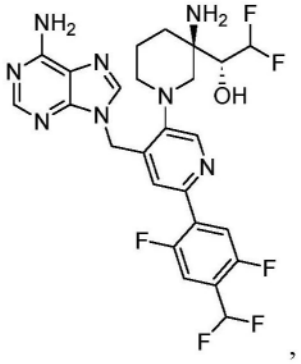
131



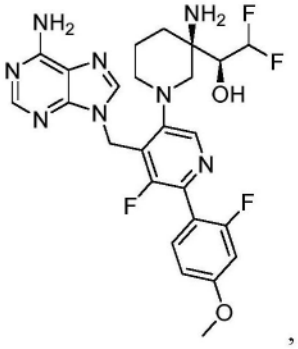
132



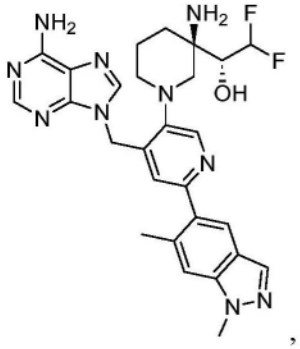
133



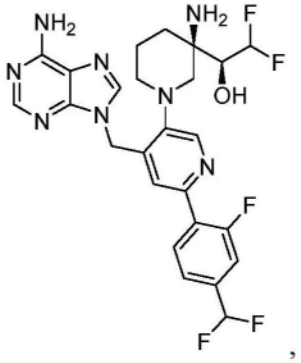
134



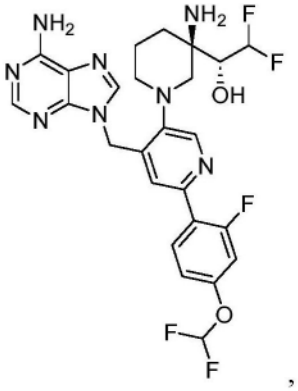
135



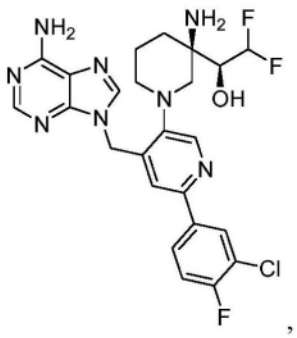
136



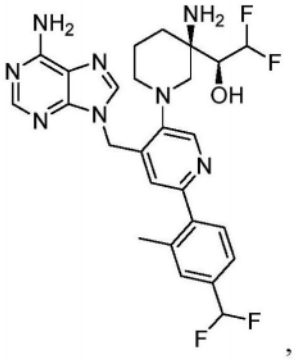
137



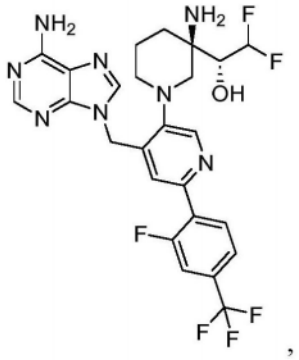
138



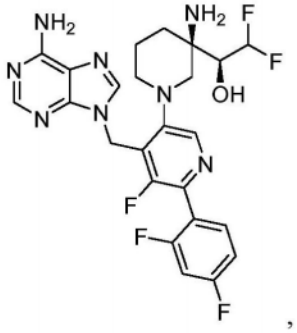
139



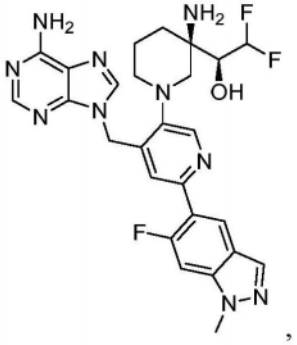
140



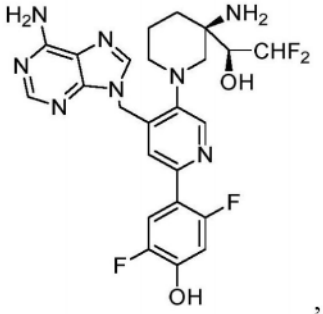
141



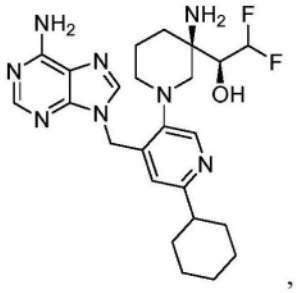
142



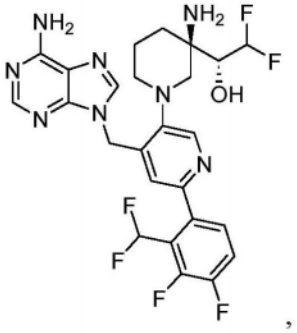
143



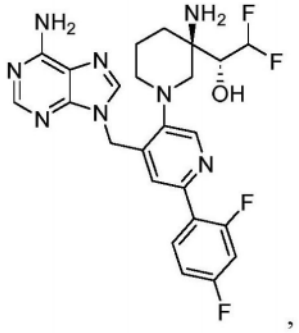
144



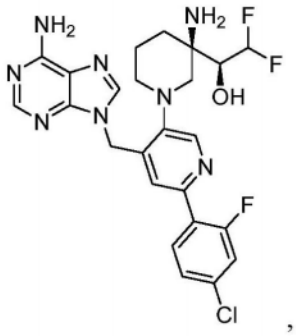
145



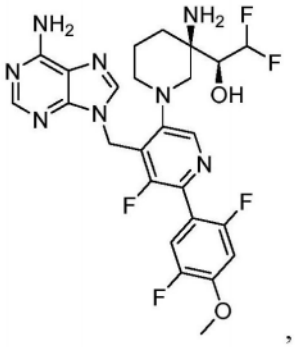
146



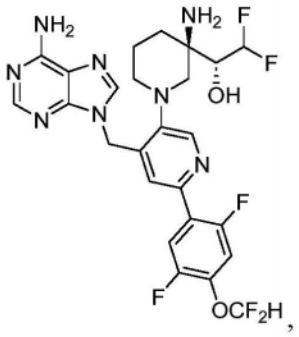
147



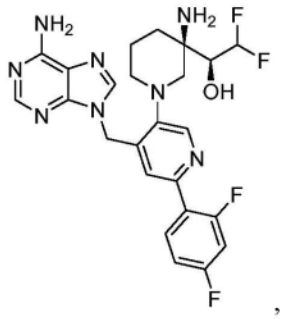
148



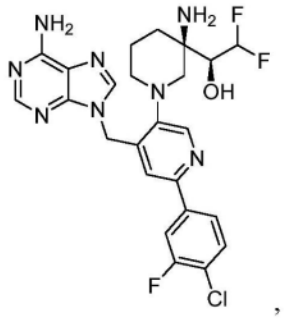
149



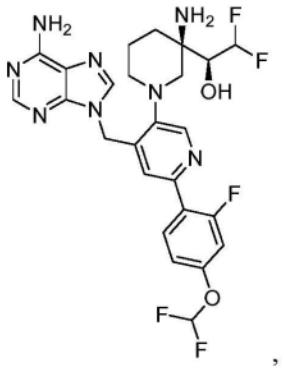
150



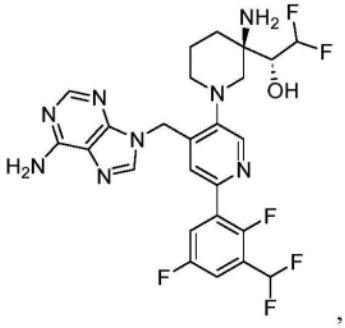
151



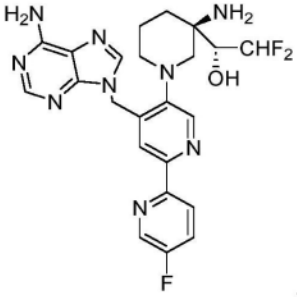
152



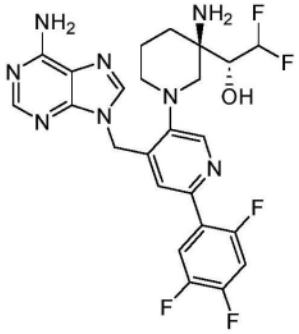
153



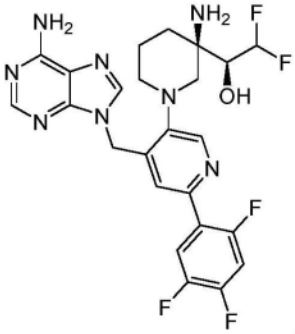
154



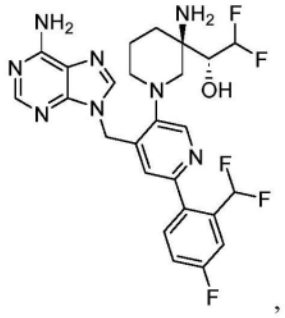
155



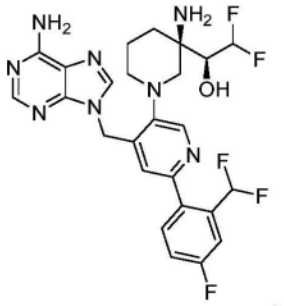
156



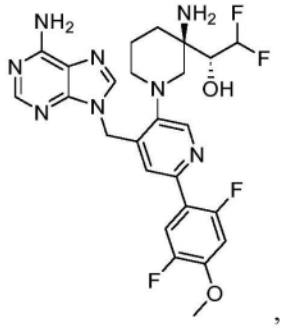
157



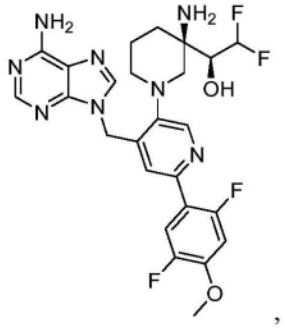
158



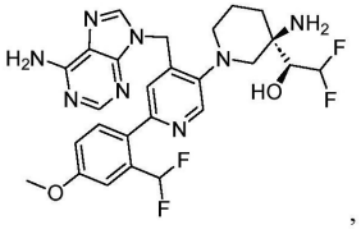
159



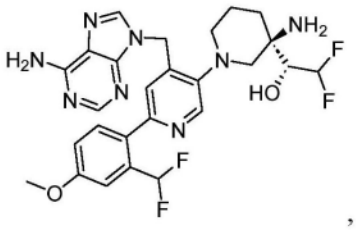
160



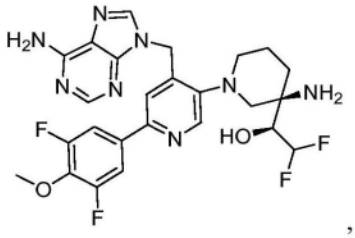
161



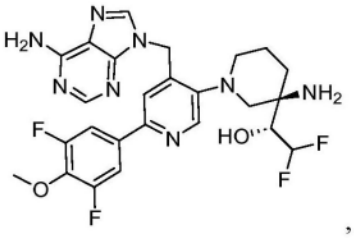
162



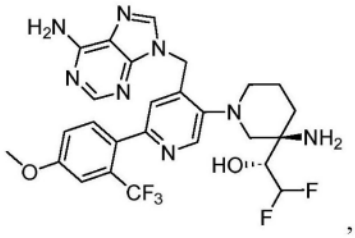
163



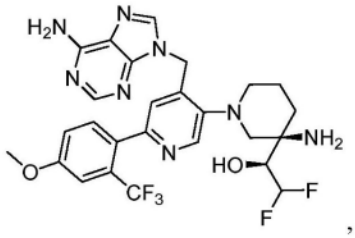
164



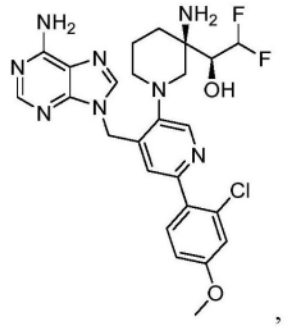
165



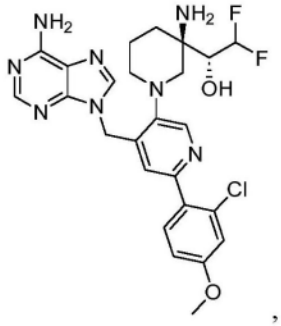
166



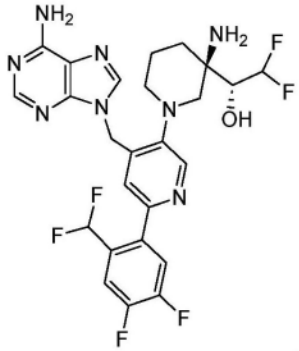
167



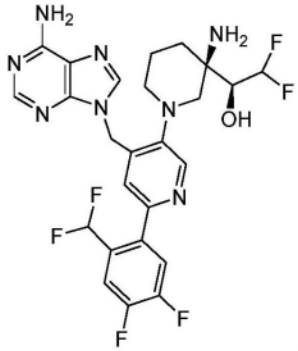
168



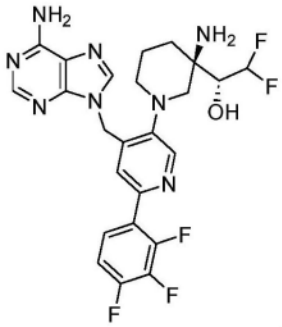
169



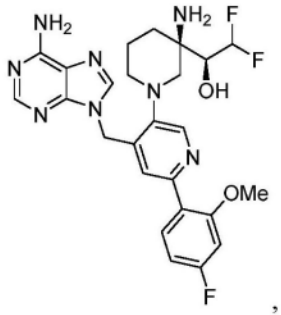
170



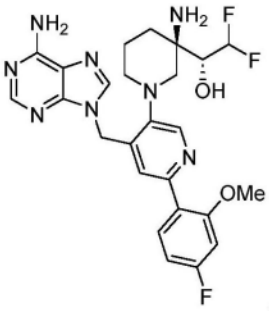
171



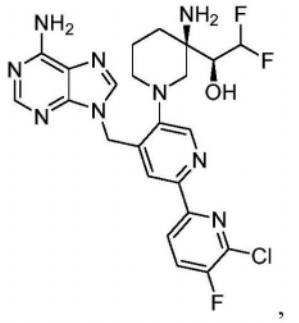
172



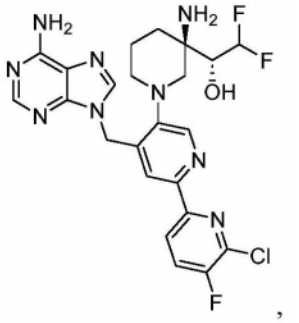
173



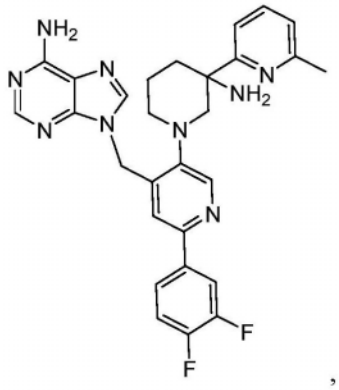
174



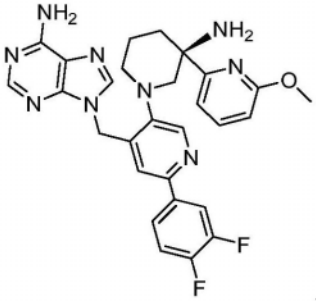
175



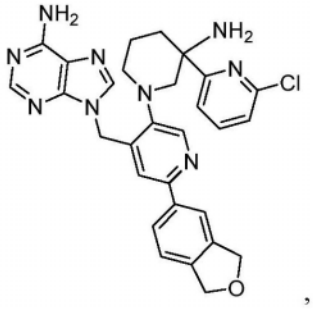
176



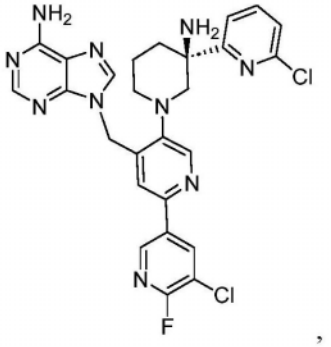
177



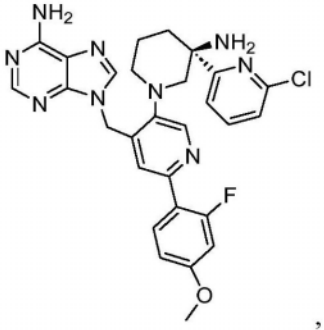
178



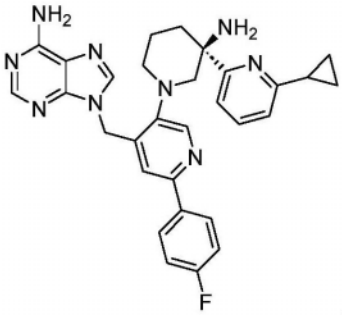
179



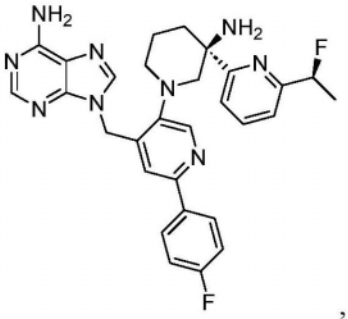
180



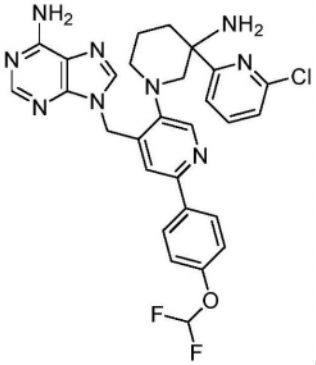
181



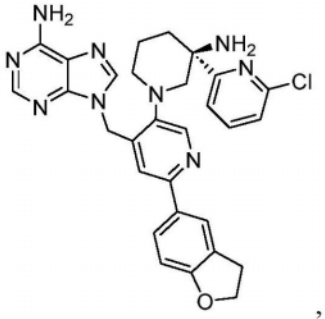
182



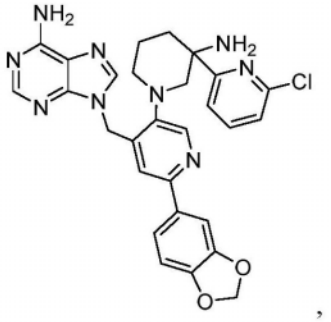
183



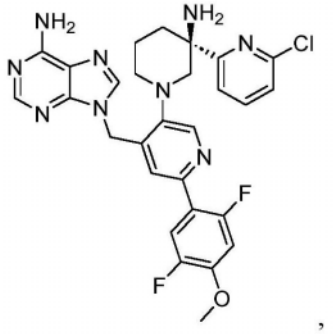
184



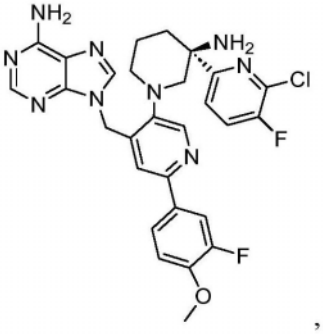
185



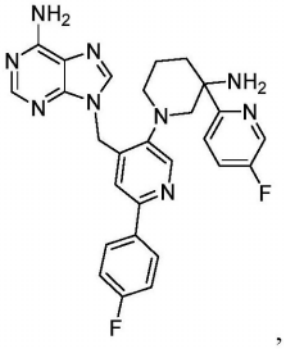
186



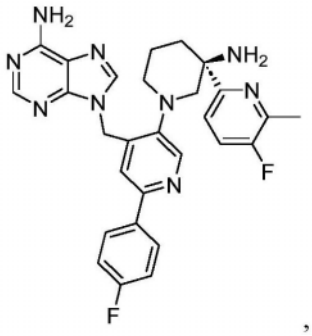
187



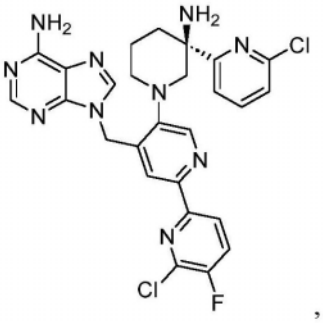
188



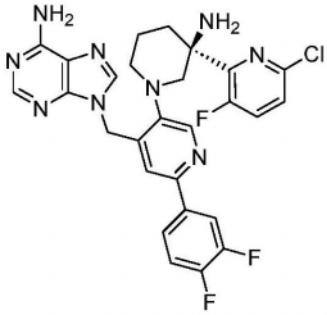
189



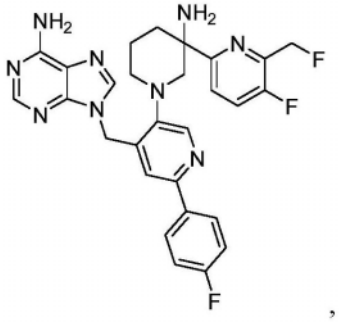
190



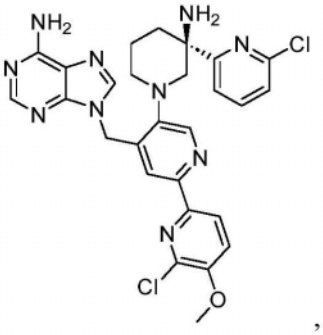
191



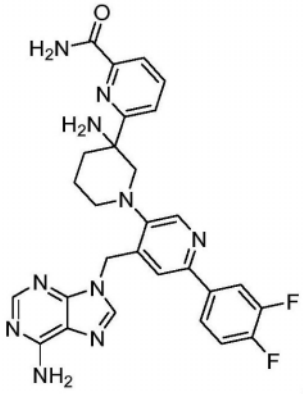
192



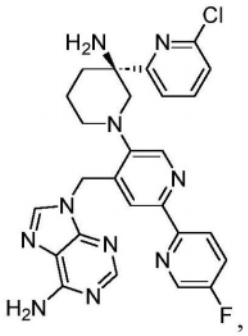
193



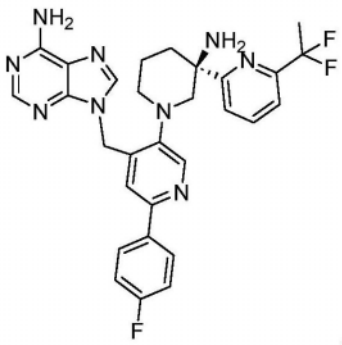
194



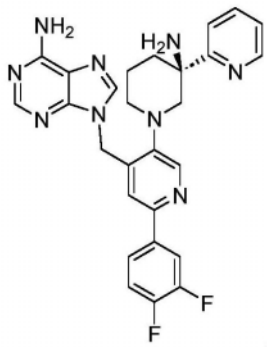
195



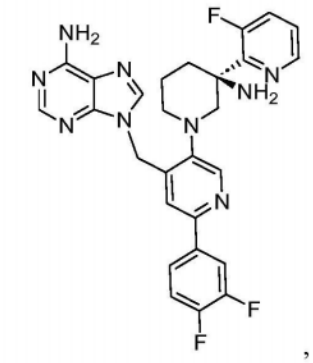
196



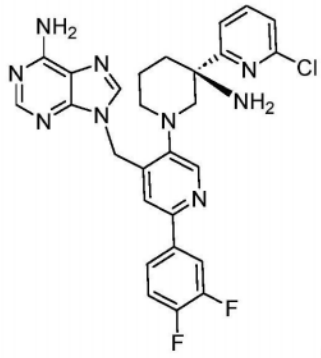
197



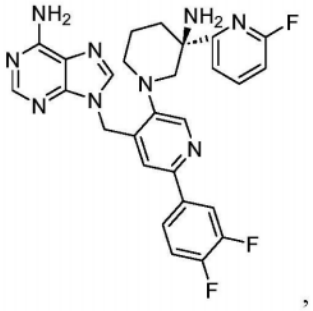
198



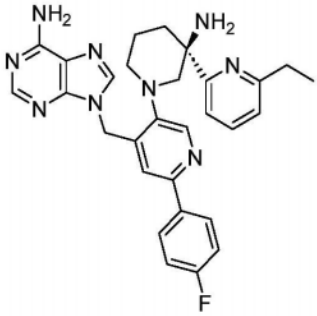
199



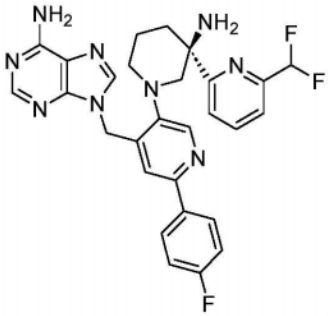
200



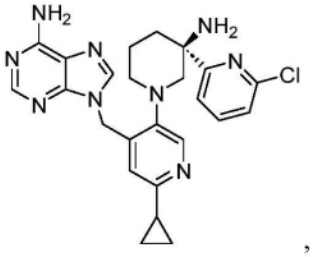
201



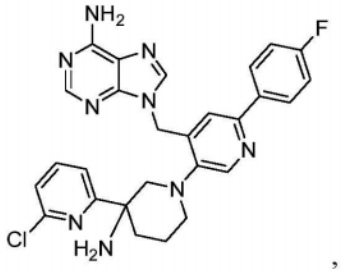
202



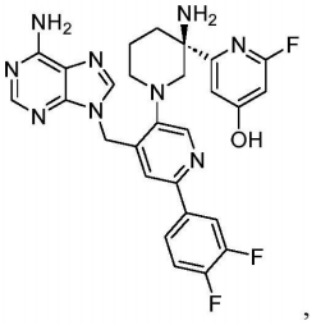
203



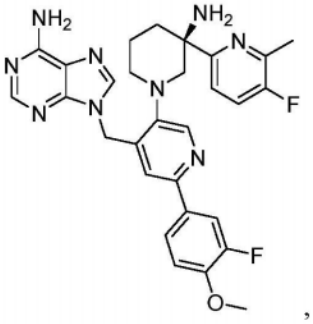
204



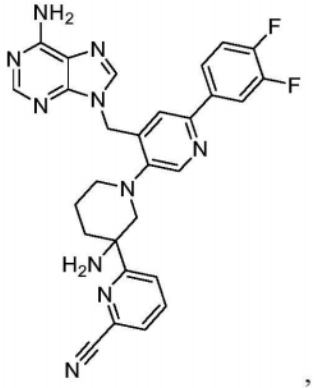
205



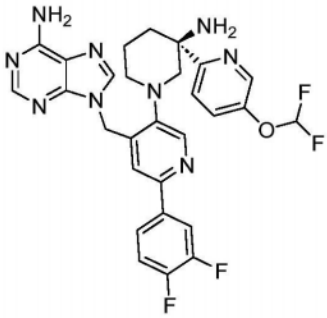
206



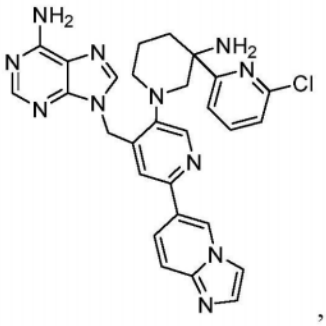
207



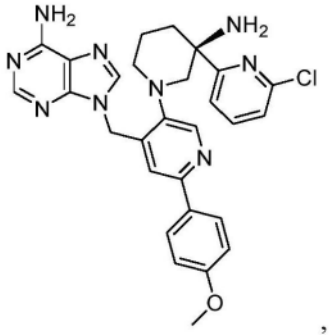
208



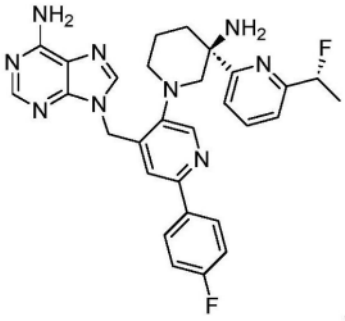
209



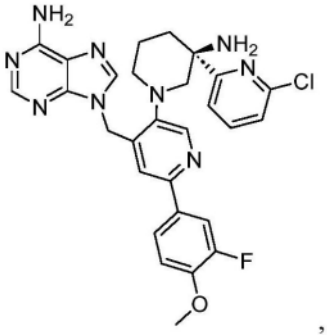
210



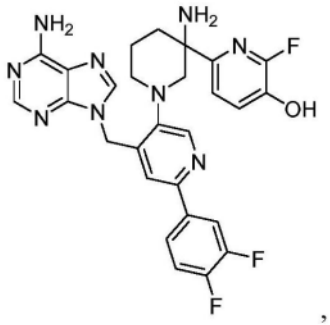
211,



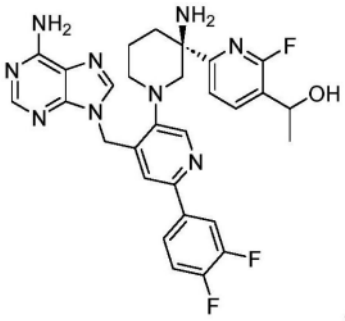
212,



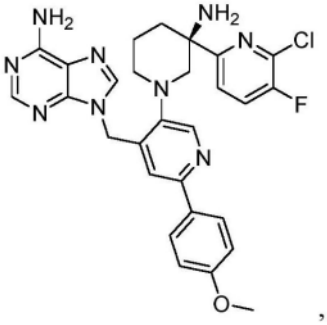
213,



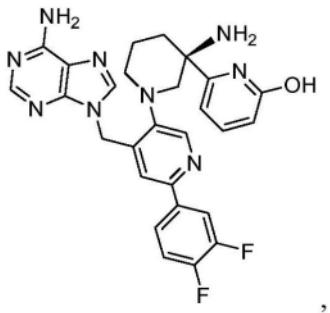
214,



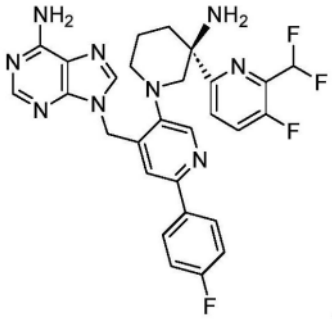
215,



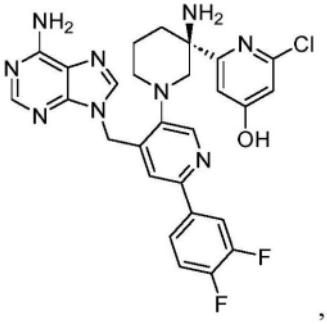
216,



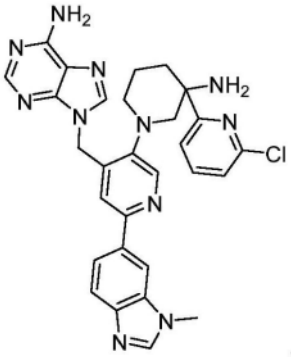
217,



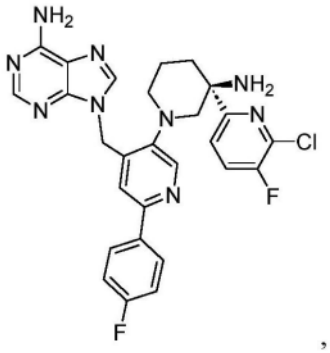
218,



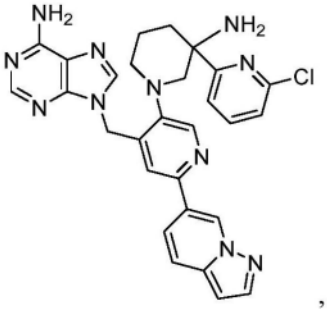
219,



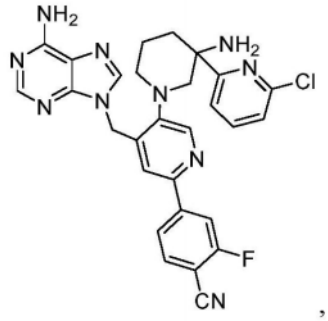
220,



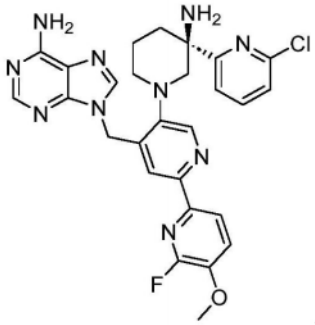
221,



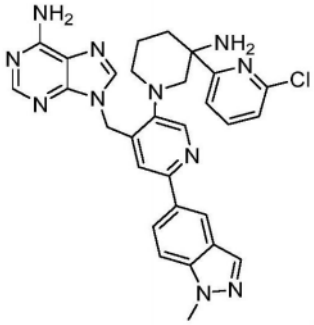
222,



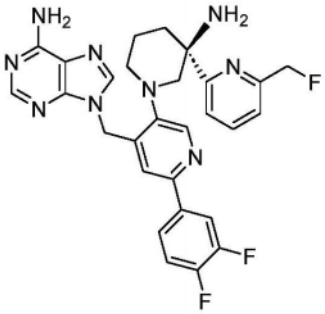
223



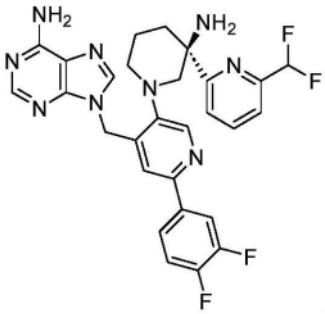
224



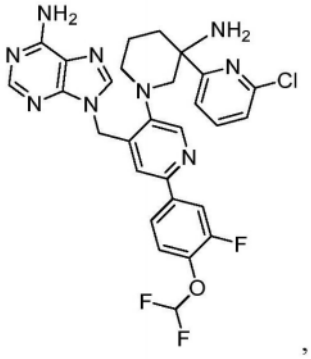
225



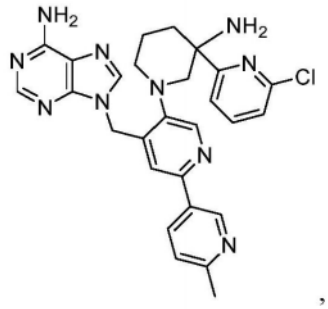
226



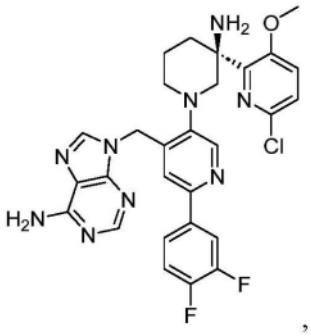
227



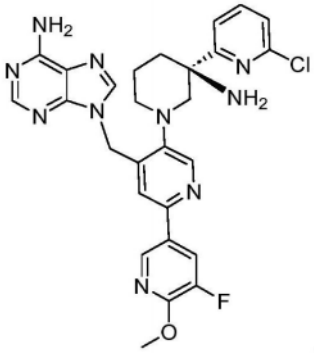
228



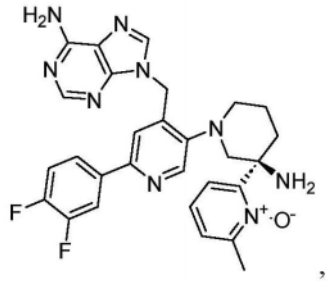
229



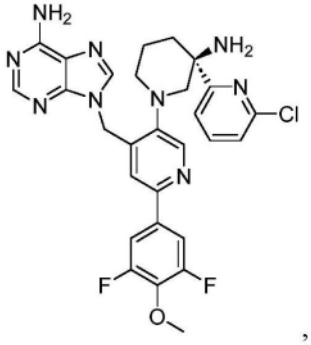
230



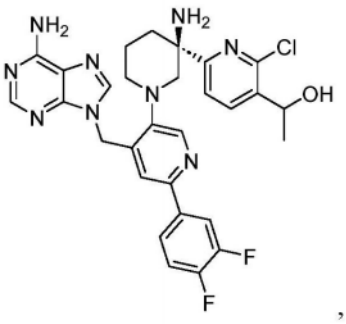
231



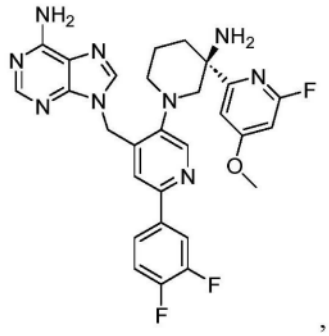
232



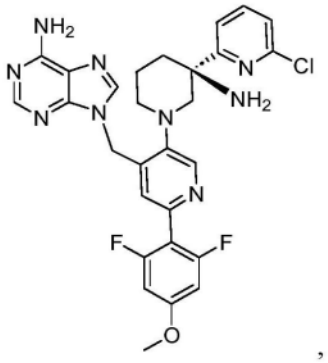
233



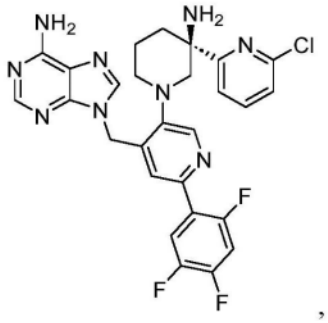
234



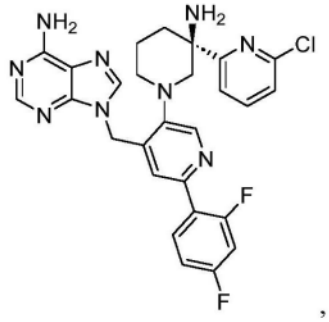
235



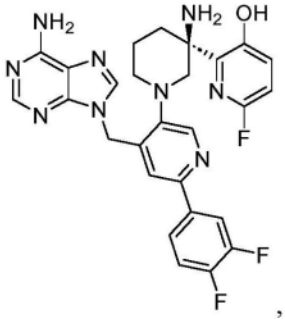
236



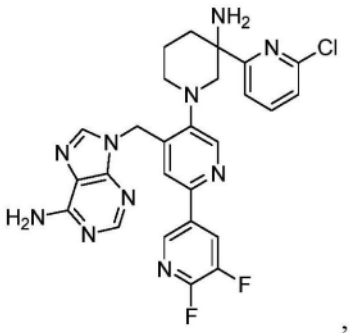
237



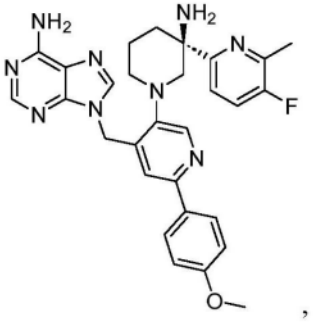
238



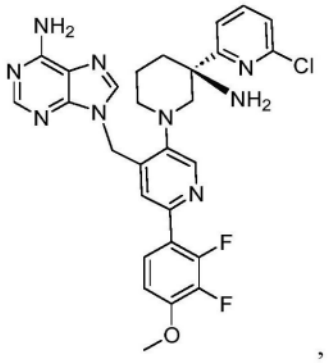
239



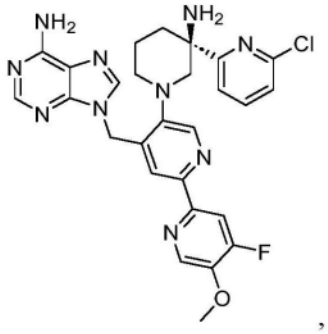
240



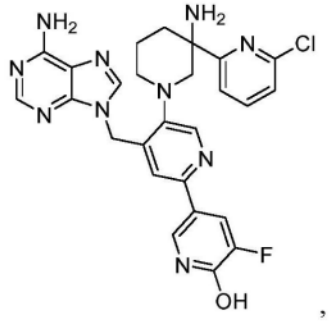
241



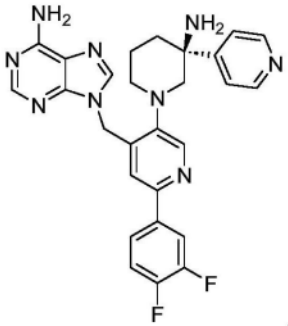
242



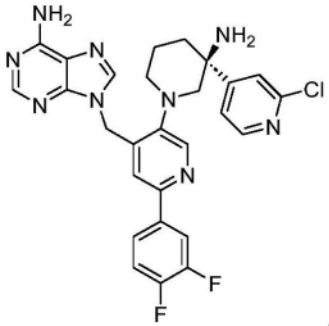
243



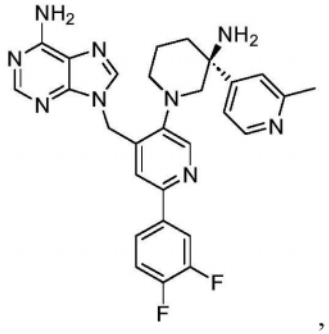
244



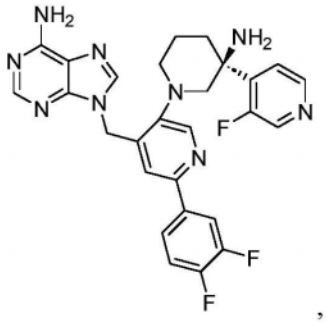
245



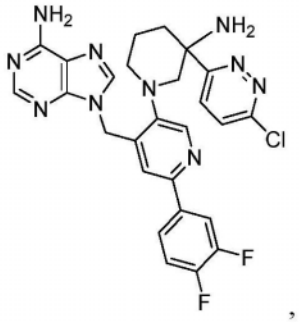
246



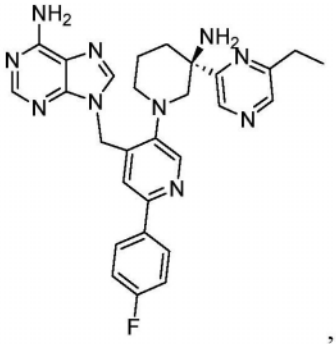
247



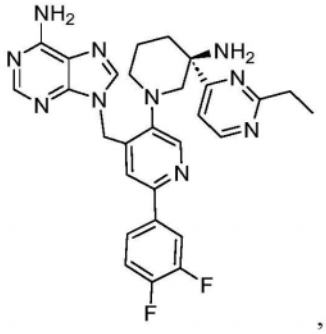
248



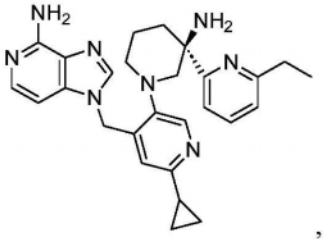
249



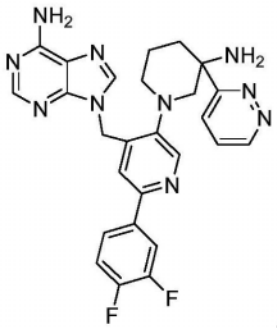
250



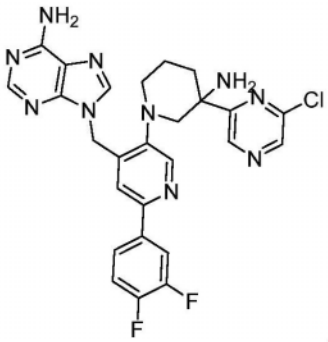
251



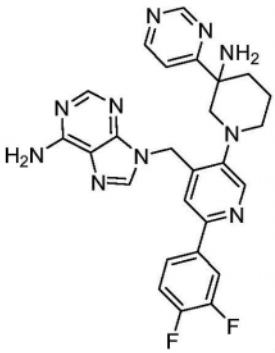
252



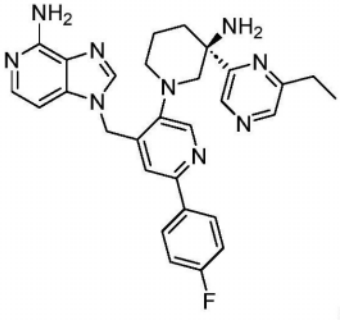
253



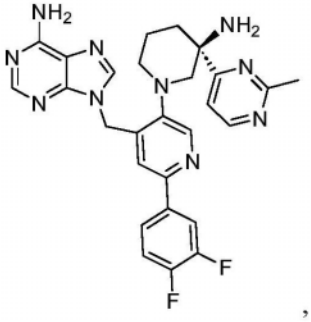
254



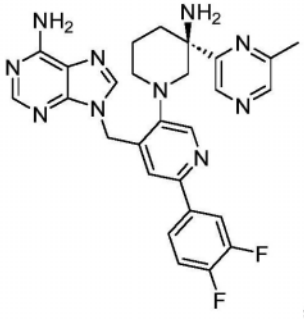
255



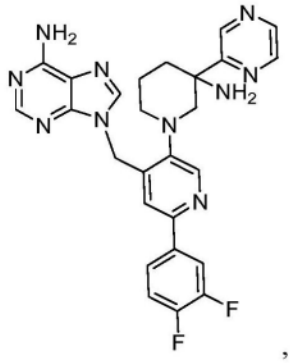
256



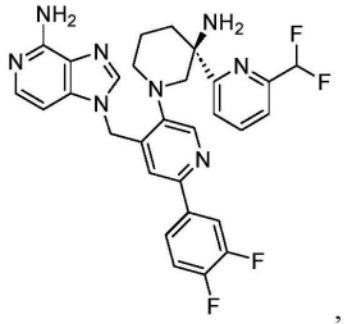
257



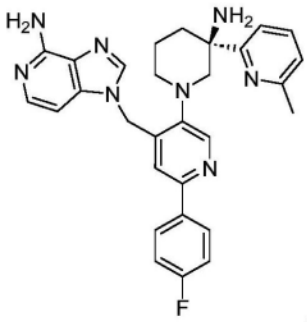
258



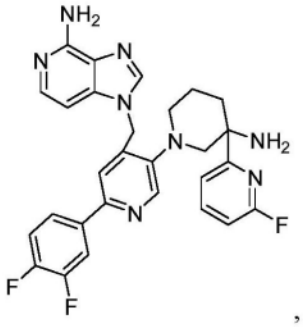
259



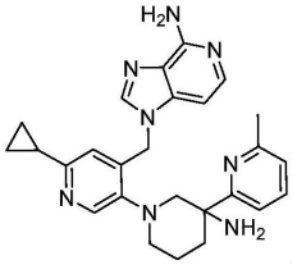
260



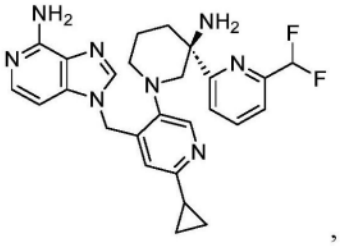
261



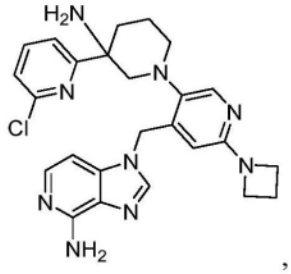
262



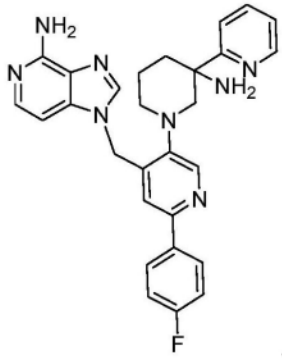
263



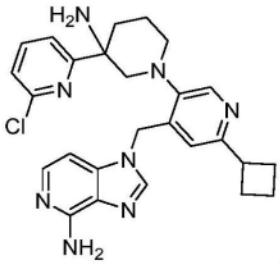
264



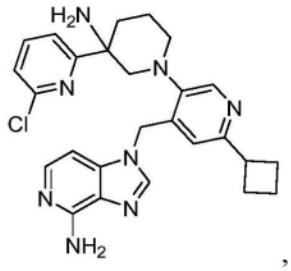
265



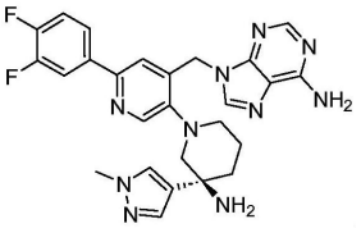
266



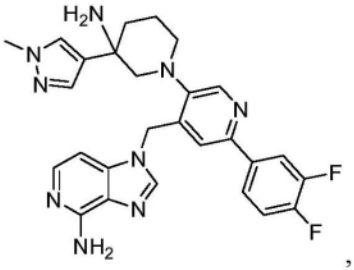
267



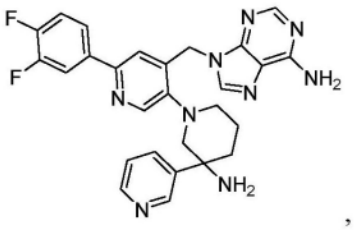
268



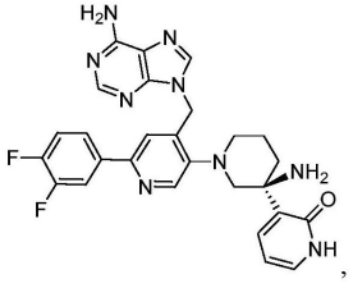
269



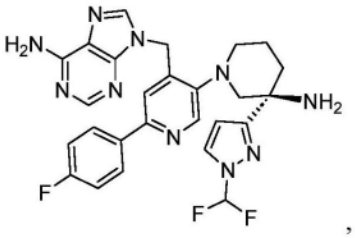
270



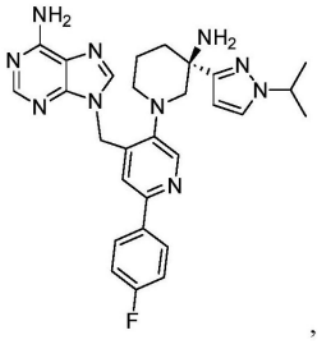
271



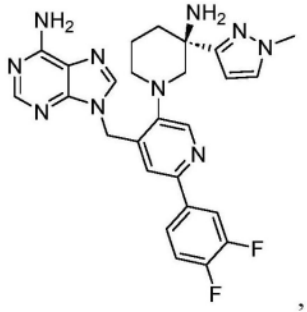
272



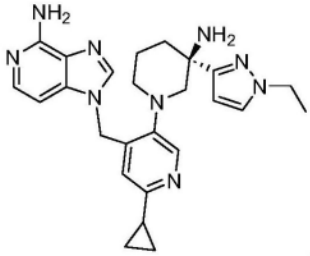
273



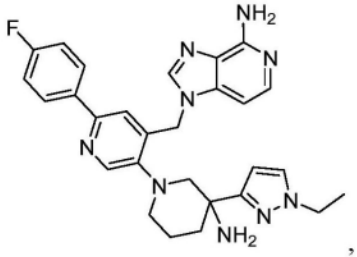
274



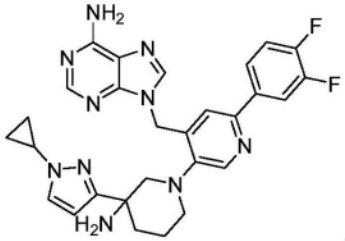
275



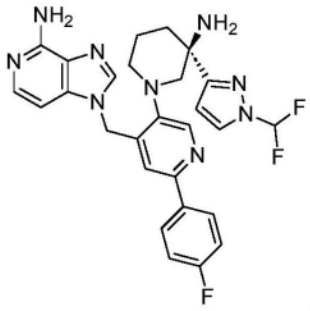
276



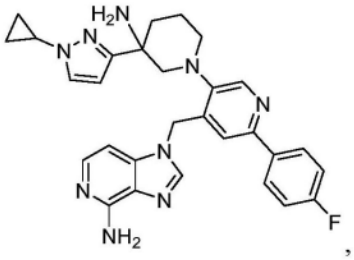
277



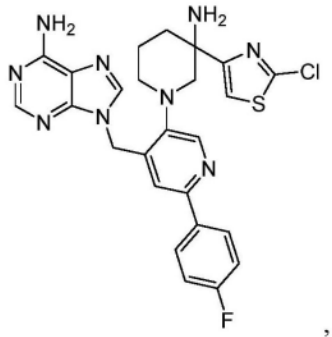
278



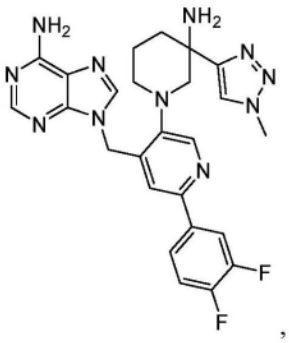
279



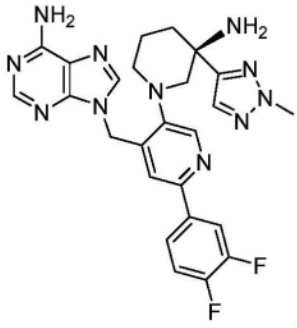
280



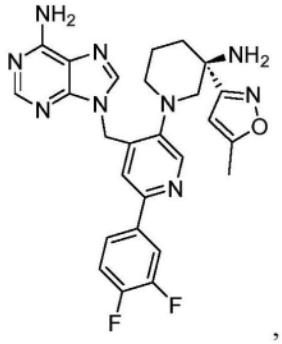
281



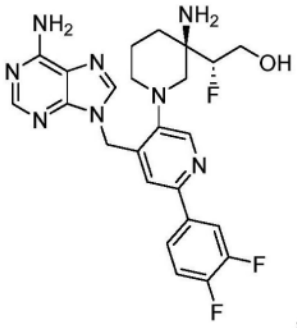
282



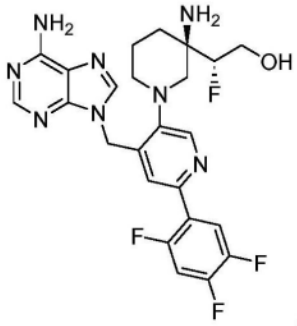
283



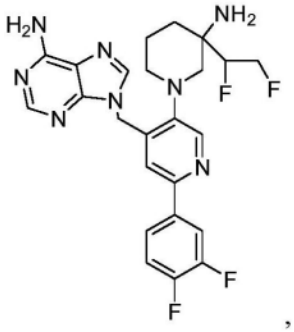
284



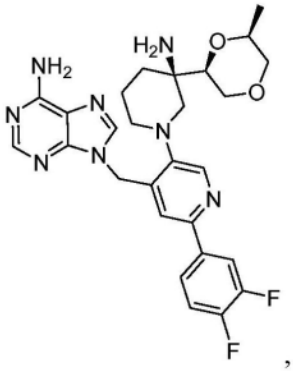
285



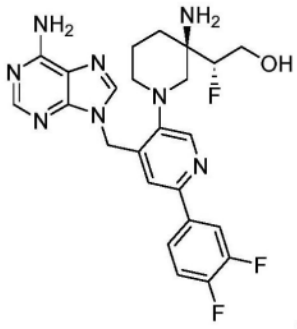
286



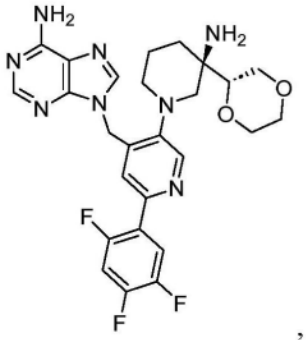
287



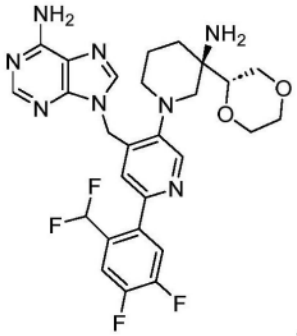
288



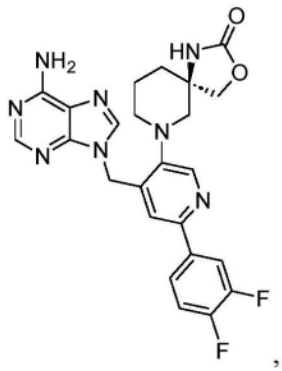
289



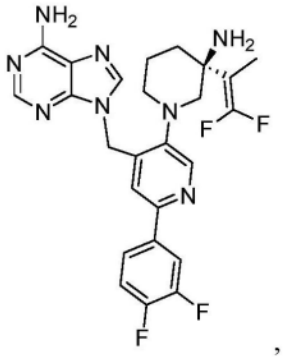
290



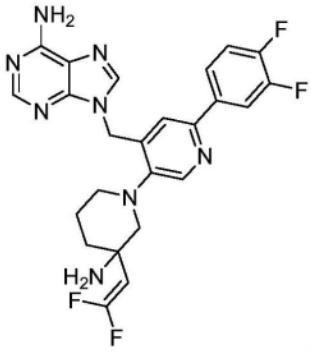
291



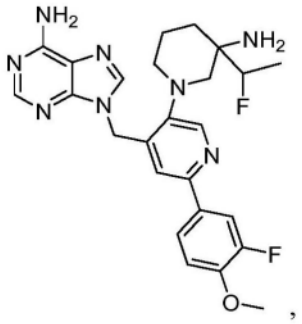
292



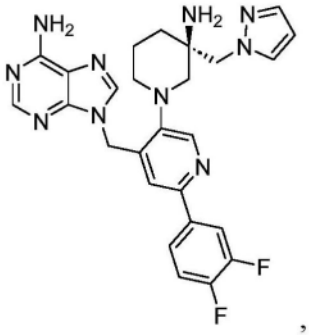
293



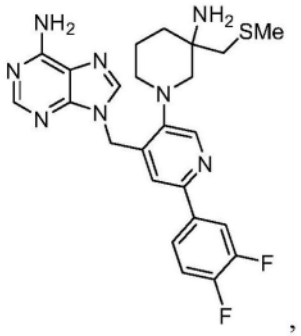
294



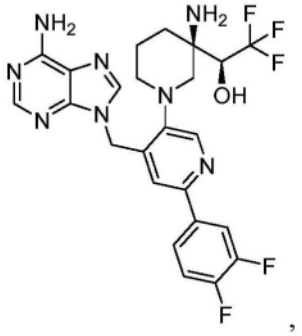
295



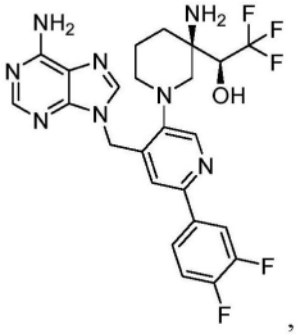
296



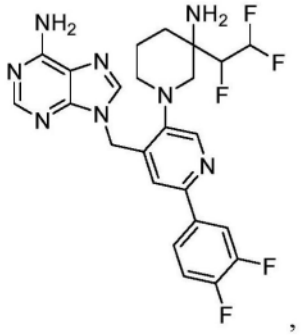
297



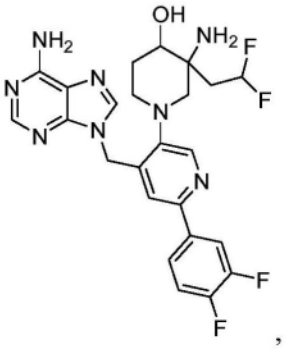
298



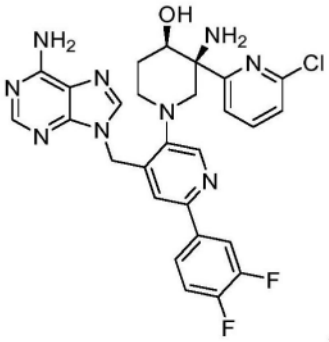
299



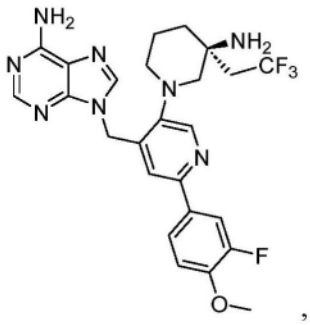
300



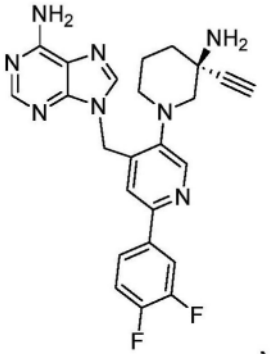
301



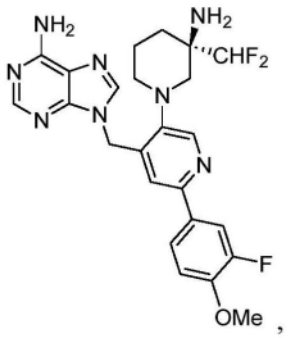
302



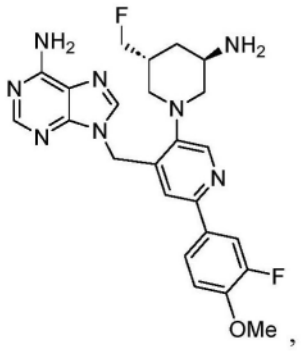
303



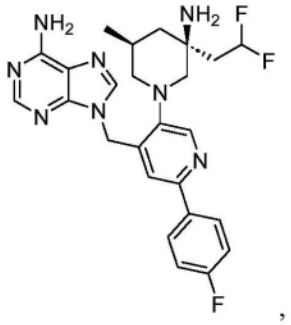
304



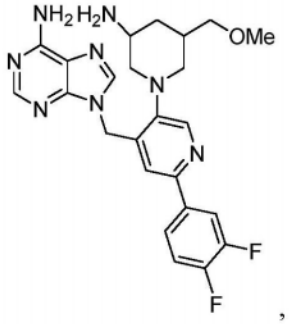
305



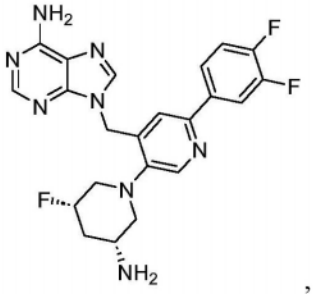
306



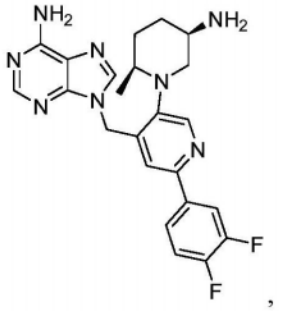
307



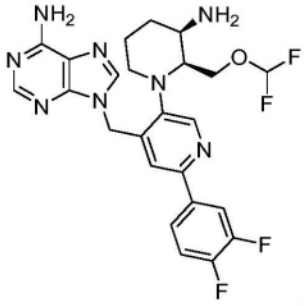
308



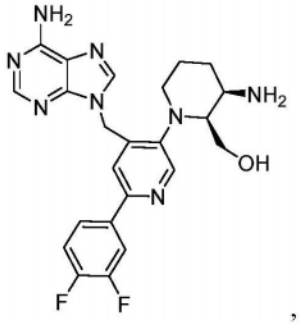
309



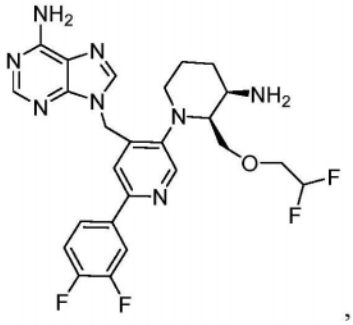
310



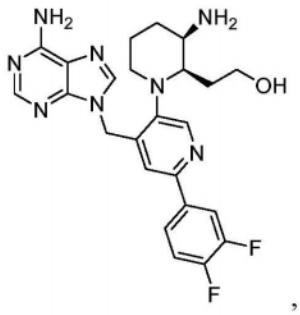
311



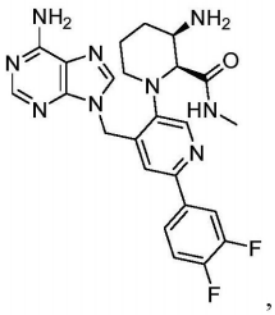
312



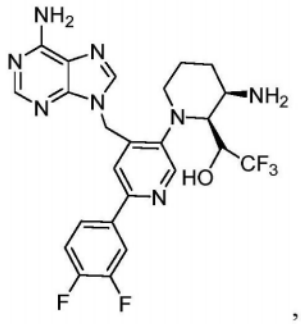
313



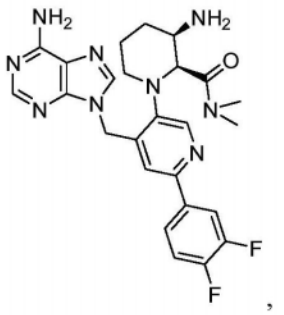
314



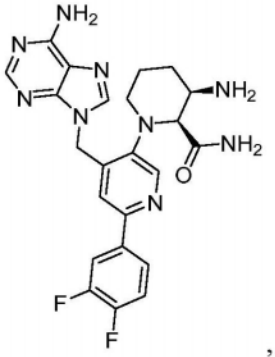
315



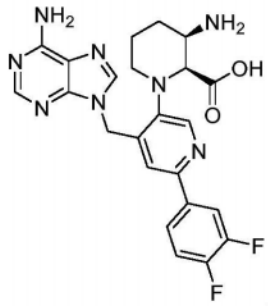
316



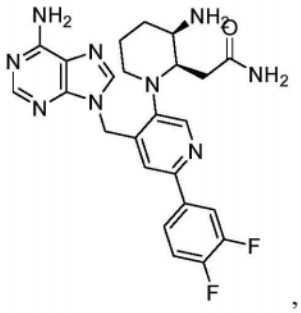
317



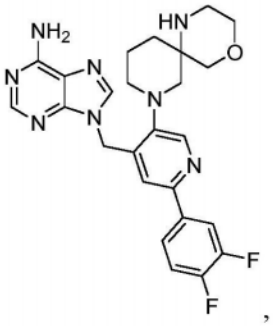
318



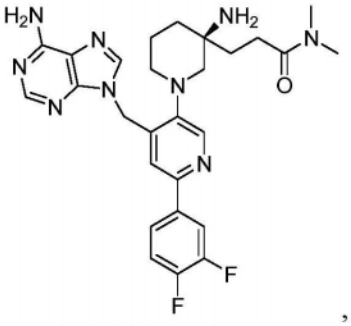
319



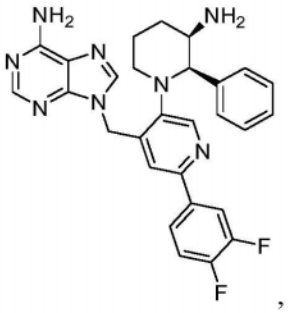
320



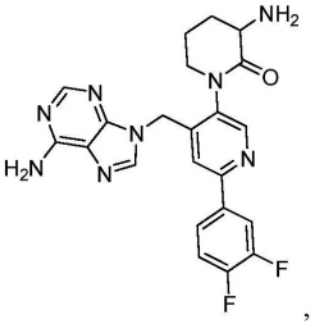
321



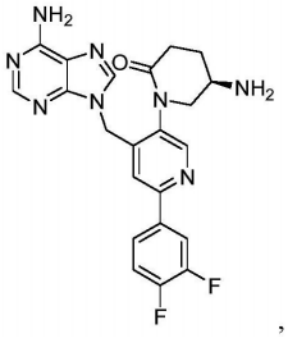
322



323



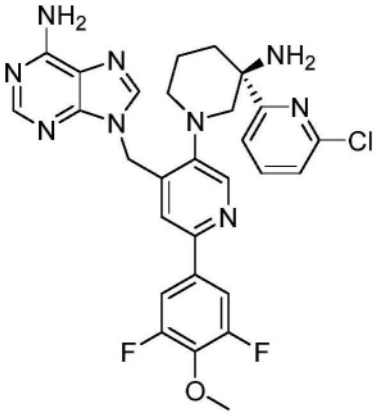
324



325

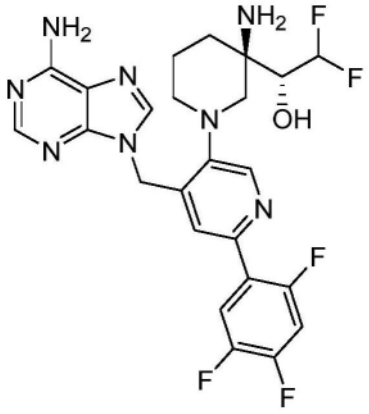
或其药学上可接受的盐。

21.如权利要求1所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中所述化合物具有下式或其药学上可接受的盐:



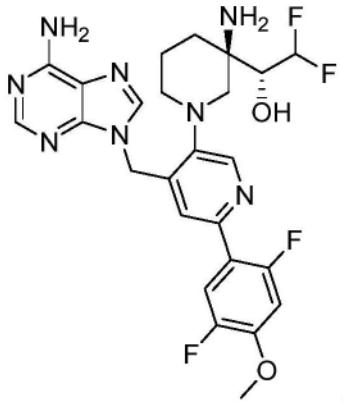
。

22.如权利要求1所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中所述化合物具有下式或其药学上可接受的盐:



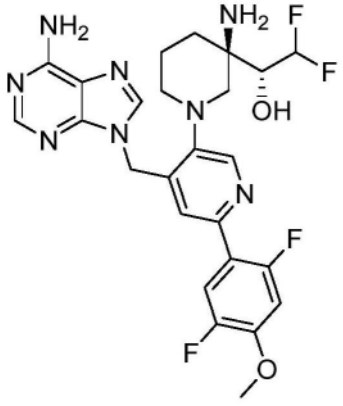
。

23.如权利要求1所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中所述化合物具有下式或其药学上可接受的盐:



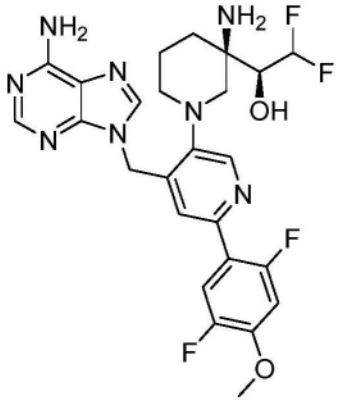
。

24.如权利要求1所述的化合物,或其对映异构体、或对映异构体混合物;其中所述化合物具有下式:



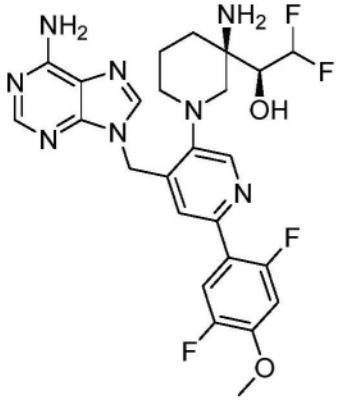
。

25.如权利要求1所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中所述化合物具有下式或其药学上可接受的盐:



。

26.如权利要求1所述的化合物,或其对映异构体、或对映异构体混合物;其中所述化合物具有下式:



。

27.一种药物组合物,其包含如权利要求1、2、7、20-23或25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或如权利要求24或26所述的化合物和一种或多种药学上可接受的载体。

28.一种药物组合物,其包含如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体。

29.一种药物组合物,其包含如权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体。

30.一种药物组合物,其包含如权利要求18所述的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体。

31.一种药物组合物,其包含如权利要求19所述的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体。

32.一种药物组合物,其包含如权利要求21所述的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体。

33.一种药物组合物,其包含如权利要求22所述的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体。

34.一种药物组合物,其包含如权利要求23所述的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体。

35.一种药物组合物,其包含如权利要求24所述的化合物和一种或多种药学上可接受的载体。

36.一种药物组合物,其包含如权利要求25所述的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体。

37.一种药物组合物,其包含如权利要求26所述的化合物和一种或多种药学上可接受的载体。

38.如权利要求1、2、7、20-23或25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或如权利要求24或26所述的化合物在制备用于治疗由含SET结构域核蛋白2(NSD2)介导的疾病或病状的药物中的用途,其中所述疾病或病状为癌症或高血压。

39.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由含SET结构域核蛋白2(NSD2)介导的疾病或病状的药物中的用途,其中所述疾病或病状为癌症或高血压。

40.如权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由含SET结构域核蛋白2(NSD2)介导的疾病或病状的药物中的用途,其中所述疾病或病状为癌症或高血压。

41.如权利要求18所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由含SET结构域核蛋白2(NSD2)介导的疾病或病状的药物中的用途,其中所述疾病或病状为癌症或高血压。

42.如权利要求19所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由含SET结构域核蛋白2(NSD2)介导的疾病或病状的药物中的用途,其中所述疾病或病状为癌症或高血压。

43.如权利要求21所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由含SET结构域核蛋白2(NSD2)介导的疾病或病状的药物中的用途,其中所述疾病或病状为癌症或高血压。

44.如权利要求22所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由含SET结构域核蛋白2(NSD2)介导的疾病或病状的药物中的用途,其中所述疾病或病状为癌症或高血压。

45.如权利要求23所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由含SET结构域核蛋白2(NSD2)介导的疾病或病状的药物中的用途,其中所述疾病或病状为癌症或高血压。

46.如权利要求24所述的化合物在制备用于治疗由含SET结构域核蛋白2(NSD2)介导的疾病或病状的药物中的用途,其中所述疾病或病状为癌症或高血压。

47.如权利要求25所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由含SET结构域核蛋白2(NSD2)介导的疾病或病状的药物中的用途,其中所述疾病或病状为癌症或高血压。

48.如权利要求26所述的化合物在制备用于治疗由含SET结构域核蛋白2(NSD2)介导的疾病或病状的药物中的用途,其中所述疾病或病状为癌症或高血压。

49.如权利要求39-48任一项所述的用途,其中所述由NSD2介导的疾病或病状选自实体瘤、白血病、骨髓瘤、淋巴瘤和高血压。

50.如权利要求39-48任一项所述的用途,其中所述由NSD2介导的疾病或病状为乳腺癌、宫颈癌、皮肤癌、卵巢癌、胃癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、肝细胞癌、头颈癌、外周神经鞘肿瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、白血病、非霍奇金氏淋巴瘤或肺动脉高压。

51.如权利要求39-48任一项所述的用途,其中所述由NSD2介导的疾病或病状为急性成

淋巴细胞性白血病、皮肤鳞状细胞癌或套细胞淋巴瘤。

52.如权利要求39-48任一项所述的用途,其中所述由NSD2介导的疾病或病状为骨髓瘤。

53.如权利要求39-48任一项所述的用途,其中所述由NSD2介导的疾病或病状为多发性骨髓瘤。

作为NSD2抑制剂和抗癌剂的哌啶基-甲基-嘌呤胺

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年8月14日提交的PCT/CN2019/100542的权益,所述申请以引用的方式整体并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及用于抑制含SET结构域核蛋白2(nuclear SET domain-containing protein 2;NSD2)的化合物、组合物和方法。

背景技术

[0004] 核受体结合SET结构域蛋白2(NSD2),也称为沃尔夫-赫希霍恩综合征候选基因1(Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1;WHSC1)或多发性骨髓瘤SET结构域(MMSET),是表观遗传修饰剂,并且据信在肿瘤发生中具有驱动作用。NSD2过表达和增加其催化活性的点突变都与几种人癌症有关。(Coussens等,J.Biol.Chem.293,13750-13654(2018)。

[0005] NSD2在大约15%的多发性骨髓瘤(MM)病例中因t(4;14)(p16.3;q32.3)易位而失调。NSD2在t(4;14)+MM细胞系中的表达增加与H3K36me2水平增加和H3K27me3水平相反地降低有关。这种相关性提示NSD2组蛋白甲基转移酶(HMT)活性与MM癌基因之间的因果关系。

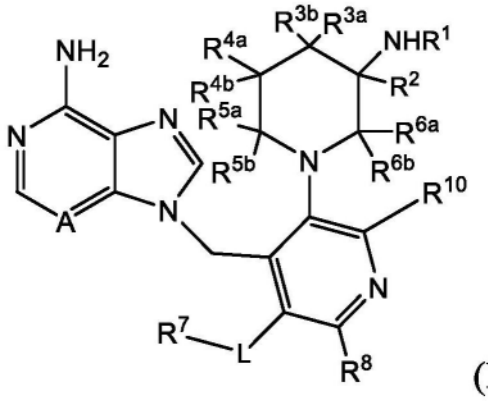
[0006] NSD2蛋白的高表达已在不同的人癌症类型中得到证实,所述癌症类型包括膀胱癌、脑癌、胃肠癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、皮肤癌、子宫癌、乳腺癌、前列腺癌和胶质母细胞瘤。(Coussens等,同上;Ezponda等,Oncogene 32:2882-2890(2013))。值得注意的是,NSD2是儿科癌症基因组中突变最频繁的基因之一。在急性成淋巴细胞性白血病肿瘤和缺乏t(4;14)易位的H3K36me2增加的细胞系两者中,鉴定出NSD2 SET结构域变体E1099K。代表了21种不同癌症的>1000例儿科癌症基因组的序列结果揭示了在14%的含t(12;21)ETV6-RUNX1的急性成淋巴细胞性白血病(ALL)中有E1099K变体。NSD2还是在套细胞淋巴瘤中发现的突变最频繁的基因之一,其中观察到E1099K变体和T1150A变体两种。E1099K变体也已在慢性淋巴细胞白血病(CLL)、肺癌和胃癌中报道。(Coussens等,同上)。一般而言,NSD2上调与侵袭性肿瘤行为和不良预后有关。(Ezponda等,同上)。

[0007] NSD2是癌症疗法的有前景的靶标,并且仍然需要NSD2的选择性抑制剂。

发明内容

[0008] 本发明提供抑制NSD2的新型化合物;以及用于治疗或预防由NSD2介导的疾病或病状的组合物和方法。

[0009] 在一个方面,本发明提供了一种式(I)化合物:

[0010] 

(I)

[0011] 或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中:

[0012] A为N或CR^9,其中R^9为氢或卤代基;

[0013] L为键或C_{1-4}亚烷基;

[0014] R^1为H;或

[0015] R^1和R^2与NH一起形成含有1-2个选自N、O和S的杂原子作为环成员的5-8元杂环基;其中所述5-8元杂环基为未取代的或被氧代取代基取代;

[0016] R^2选自由以下组成的组:

[0017] (i)氢、-C_{1-6}烷基、-卤代C_{1-6}烷基、-羟基C_{1-6}亚烷基、-羟基卤代C_{1-6}亚烷基、-C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基、-卤代C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基或-C_{3-8}环烷氧基(C_{1-6}烷基);

[0018] (ii)氰基、-氰基C_{1-6}亚烷基、-C_{1-6}烷硫基C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-卤代C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{1-4}烷基SOC_{1-4}烷基、-C_{1-4}烷基SO_2C_{1-4}烷基、-SO_2R^8或-C(C_{1-4}烷基)=N-O(C_{1-4}烷基);

[0019] (iii)-C_{1-4}烷基羰基、-$(CR^aR^b)_p$-C(=O)-OR^{10}或-C(=O)-$(CR^aR^b)_qR^{11}$-;其中R^{11}为C_{3-7}环烷基、5-6元杂环基或5-6元杂芳基,其各自独立地为未取代的或被C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基取代;

[0020] (iv)-$(CR^aR^b)_r$-C(=O)-$NR^{12}R^{13}$,其中R^{12}为氢或C_{1-6}烷基;R^{13}为氢、-C_{1-6}烷基或5-6元杂环;或R^{12}和R^{13}一起形成5-6元杂环;其中所述5-6元杂环为未取代的或被C_{1-4}烷基取代;

[0021] (v)5-6元杂环基C_{0-6}烷基或5-6元杂环基(卤代C_{1-4}烷基),其中每个所述杂环基为未取代的或被氧代基取代;以及

[0022] (vi)5-9元杂芳基C_{0-6}烷基或5-9元杂芳基(卤代C_{1-4}烷基),其中每个所述杂芳基为未取代的或被以下基团取代:-C_{1-4}烷基、-卤代C_{1-4}烷基、-羟基C_{1-4}亚烷基、-C_{1-4}烷氧基、-卤代C_{1-4}烷氧基、卤代基、羟基、氰基、氧负离子基、-氨基羰基C_{0-6}烷基、-C_{1-4}烷基氨基羰基C_{0-6}烷基、-二C_{1-4}烷基氨基羰基C_{0-6}烷基或-C_{3-7}环烷基;

[0023] R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤代基、氰基、羟基、-C_{1-6}烷基、-卤代C_{1-6}烷基、-羟基C_{1-6}亚烷基、-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基、-卤代C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基、-羟基卤代C_{1-6}亚烷基、芳基、-C(=O)-OR^{14}或-$(CR^aR^b)_s$-C(=O)-$NR^{15}R^{16}$;或

[0024] R^{3a}和R^{3b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}或R^{6a}和R^{6b}形成氧代取代基;

[0025] R^7为H、-C_{1-4}烷氧基、卤代基或C_{1-4}烷基;或3-8元杂环基,其为未取代的或被卤代基取代;

[0026] R^8为C_{3-8}环烷基(C_{0-6}烷基);包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环基C_{0-6}烷基;芳基或包含1-3个选自N、O和S的杂原子的5-9元杂芳基C_{0-6}烷基;其中R^8为未取代的或被

1-3个R^{17}取代;

[0027] R^{17}为卤代基、羟基、氰基、-C_{1-6}烷基、-卤代C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷氧基、-卤代C_{1-6}烷氧基、-$NR^aC(=O)CR^c=C(R^c)_2$或-$(CR^aR^b)_t$-NR^a-C(=O)-R^{18};

[0028] R^a、R^b、R^c、R^{10}、R^{14}、R^{15}和R^{16}独立地为氢或-C_{1-4}烷基;

[0029] R^{18}为-C_{1-4}烷基或-C_{1-4}卤代烷基;并且

[0030] p、q、r、s和t独立地为0-4。

[0031] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐;和一种或多种药学上可接受的载体。

[0032] 在又另一方面,本发明提供了一种组合,特别是一种药物组合,其包含治疗有效量的式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐;和一种或多种治疗活性剂。

[0033] 本发明的化合物,单独或与一种或多种治疗活性剂组合,可用于治疗或预防由NSD2介导的疾病或病状;并且更特别地,其中所述疾病或病状的特征在于NSD2的过表达或非所需的上调。

具体实施方式

[0034] 本发明提供用于治疗或预防由NSD2介导的疾病或病状的组合物和方法。

[0035] 定义

[0036] 出于解释本说明书的目的,将应用以下定义,并且在任何适当的时候,以单数形式使用的术语也将包括复数形式且反之亦然。

[0037] 如本文所用,术语"-C_{1-6}烷基"是指仅由碳和氢原子组成、不含不饱和度、具有一至六个碳原子并且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链烃链基团。术语"C_{1-4}烷基"应相应地解释。C_{1-6}烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基和1,1-二甲基乙基(叔丁基)。

[0038] 如本文所用,术语"-C_{2-6}烯基"是指仅由碳和氢原子组成、含有至少一个双键、具有二至六个碳原子、通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链烃链基团。术语"C_{2-4}烯基"应相应地解释。C_{2-6}烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-4-烯基和戊-1,4-二烯基。

[0039] 如本文所用,术语"-C_{2-6}炔基"是指仅由碳和氢原子组成、含有至少一个三键、具有二至六个碳原子并且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链烃链基团。术语"C_{2-4}炔基"应相应地解释。C_{2-6}炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙-1-炔基、丁-1-炔基、戊-1-炔基、戊-4-炔基和戊-1,4-二炔基。

[0040] 如本文所用,术语"-C_{1-6}烷氧基"是指式-OR_a的基团,其中R_a为如上文一般定义的C_{1-6}烷基。C_{1-6}烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0041] 如本文所用,术语"-C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基"是指式-R_a-O-R_a的基团,其中每个R_a独立地为如上定义的C_{1-6}烷基。氧原子可以键合到任一烷基中的任何碳原子。C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基的实例包括但不限于甲氧基-甲基、甲氧基-乙基、乙氧基-乙基、1-乙氧基-丙基和2-甲氧基-丁基。

[0042] 如本文所用,术语"-C_{1-4}烷基羰基"是指式-C(=O)-R_a的基团,其中R_a为如上定义的

C_{1-4}烷基。

[0043] 如本文所用,术语“-C_{1-4}烷硫基C_{1-4}烷基”是指式-R_a-S-R_a的基团,其中每个R_a独立地为如上定义的C_{1-4}烷基。

[0044] 如本文所用,术语“-羟基C_{1-6}亚烷基”是指如上定义的C_{1-6}烷基,其中C_{1-6}烷基的一个氢原子被OH代替。羟基C_{1-6}烷基的实例包括但不限于乙-1-醇基、2-甲基丙-1-醇基、羟基-甲基、2-羟基-乙基、2-羟基-丙基、3-羟基-丙基和5-羟基-戊基。

[0045] 如本文所用,术语“-氨基羰基C_{0-6}烷基”是指式-R_a-C(=O)-NH_2的基团,其中R_a为单键或如上定义的C_{1-6}烷基。

[0046] 如本文所用,术语“-C_{1-4}烷基氨基羰基C_{0-6}烷基”是指式-R_{a1}-C(=O)-NH-R_{a2}的基团,其中R_{a1}为单键或如上定义的C_{1-6}烷基;并且R_{a2}为如上定义的C_{1-6}烷基。

[0047] 如本文所用,术语“-二C_{1-4}烷基氨基羰基C_{0-6}烷基”是指式-R_{a1}-C(=O)-N(R_{a2})-R_{a2}的基团,其中R_{a1}为单键或如上定义的C_{1-6}烷基;并且每个R_{a2}为如上定义的C_{1-4}烷基,并且可以为相同或不同的。

[0048] 如本文所用,术语“-C_{3-8}环烷基C_{0-6}烷基”是指仅由碳和氢原子组成、具有三至八个碳原子并且通过单键(即,C_{3-8}环烷基)或如上定义的C_{1-6}烷基与分子的其余部分连接的稳定单环饱和烃基。术语“C_{3-7}环烷基”和“C_{3-7}环烷基C_{0-4}烷基”应相应地解释。C_{3-8}环烷基C_{0-6}烷基的实例包括但不限于环丙基、环丙基-甲基、环丁基、环丁基-乙基、环戊基、环戊基-丙基、环己基、环庚基和环辛基。

[0049] 如本文所用,术语“-C_{3-8}环烷氧基C_{1-6}烷基”是指式-R_a-O-R_b的基团,其中R_a独立地为如上定义的C_{1-6}烷基且R_b为如上定义的C_{3-8}环烷基。C_{3-8}环烷氧基C_{1-6}烷基的实例包括但不限于环丙氧基甲基和环丁氧基甲基。

[0050] “卤代基”是指溴代、氯代、氟代或碘代。

[0051] 如本文所用,术语“-卤代C_{1-6}烷基”是指被一个或多个如上定义的卤代基取代的如上定义的C_{1-6}烷基。卤代C_{1-6}烷基的实例包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,3-二溴丙-2-基、3-溴-2-氟丙基和1,4,4-三氟丁-2-基。术语“卤代C_{1-4}烷基”应相应地解释。

[0052] 如本文所用,术语“-卤代C_{1-6}烷氧基C_{1-4}亚烷基”是指式-R_{a1}-O-R_{a2}的基团,其中R_{a1}为如上定义的C_{1-6}烷基;并且R_{a2}为如上定义的卤代C_{1-6}烷基。卤代C_{1-6}烷氧基C_{1-4}烷基的实例包括但不限于(二氟甲氧基)甲基、(2,2,2-三氟乙氧基)甲基和(2,2-二氟乙氧基)甲基。

[0053] 如本文所用,术语“-羟基卤代C_{1-6}亚烷基”是指被一个或多个羟基取代的如上定义的卤代C_{1-6}烷基。羟基卤代C_{1-6}烷基的实例包括但不限于2,2-二氟乙-1-醇基、2-氟乙-1-醇基和2,2,2-三氟乙-1-醇基。

[0054] 如本文所用,术语“-氰基C_{1-6}亚烷基”是指式-R_a-CN的基团,其中R_a为如上定义的C_{1-4}烷基。

[0055] 如本文所用,术语“-卤代C_{2-6}烯基”是指被一个或多个如上定义的卤代基取代的如上定义的C_{2-6}烯基。

[0056] 如本文所用,术语“杂环基”或“杂环的”是指包含1、2或3个单独地选自氮、氧和硫的杂原子的稳定4-7元非芳族单环基团。杂环基可以经由碳原子或杂原子键合。术语“5-6元杂环基”应相应地解释。杂环基的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯啉

基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基或吗啉基或全氢氮杂䓬基。

[0057] 如本文所用,术语“杂环基C_{0-6}烷基”是指通过单键或通过如上定义的C_{1-6}烷基与分子的其余部分连接的如上定义的杂环。

[0058] 如本文所用,术语“杂芳基”是指包含1、2、3或4个单独地选自氮、氧和硫的杂原子的5-9元芳族单环或稠环基团。杂芳基可以经由碳原子或杂原子键合。术语“5-6元杂芳基”应相应地解释。5-6元单环杂芳基的实例包括但不限于呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基或吡啶基。稠合的杂芳基的实例包括但不限于9元杂芳基,诸如苯并呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-二氢异苯并呋喃基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、1H-吲唑基和1H-苯并[d]-咪唑基。

[0059] 如本文所用,术语“杂芳基C_{0-6}烷基”是指通过单键或通过如上定义的C_{1-6}烷基与分子的其余部分连接的如上定义的杂芳基环。

[0060] 如本文所用,术语“杂芳基(卤代C_{1-4}烷基)”是指通过如上定义的卤代C_{1-4}烷基与分子的其余部分连接的如上定义的杂芳基环。杂芳基(卤代C_{1-4}烷基)的说明性实例是氟(吡啶-2-基)甲基。

[0061] 如本文所用的“IC_{50}”是指产生50%抑制的抑制剂或调节剂的摩尔浓度。

[0062] 如本文所用的“受保护的衍生物”是指抑制剂的一个或多个反应性位点用保护基封闭的衍生物。受保护的衍生物可用于制备抑制剂,或者它们本身可以具有作为抑制剂的活性。受保护基团的实例包括但不限于乙酰基、四氢吡喃、甲氧基甲基醚、β-甲氧基乙氧基甲基醚、对甲氧基苄基、甲硫基甲基醚、新戊酰基、甲硅烷基醚、苄氧羰基、苄基、叔丁氧基羰基、对甲氧基苯基、9-芴基甲氧基羰基、缩醛、缩酮、缩羰酯、二噻烷、甲酯、苄酯、叔丁酯和甲硅烷基酯。合适的保护基的综合列表可参见T.W.Greene,Protecting Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley&Sons,Inc.1999。

[0063] 术语“由含SET结构域核蛋白2(NSD2)介导的疾病或病状”是指由NSD2直接或间接调控的疾病或病状。

[0064] 如本文所用,术语“受试者”是指哺乳动物、灵长类动物(例如,人、雄性或雌性)、犬、兔、豚鼠、猪、大鼠和小鼠。在某些实施方案中,受试者为灵长类动物。在又另一个实施方案中,受试者为人。

[0065] 如本文所用,术语“抑制(inhibit)”、“抑制(inhibition)”或“抑制(inhibiting)”是指给定病状、症状或病症或疾病的减少或遏制,或生物活性或过程的基线活性的显著降低。

[0066] 如本文所用,术语任何疾病或病症的“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指减轻或改善疾病或病症(即,减缓或阻止疾病或其至少一种临床症状的发展);或减轻或改善与疾病或病症有关的至少一种物理参数或生物标志物(包括患者可能无法辨别的那些)。

[0067] 如本文所用,术语任何疾病或病症的“预防(prevent)”、“预防(preventing)”或“预防(prevention)”是指预防性治疗疾病或病症;或延迟疾病或病症的发作或进展

[0068] 如本文所用,如果受试者在生物学上、医学上或生活质量上将受益于治疗,则所述

受试者“需要”所述治疗。

[0069] 如本文所用,术语本发明化合物的“治疗有效量”是指将引起受试者的生物或医学反应,例如,酶或蛋白质活性的降低或抑制,或改善症状、减轻病状、减缓或延迟疾病进展或预防疾病等的本发明化合物的量。

[0070] 如本文所用,术语“抗癌剂”或抗肿瘤剂是指可用于治疗或控制癌细胞生长的治疗剂。

[0071] 如本文所用,术语“抗炎剂”是指减少体内炎症(发红、肿胀和/或疼痛)的治疗剂。抗炎剂阻断身体中引起炎症的某些物质。

[0072] 如本文所用,术语“药物组合物”是指本发明化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载体,其形式适于口服或肠胃外施用。

[0073] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指可用于制备或使用药物组合物的物质,并且包括例如合适的稀释剂、溶剂、分散介质、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂、等渗剂、缓冲剂、乳化剂、吸收延迟剂、盐、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、润湿剂、甜味剂、调味剂、染料及其组合,如本领域技术人员已知的(参见例如Remington The Science and Practice of Pharmacy,第22版,Pharmaceutical Press,2013,第1049-1070页)。

[0074] 除非本文另有说明或明确与上下文相矛盾,否则在本发明的情境下(特别是在权利要求书的情境下)使用的如本文所述的术语“一种/个(a)”、“一种/个(an)”、“所述”和类似术语应解释为涵盖单数和复数两者。

[0075] 优选实施方案的描述

[0076] 本发明提供抑制NSD2的新型化合物;以及用于治疗或预防由NSD2介导的病状的组合物和方法。

[0077] 本文描述了本发明的各种列举的实施方案。在每个实施方案中指定的特征可以与其他指定的特征组合以提供本发明的其他实施方案。

[0078] 实施方案1.一种式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;如上所述。

[0079] 实施方案2.根据实施方案1所述的式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中A为N。

[0080] 实施方案3.根据实施方案1或2所述的式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中

[0081] R^{3a}为氢或卤代基;并且R^{3b}为氢、卤代基、-羟基、-C_{1-6}烷氧基或氰基;或

[0082] R^{4a}为氢或卤代基;并且R^{4b}为氢、卤代基、-C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基、-C_{1-6}烷基或-卤代C_{1-6}烷基;或

[0083] R^{5a}为氢且R^{5b}为氢或-C_{1-6}烷基;或

[0084] R^{5a}和R^{5b}一起形成氧代取代基。

[0085] 实施方案4.根据实施方案1-3中任一项所述的式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中

[0086] R^{6a}为氢或卤代基;

[0087] R^{6b}为氢、-卤代C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基、-羟基C_{1-6}亚烷基、-羟基卤代C_{1-6}亚烷基、羧基、苯基或-$(CR^aR^b)_t$-C(O)-$NR^{15}R^{16}$;

[0088] R^a、R^b、R^{15}和R^{16}独立地为氢或-C_{1-4}烷基;并且

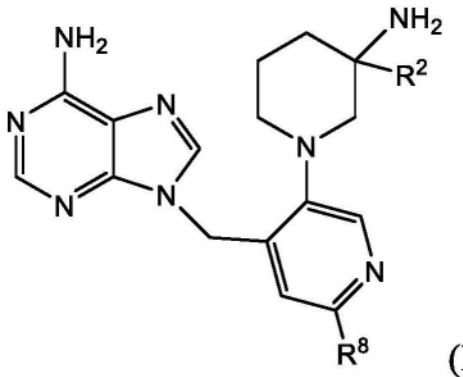
[0089] t为0-1;或

[0090] R^{6a}和R^{6b}一起形成氧代取代基。

[0091] 实施方案5.根据实施方案1-4中任一项所述的式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^7为H、-C_{1-4}烷氧基或卤代基。

[0092] 实施方案6.根据实施方案1-5中任一项所述的式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^1、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}和R^7为氢。

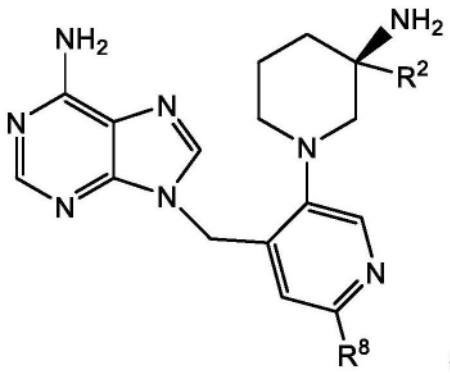
[0093] 实施方案7.根据实施方案1所述的式(I)化合物,其中所述化合物为式(II)化合物:

[0094] 

(II)

[0095] 或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

[0096] 实施方案8.根据实施方案7所述的式(II)化合物,其中所述化合物为式(IIA)化合物:

[0097] 

(IIA)

[0098] 或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

[0099] 实施方案9.根据实施方案1-8中任一项所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐,其中R^2为氢、-C_{1-6}烷基、-卤代C_{1-6}烷基、-羟基C_{1-6}亚烷基、-羟基卤代C_{1-6}亚烷基、-C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基、-卤代C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基或-C_{3-8}环烷氧基(C_{1-6}烷基)。

[0100] 实施方案10.根据实施方案1-8中任一项所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^2为-C_{1-4}烷基羰基;

[0101] -$(CR^aR^b)_p$-C(O)-OR^{10},其中R^{10}为氢或-C_{1-4}烷基;

[0102] -C(O)-$(CR^aR^b)_q$-R^{11},其中R^{11}为C_3-$_6$环烷基、5-6元杂环基或5-6元杂芳基,其各自独立地为未取代的或被-C_{1-6}烷基或-C_{1-6}烷氧基取代;或-(CR^aR^b)r-C(O)-$NR^{12}R^{13}$;其中

[0103] R^{12}为氢或-C_{1-6}烷基;

[0104] R^{13}为氢、-C_{1-6}烷基或5-6元杂环;或

[0105] R^{12}和R^{13}一起形成5-6元杂环;其中所述5-6元杂环为未取代的或被-C_{1-4}烷基取代;并且

[0106] R^{a}、R^{b}和R^{11}独立地为氢或-C_{1-4}烷基;并且

[0107] p、q和r独立地为0-2。

[0108] 实施方案11.根据实施方案1-8中任一项所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^{2}选自以下基团:

[0109] 吡啶-2-基、(吡啶-2-基)甲基或(吡啶-2-基)乙基,其中所述吡啶-2-基独立地为未取代的或被1-2个-C_{1-4}烷基、-C_{1-4}卤代烷基、羟基、-羟基C_{1-4}亚烷基、氰基、-C_{1-4}烷氧基、-C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基、-卤代C_{1-4}烷氧基、卤代基或-C_{3-7}环烷基取代;

[0110] 噻唑-4-基、噻唑-2-基甲基、噁唑-2-基、噁唑-2-基甲基、哒嗪-3-基、哒嗪-3-基甲基、吡嗪-2-基、吡嗪-2-基甲基、嘧啶-4-基、嘧啶-4-基甲基,其各自独立地为未取代的或被-C_{1-4}烷基或卤代基取代;

[0111] 1H-吡唑-3-基、(1H-吡唑-3-基)甲基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、(1,2,3-三唑-4-基)、异噁唑-3-基,其各自独立地为未取代的或被-C_{1-4}烷基、卤代基或-C_{3-7}环烷基取代;

[0112] 1,4-二噁烷-2-基;

[0113] 吡啶-2(1H)-酮基;和

[0114] 吡啶-1-氧化物-2-基。

[0115] 实施方案12.根据实施方案1-11中任一项所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^{8}为环丙基、环丁基、环己基或氮杂环丁烷基。

[0116] 实施方案13.根据实施方案1-11中任一项所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^{8}为2,3-二氢苯并呋喃-5-基、1,3-二氢异苯并呋喃-5-基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基或吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基。

[0117] 实施方案14.根据实施方案1-13中任一项所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^{8}为吡啶基,其为未取代的或被1-2个卤代基、-C_{1-6}烷基或-C_{1-6}烷氧基取代;1H-吲唑-5-基,其为未取代的或被1-2个卤代基或-C_{1-6}烷基取代;或1H-苯并[d]-咪唑-6-基,其为未取代的或被-C_{1-6}烷基取代。

[0118] 实施方案15.根据实施方案1-13中任一项所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^{8}为被1-3个R^{17}取代的苯基;

[0119] R^{17}为卤代基、羟基、氰基、-C_{1-6}烷基、-卤代C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷氧基、-卤代C_{1-6}烷氧基、-$NR^{d}C(O)CR^{d}=C(R^{d})_{2}$或-$(CR^{a}R^{b})_{t}$-$NR^{b}$-C(O)-$R^{18}$;

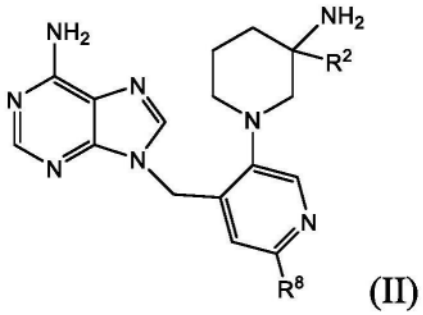
[0120] R^{a}、R^{b}和R^{d}独立地为氢或-C_{1-4}烷基;

[0121] R^{18}为-C_{1-4}卤代烷基;并且

[0122] t为0-1。

[0123] 实施方案16.根据实施方案1-13中任一项所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^{8}为被1-3个R^{17}取代的苯基;并且R^{17}为卤代基、羟基、-C_{1-6}烷基、-卤代C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷氧基或-卤代C_{1-6}烷氧基。

[0124] 实施方案17.一种式(II)化合物

[0125] 

(II)

[0126] 或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;

[0127] 其中:

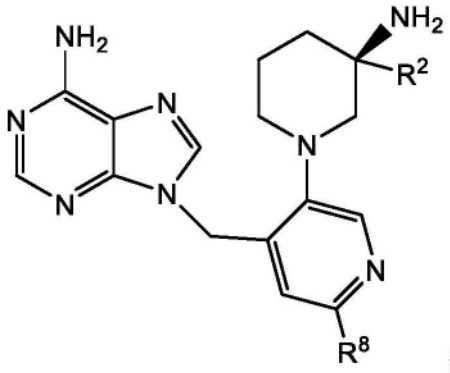
[0128] R^2为氢、-C_{1-6}烷基、-卤代C_{1-6}烷基、-羟基C_{1-6}亚烷基、-羟基卤代C_{1-6}亚烷基、

[0129] -C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基、-卤代C_{1-6}烷氧基C_{1-6}亚烷基或-C_{3-8}环烷氧基(C_{1-6}烷基);

[0130] R^8为被1-3个R^{17}取代的苯基;并且

[0131] R^{17}为卤代基、羟基、-C_{1-6}烷基、-卤代C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷氧基或-卤代C_{1-6}烷氧基。

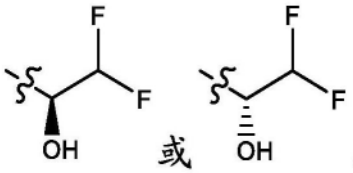
[0132] 实施方案18.根据实施方案17所述的式(II)化合物,其中所述化合物为式(IIA)化合物:

[0133] 

(IIA)

[0134] 或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

[0135] 实施方案19.根据实施方案1-18中任一项所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^2为氢、2,2-二氟乙基、2-甲基-丙-1-醇基、乙-1-醇基、2,2-二氟乙-1-醇基、2-氟乙-1-醇基、2,2,2-三氟乙-1-醇基、二氟甲氧基或2,2,2-三氟乙氧基。

[0136] 实施方案20.根据实施方案1-18中任一项所述的化合物,或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R^2为  。

[0137] 实施方案21.根据实施方案1-20中任一项所述的化合物,其中所述化合物为表2中的化合物;或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

[0138] 实施方案22.根据实施方案21所述的化合物,其中所述化合物选自由以下组成的组:

[0139] 1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,4,5-三氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇;

[0140] 1-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇;

[0141] 1-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇;

[0142] 1-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇;

[0143] 1-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇;

[0144] 1-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇;

[0145] 1-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇;

[0146] 1-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇;

[0147] 1-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,3,4-三氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇;

[0148] 1-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇;以及

[0149] 1-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6′-氯-5′-氟-[2,2′-联吡啶]-5-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇;

[0150] 或其对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

[0151] 实施方案23.根据实施方案22所述的化合物,其中所述化合物为(R)构型、(S)构型或其混合物。

[0152] 实施方案24.根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,4,5-三氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。替代地,所述化合物为(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,4,5-三氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。

[0153] 实施方案25.根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。替代地,所述化合物为(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。

[0154] 实施方案26.根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。替代地,所述化合物为(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-

3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。

[0155] 实施方案27.根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。替代地,所述化合物为(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。

[0156] 实施方案28.根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。替代地,所述化合物为(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。

[0157] 实施方案29.根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。替代地,所述化合物为(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二-氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。

[0158] 实施方案30.根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。替代地,所述化合物为(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。

[0159] 实施方案31.根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。替代地,所述化合物为(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。

[0160] 实施方案32.根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,3,4-三氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。替代地,所述化合物为(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,3,4-三氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。

[0161] 实施方案33.根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。替代地,所述化合物为(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。

[0162] 实施方案34.根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6′-氯-5′-氟-[2,2′-联吡啶]-5-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。替代地,所述化合物为(S)-1-((R)-3-氨基-

1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6′-氯-5′-氟-[2,2′-联吡啶]-5-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇或其药学上可接受的盐。

[0163] 实施方案35.一种药物组合物,其包含根据实施方案1-34中任一项所述的化合物和一种或多种药学上可接受的载体。

[0164] 实施方案36.一种组合,其包含根据实施方案1-34中任一项所述的化合物和一种或多种另外的治疗活性剂。

[0165] 实施方案37.根据实施方案36所述的组合,其中所述一种或多种另外的治疗活性剂为抗癌剂、止痛剂、抗炎剂或其组合。

[0166] 实施方案38.根据实施方案1-34中任一项所述的化合物,且任选地与第二治疗剂组合,用于治疗由含SET结构域核蛋白2(NSD2)介导的疾病或病状。

[0167] 实施方案39.根据实施方案38所述的化合物,其中所述第二治疗剂为抗癌剂、止痛剂、抗炎剂或其组合。

[0168] 实施方案40.根据实施方案1-34中任一项所述的化合物且任选地与第二治疗剂组合在制造用于由NSD2介导的疾病或病状的药物中的用途。

[0169] 实施方案41.一种用于治疗由含SET结构域核蛋白2(NSD2)介导的疾病或病状的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据实施方案1-34中任一项所述的化合物且任选地与第二治疗剂组合;从而治疗所述由NSD2介导的疾病或病状。

[0170] 实施方案42.一种用于治疗受益于含SET结构域核蛋白2(NSD2)的抑制或可通过其抑制来治疗的疾病或病状的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据实施方案1-34中任一项所述的化合物且任选地与第二治疗剂组合;从而治疗所述受益于NSD2的抑制或可通过其抑制来治疗的疾病或病状。

[0171] 实施方案43.根据实施方案41或42所述的方法,其中所述由NSD2介导的疾病或病状或所述受益于NSD2的抑制或可通过其抑制来治疗的疾病或病状为乳腺癌、宫颈癌、皮肤癌(特别是鳞状细胞癌)、卵巢癌、胃癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、肝细胞癌、头颈癌、外周神经鞘肿瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、白血病(特别是急性成淋巴细胞性白血病)、非霍奇金氏淋巴瘤(特别是套细胞淋巴瘤)或肺动脉高压。

[0172] 实施方案44.根据实施方案41或42所述的方法,其中所述由NSD2介导的疾病或病状、或所述受益于NSD2的抑制或可通过其抑制来治疗的疾病或病状为肺癌。

[0173] 实施方案45.根据实施方案44所述的方法,其中所述肺癌为小细胞或非小细胞肺癌。

[0174] 实施方案46.根据实施方案41或42所述的方法,其中所述由NSD2介导的疾病或病状、或所述受益于NSD2的抑制或可通过其抑制来治疗的疾病或病状为白血病。

[0175] 实施方案47.根据实施方案46所述的方法,其中所述白血病为急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)或慢性髓单核细胞白血病(CMML)。

[0176] 实施方案48.根据实施方案41或42所述的方法,其中所述由NSD2介导的疾病或病状、或所述受益于NSD2的抑制或可通过其抑制来治疗的疾病或病状为皮肤癌。

[0177] 实施方案49.根据实施方案48所述的方法,其中所述皮肤癌为黑素瘤、基底细胞癌或鳞状细胞癌。

[0178] 实施方案50.根据实施方案41或42所述的方法,其中所述由NSD2介导的疾病或病状、或所述受益于NSD2的抑制或可通过其抑制来治疗的疾病或病状为淋巴瘤。

[0179] 实施方案51.根据实施方案50所述的方法,其中所述淋巴瘤为霍奇金氏淋巴瘤或非霍奇金氏淋巴瘤。

[0180] 实施方案52.根据实施方案50所述的方法,其中所述淋巴瘤为套细胞淋巴瘤或弥漫性大B细胞淋巴瘤。

[0181] 实施方案53.根据实施方案41或42所述的方法,其中所述由NSD2介导的疾病或病状、或所述受益于NSD2的抑制或可通过其抑制来治疗的疾病或病状为骨髓瘤。

[0182] 实施方案54.根据实施方案41-53中任一项所述的方法,其中所述化合物口服施用。

[0183] 除非另有说明,否则术语“本发明化合物(compounds oft he present invention)”或“本发明化合物(compound of the present invention)”是指式(I)及其子式的化合物和示例性化合物及其盐,以及所有的立体异构体(包括非对映异构体和对映异构体)、旋转异构体、互变异构体和同位素标记的化合物(包括氘取代)以及固有形成的部分。

[0184] 根据起始材料和程序的选择,化合物可以可能的立体异构体之一或其混合物的形式存在,例如作为纯的旋光异构体,或作为立体异构体混合物,诸如外消旋体和非对映异构体混合物,这取决于不对称碳原子数。本发明意在包括所有这些可能的立体异构体,包括外消旋混合物、非对映异构体混合物和光学纯形式。旋光性(R)-立体异构体和(S)-立体异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。如果可能,在具有不饱和双键的原子上的取代基可以顺式-(Z)-形式或反式-(E)-形式存在。如果化合物含有二取代的环烷基,则环烷基取代基可以具有顺式构型或反式构型。

[0185] 本发明化合物的任何不对称原子(例如碳等)可以外消旋或对映异构体富集的形式存在,例如(R)、(S)或(R,S)构型。在某些实施方案中,每个不对称原子在(R)或(S)构型中具有至少50%对映异构体过量、至少60%对映异构体过量、至少70%对映异构体过量、至少80%对映异构体过量、至少90%对映异构体过量、至少95%对映异构体过量或至少99%对映异构体过量。

[0186] 因此,如本文所用,本发明化合物可以为可能的立体异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体或其混合物之一的形式,例如为基本上纯的几何(顺式或反式)立体异构体、非对映异构体、旋光异构体(对映体)、外消旋体或其混合物。

[0187] 任何所得立体异构体的混合物都可基于各成分的物理化学差异,例如通过色谱法和/或分级结晶来分离成纯的或基本上纯的几何或旋光异构体、非对映异构体、外消旋体。

[0188] 本发明化合物或中间体的任何所得外消旋体可通过已知方法来拆分成旋光对映体,例如通过分离用旋光性酸或碱获得的其非对映异构盐并释放旋光性酸性或碱性化合物来进行。特别地,因此可以采用碱性部分将本发明化合物拆分成它们的旋光对映体,例如,通过与旋光性酸形成的盐的分级结晶,所述旋光性酸例如酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、二-0,0′-对甲苯酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸。本发明的外消旋化合物或外消旋中间体还可以通过手性色谱法例如使用手性吸附剂的高压液相色谱法(HPLC)来拆分。

[0189] 本文给出的任何式也旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有由本文给出的式描绘的结构,不同之处在于一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的原子代替。可并入本发明化合物中的同位素包括例如氢的同位素。

[0190] 此外,某些同位素,特别是氘(即^{2}H或D)的并入可提供某些由更大的代谢稳定性产生的治疗优点,例如体内半衰期增加或剂量需求降低或治疗指数或耐受性改善。应理解,在这个背景下的氘被视为式(I)或其子式的化合物的取代基。氘的浓度可由同位素富集因子来定义。如本文所用,术语"同位素富集因子"意指指定同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比率。如果本发明化合物中的取代基表示为氘,则这种化合物的每个指定氘原子的同位素富集因子为至少3500(在各指定氘原子处52.5%氘并入)、至少4000(60%氘并入)、至少4500(67.5%氘并入)、至少5000(75%氘并入)、至少5500(82.5%氘并入)、至少6000(90%氘并入)、至少6333.3(95%氘并入)、至少6466.7(97%氘并入)、至少6600(99%氘并入)或至少6633.3(99.5%氘并入)。应当理解,术语"同位素富集因子"可以与针对氘所述的相同方式应用于任何同位素。

[0191] 可并入本发明化合物中的同位素的其他实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别诸如^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F^{31}P、^{32}p、^{35}S、^{36}Cl、^{123}I、^{124}I、^{125}I。因此,应当理解,本发明包括并入任何上述同位素中的一种或多种的化合物,所述同位素包括例如放射性同位素如^{3}H和^{14}C,或其中存在非放射性同位素如^{2}H和^{13}C的那些。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究(用^{14}C)、反应动力学研究(用例如^{2}H或^{3}H)、检测或成像技术,诸如正电子发射断层摄影(PET)或单光子发射计算机断层摄影(SPECT),包括药物或底物组织分布测定,或用于患者的放射性治疗。特别地,^{18}F或标记的化合物对于PET或SPECT研究可能是特别需要的。同位素标记的式(I)或其子式的化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与所附实施例中所述的那些类似的方法,使用适当的同位素标记的试剂代替先前采用的未标记的试剂来制备。

[0192] 本发明化合物可以游离形式或其盐的形式获得。如本文所用,术语"盐(salt)"或"盐(salts)"是指本发明化合物的酸加成盐或碱加成盐。"盐"特别包括"药学上可接受的盐"。术语"药学上可接受的盐"是指保留本发明化合物的生物有效性和性质并且通常不是生物学或其他方面不期望的盐。在许多情况下,本发明化合物能够借助于氨基和/或羧基或与其类似的基团的存在而形成酸式盐和/或碱式盐。

[0193] 药学上可接受的酸加成盐可用无机酸和有机酸形成。可衍生出盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可衍生出盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸等。

[0194] 药学上可接受的碱加成盐可用无机碱和有机碱形成。可衍生出盐的无机碱包括例如铵盐和周期表的I列至XII列的金属。在某些实施方案中,所述盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜;特别合适的盐包括铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。可衍生出盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺(包括天然存在的取代的胺)、环胺、碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括异丙胺、二苄基乙二胺(benzathine)、胆茶碱(cholinate)、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪和氨丁三醇。

[0195] 在另一方面,本发明提供以如下盐形式的本发明化合物:乙酸盐、抗坏血酸盐、已

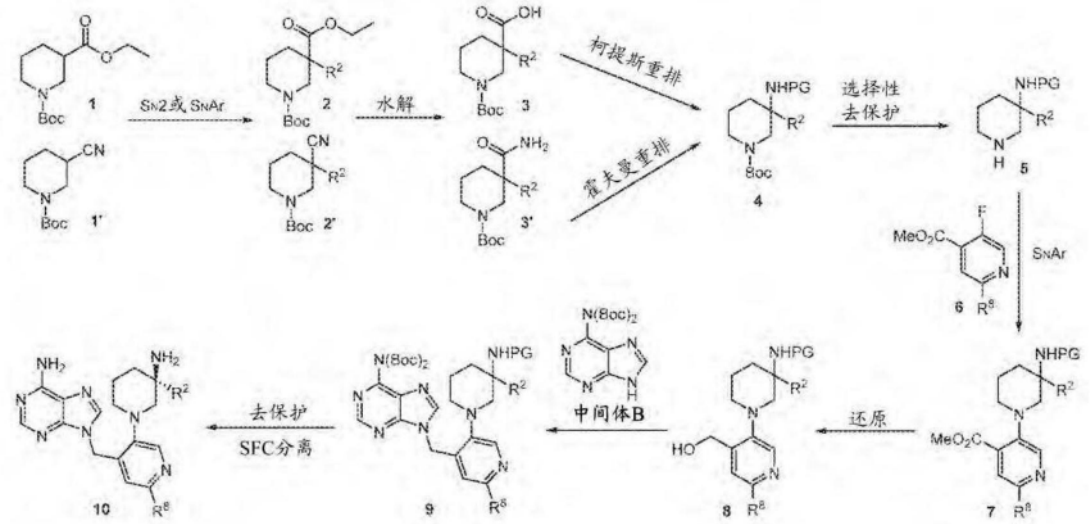
二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、癸酸盐、氯化物/盐酸盐、氯茶碱盐(chlorotheophyllinate)、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘醇酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐(lactobionate)、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐(mucate)、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八烷酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三苯乙酸盐、三氟乙酸盐或羟萘甲酸盐(xinafoate)。

[0196] 制备本发明化合物的方法

[0197] 除非本文另外指示或明显与上下文矛盾,否则可以任何合适的顺序执行本文所述的所有方法。

[0198] 式(I)化合物可以如方案1中通常所说明来制备,其中R^1、R^2、R^3...如上定义。如方案1中所描绘,Boc保护的3-CN或3-CO_2Et哌啶在强碱(例如NaHMDS)和含R_2的亲电子试剂存在下进行S_N2或S_NAr反应,生成具有四价中心(quaternary center)的化合物2或2′,其在碱性条件(例如LiOH)或氧化水解条件(例如H2O2、NaOH)下进一步水解成对应的羧酸3或伯酰胺3′。酸3或酰胺3′进一步进行柯提斯(Curtius)或霍夫曼(Hofmann)重排,生成受保护的季胺4。在选择性Boc去保护之后,使哌啶5与氟化吡啶6在有机碱(例如DIPEA)存在下在加热下反应,生成偶联产物7。酯7通过温和的还原剂(例如NaBH4,LiCl)进一步还原成苄醇8,其与Boc保护的腺嘌呤中间体B进行光延反应(Mistunobu reaction),得到化合物9。在酸性或氢化条件下去保护之后,得到手性目标分子10,随后进行SFC分离。

[0199]



[0200] 方案1

[0201] 本发明还包括本发明方法的任何变型;例如,其中使用在其任何阶段可获得的中间产物作为起始材料,并且进行其余步骤;其中起始材料在反应条件下原位形成;或其中反应组分以其盐或光学纯材料的形式使用。本发明化合物和中间体还可以根据本领域技术人员通常已知的方法相互转化。

[0202] 药理学和实用性

[0203] 在一个方面,本发明提供式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐,其可用于治疗,特别是用于治疗或预防由NSD2介导的疾病或病状。

[0204] 在另一方面,本发明提供式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗受益于NSD2的抑制或可通过其抑制来治疗的疾病或病状的用途;和用于制造用于治疗可通过NSD2的抑制来治疗的疾病或病状的药物的用途。

[0205] 由NDS2介导、或受益于NSD2的抑制或可通过其抑制来治疗的疾病或病状的实例包括但不限于乳腺癌、宫颈癌、皮肤癌(特别是皮肤鳞状细胞癌)、卵巢癌、胃癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、肝细胞癌、头颈癌、外周神经鞘肿瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、白血病(特别是急性成淋巴细胞性白血病)、非霍奇金氏淋巴瘤(特别是套细胞淋巴瘤)和肺动脉高压。

[0206] 药物组合物、剂量和施用

[0207] 在另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0208] 在另一个实施方案中,组合物包含至少两种药学上可接受的载体,诸如本文所述的那些。药物组合物可以被配制用于特定的施用途径,诸如口服施用、肠胃外施用(例如通过注射、输注、透皮或局部施用)和直肠施用。局部施用还可以涉及吸入或鼻内应用。本发明的药物组合物可以制成固体形式(包括但不限于胶囊、片剂、丸剂、颗粒剂、散剂或栓剂)或液体形式(包括但不限于溶液、混悬液或乳液)。片剂可以是根据本领域中已知的方法膜包衣或肠溶包衣的。典型地,药物组合物为片剂或明胶胶囊,其包含活性成分以及以下中的一种或多种:

[0209] a)稀释剂,例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸;

[0210] b)润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇;对于片剂,还包含

[0211] c)粘合剂,例如硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮;如果需要的话

[0212] d)崩解剂,例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐,或泡腾混合物;以及

[0213] e)吸收剂、着色剂、调味剂和甜味剂。

[0214] 在另一方面,本发明化合物与其他治疗剂如其他抗癌剂、抗过敏剂、抗恶心剂(或止吐剂)、止痛药、细胞保护剂及其组合组合。

[0215] 在一个实施方案中,所述其他治疗剂为抗癌剂或化疗剂。考虑用于本发明的组合疗法的抗癌剂的实例包括但不限于厄洛替尼(erlotinib);硼替佐米(bortezomib);氟维司群(fulvestrant);舒尼替尼伊马替尼甲磺酸盐(sunitib imatinib mesylate);来曲唑(letrozole);非那舒(finasunate);铂类,如奥沙利铂(oxaliplatin)、卡铂(carboplatin)和顺铂(cisplatin);非那舒;氟尿嘧啶;雷帕霉素;亚叶酸;拉帕替尼(lapatinib);洛那发尼(lonafamib);索拉非尼(sorafenib);吉非替尼(gefitinib);卡普托菌素(capmtothecin);托泊替康(topotecan);苔藓抑素(bryostatin);adezelesin;蒽环霉素;卡折来新(carzelesin);比折来新(bizelesin);多拉司他汀(dolastatin);澳瑞他汀(auristatins);倍癌霉素(duocarmycin);艾榴塞洛素(eleutherobin);紫杉醇类,如紫杉醇(paclitaxel)或多西他赛(docetaxel);环磷酰胺;多柔比星(doxorubicin);长春新碱;

泼尼松(prednisone)或泼尼松龙(prednisolone);其他烷化剂,如氮芥、苯丁酸氮芥和异环磷酰胺;抗代谢物,如硫唑嘌呤或巯基嘌呤;其他微管抑制剂(长春花生物碱如长春新碱、长春花碱、长春瑞滨和长春地辛,以及紫杉烷);鬼臼毒素(依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、磷酸依托泊苷和表鬼臼毒素);拓扑异构酶抑制剂;其他细胞毒素,如放线菌素、柔红霉素、伐柔比星、伊达比星、依决洛单抗、表柔比星、博来霉素、普卡霉素、丝裂霉素;以及其他抗癌抗体(西妥昔单抗、贝伐单抗、伊布单抗、阿巴伏单抗(abagovomab)、阿德卡单抗、阿夫妥珠单抗、阿拉珠单抗、阿仑珠单抗(alemtuzumab)、马安莫单抗(anatumomab)、阿泊珠单抗、巴维妥昔单抗、贝利木单抗、比伐珠单抗莫星(bivatuzumab mertansine)、布利妥莫单抗、布仑妥昔单抗维汀(brentuximab vedotin)、坎妥珠单抗莫星、卡托玛珠单抗(catumazomab)、西妥昔单抗、西他妥珠单抗柏托(citatuzumab bogatox)、西舒妥木单抗(cixutumumab)、克利妥珠单抗泰坦(clivatuzumab tetraxetan)、可那木单抗(conatumumab)、达塞妥珠单抗(dacetuzumab)、达克珠单抗(daclizumab)、地莫单抗(detumomab)、依美昔单抗(ecromeximab)、依决洛单抗(edrecolomab)、依妥珠单抗(elotuzumab)、依帕妥珠单抗(epratuzumab)、厄妥索单抗(ertumaxomab)、埃达组单抗(etaracizumab)、法妥组单抗(farletuzumab)、芬妥木单抗(figitumumab)、非苏木单抗(fresolimumab)、加利昔单抗(galiximab)、吉巴妥珠单抗维汀(gembatumumab vedotin)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、替伊莫单抗替坦(ibritumomab tiuxetan)、伊妥珠单抗奥加米星(inotuzumab ozogamicin)、英妥木单抗(intetumumab)、伊匹木单抗(ipilimumab)、伊妥木单抗(iratumumab)、拉贝妥珠单抗(labetuzumab)、来沙木单抗(lexatumumab)、林妥珠单抗(lintuzumab)、卢卡木单抗(lucatumumab)、卢米里斯单抗(lumilisimab)、马帕木单抗(mapatumumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、米拉妥珠单抗(milatuzumab)、米妥莫单抗(mitumomab)、他那可单抗(nacolomab tafenatox)、他那莫单抗埃托(naptumomab estafenatox)、奈妥木单抗(necitumumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、奥拉妥单抗(olaratumab)、奥珀妥珠单抗蒙托(oportuzumab monatox)、奥戈伏单抗(oregovomab)、帕尼单抗(panitumumab)、帕木单抗(pemtumomab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、平妥莫单抗(pintumomab)、普托木单抗(pritumumab)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、利妥木单抗(rilotumumab)、罗妥木单抗(robatumumab)、利妥昔单抗(rituximab)、西罗珠单抗(sibrotuzumab)、他卡妥珠单抗泰坦(tacatuzumab tetraxetan)、帕他莫单抗(taplitumomab paptox)、替妥莫单抗(tenatumomab)、替昔利木单抗(ticilimumab)、替加组单抗(tigatuzumab)、托西莫单抗(tositumomab)或^{131}I-托西莫单抗(tositumomab)、曲司珠单抗(trastuzumab)、曲美木单抗(tremelimumab)、西莫白介素单抗(tuocotuzumab celmoleukin)、维妥珠单抗(veltuzumab)、维西珠单抗(visilizumab)、volocixumab、伏妥莫单抗(votumumab)、扎芦木单抗(zalutumumab)、扎木单抗(zanolimumab)、IGN-101、MDX-010、ABX-EGR、EMD72000、ior-t1、MDX-220、MRA、H-11scFv、huJ591、TriGem、TriAb、R3、MT-201、G-250、ACA-125、Onyvax-105、CD:-960、Cea-Vac、BrevaRex AR54、IMC-1C11、GlioMab-H、ING-1、抗LCG MAb、MT-103、KSB-303、Therex、KW2871、抗HMI.24、抗PTHrP、2C4抗体、SGN-30、TRAIL-RI MAb、前列腺癌抗体、H22xKi-r、ABX-Mai、Imuteran、Monopharm-C);和包含任何上述剂(尤其是澳瑞他汀MMAE和MMAF、美登素如DM-1、刺孢霉素或各种细胞毒素)的抗体-药物缀合物。

[0216] 在另一个实施方案中,本发明的化合物与选自以下的另一种治疗剂组合:阿那曲唑(ARIMIDEX®)、比卡鲁脏(CASODEX®)、硫酸博莱霉素(BLENOXANE®)、白消安(MYLERAN®)、白消安注射剂(BUSULFEX®)、卡培他滨(XELODA®)、N4-戊氧基羰基-5-脱氧-5-氟胞苷、卡铂(PARAPLATIN®)、卡莫司汀(BiCNU®)、苯丁酸氮芥(LEUKERAN®)、顺铂(PLATINOL®)、克拉屈滨(LEUSTATIN®)、环磷酰胺(CYTOXAN®或NEOSAR®)、阿糖胞苷、胞嘧啶阿糖胞苷(CYTOSAR-U®)、阿糖胞苷脂质体注射剂(DEPOCYT®)、达卡巴嗪(DTIC-Dome®)、更生霉素(放线菌素D、COSMEGAN®)、盐酸柔红霉素(CERUBIDINE®)、柠檬酸柔红霉素脂质体注射剂(DAUNOXOME®)、地塞米松、多西他赛(TAXOTERE®)、盐酸多柔比星(ADRIAMYCIN®、RUBEX®)、依托泊苷(VEPESID®)、磷酸氟达拉滨(FLUDARA®)、5-氟尿嘧啶(ADRUCIL®、EFUDEX®)、氟他胺(EULEXIN®)、替扎立滨、吉西他滨(二氟脱氧胞苷)、羟基脲(HYDREA®)、伊达比星(IDAMYCIN®)、异环磷酰胺(IFEX®)、伊立替康(CAMPTOSAR®)、L-天冬酰胺酶(ELSPAR®)、亚叶酸钙、美法仑(ALKERAN®)、6-巯基嘌呤(PURINETHOL®)、甲氨蝶呤(FOLEX®)、米托蒽醌(NOVANTRONE®)、伊妥珠单抗奥加米星(MYLOTARG™)、紫杉醇(TAXOL®)、nab-紫杉醇(ABRAXANE®)、phoenix(Yttrium90/MX-DTPA)、喷司他丁、具有卡莫司汀植入物的聚苯丙生20(GLIADEL®)、柠檬酸他莫昔芬(NOLVADEX®)、替尼泊苷(VUMON®)、6-硫代鸟嘌呤、塞替派、替拉扎明(TIRAZONE®)、注射用盐酸托泊替康(HYCAMPTIN®)、长春碱(VELBAN®)、长春新碱(ONCOVIN®)和长春瑞滨(NAVELBINE®)。

[0217] 在另一个实施方案中,本发明的化合物与能够抑制BRAF、MEK、CDK4/6、SHP-2、HDAC、EGFR、MET、mTOR、PI3K或AKT或算组合的另一种治疗剂组合。在一个特定的实施方案中,本发明的化合物与选自以下的另一种治疗剂组合:维罗非尼(vemurafinib)、达拉非尼(debrafinib)、LGX818、曲美替尼(trametinib)、MEK162、LEE011、PD-0332991、帕比司他、verinosat、罗米地辛(romidepsin)、西妥昔单抗、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、帕尼单抗、凡德他尼、INC280、依维莫司、西莫莫司(simolimus)、BMK120、BYL719或CLR457或其组合。

[0218] 在另一个实施方案中,与本发明的化合物一起使用的治疗剂是基于所治疗的疾病或病状选择的。例如,在黑素瘤的治疗中,其他治疗剂可选自阿地白介素(例如,PROLEUKIN®)、达拉菲尼(例如,TAFINLAR®)、达卡巴嗪、重组干扰素α-2b(例如,INTRON® A)、伊匹单抗、曲美替尼(例如,MEKINIST®)、聚乙二醇干扰素α-2b(例如,

PEGINTRON®、SYLATRON™)、维莫非尼(例如,ZELBORAF®))和伊匹单抗(例如,YERVOY®)。

[0219] 对于卵巢癌的治疗,其他治疗剂可选自盐酸多柔比星(Adriamycin®)、卡铂(PARAPLATIN®)、环磷酰胺(CYTOXAN®、NEOSAR®)、顺铂(PLATINOL®、PLATINOL-AQ®)、盐酸多柔比星脂质体(DOXIL®、DOX-SL®、EVACET®、LIPODOX®)、盐酸吉西他滨(GEMZAR®)、盐酸拓扑替康(HYCAMTIN®)和紫杉醇(TAXOL®)。

[0220] 对于甲状腺癌的治疗,其他治疗剂可选自盐酸多柔比星(Adriamycin®)、卡博替尼-S-苹果酸盐(COMETRIQ®)和凡德他尼(CAPRELSA®)。

[0221] 对于结肠癌的治疗,其他治疗剂可选自氟尿嘧啶(例如,ADRUCIL®、EFUDEX®、FLUOROPLEX®)、贝伐珠单抗(AVASTIN®)、盐酸伊立替康(CAMPTOSTAR®)、卡培他滨(XELODA®)、西妥昔单抗(ERBITUX®)、奥沙利铂(ELOXATIN®)、亚叶酸钙(WELLCOVORIN®)、瑞戈非尼(STIVARGA®)、帕尼单抗(VECTIBIX®)和阿柏西普(ziv-aflibercept)(ZALTRAP®)。

[0222] 对于肺癌的治疗,其他治疗剂可选自甲氨蝶呤、甲氨蝶呤LPF(例如,FOLEX®、FOLEX PFS®、Abitrexate®、MEXATE®、MEXATE- AQ®)、紫杉醇(TAXOL®)、紫杉醇白蛋白稳定的纳米颗粒制剂(ABRAXANE®)、二马来酸阿法替尼(GILOTRIF®)、培美曲塞二钠(ALIMTA®)、贝伐珠单抗(AVASTIN®)、卡铂(PARAPLATIN®)、顺铂(PLATINOL®、PLATINOL-AQ®)、克唑替尼(XALKORI®)、盐酸厄洛替尼(TARCEVA®)、吉非替尼(IRESSA®)和盐酸吉西他滨(GEMZAR®)。

[0223] 对于胰腺癌的治疗,其他治疗剂可选自氟尿嘧啶(ADRUCIL®)、EFUDEX®、FLUOROPLEX®)、盐酸厄洛替尼(TARCEVA®)、盐酸吉西他滨(GEMZAR®)和丝裂霉素或丝裂霉素C(MITOZYTREXTM、MUTAMYCIN®)。

[0224] 对于宫颈癌的治疗,其他治疗剂可选自博来霉素(BLENOXANE®)、顺铂(PLATINOL®、PLATINOL-AQ®)和盐酸拓扑替康(HYCAMTIN®)。

[0225] 对于头颈癌的治疗,其他治疗剂可选自甲氨蝶呤、甲氨蝶呤LPF(例如,FOLEX®、FOLEX PFS®、Abitrexate®、MEXATE®、MEXATE- AQ®)、氟尿嘧啶(ADRUCIL®、EFUDEX®、FLUOROPLEX®)、博来霉素(BLENOXANE®)、西妥昔单抗(ERBITUX®)、顺铂(PLATINOL®、PLATINOL-AQ®)和多西他赛(TAXOTERE®)。

[0226] 对于包括慢性髓单核细胞白血病(CMML)的白血病的治疗,其他治疗剂可选自博舒替尼(BOSULIF®)、环磷酰胺(CYTOXAN®、NEOSAR®)、阿糖胞苷(CYTOSAR-U®、TARABINE PFS®)、达沙替尼(SPRYCEL®)、甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC®)、普纳替尼(ICLUSIG®)、尼罗替尼(TASIGNA®)和美琥他辛(omacetaxine mepesuccinate)(SYNRIBO®)。

[0227] 在另一方面,本发明提供药物组合物,其包含至少一种本发明的化合物(例如式(I)或其子式的化合物)或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体,其适合单独或与其他抗癌剂一起施用到人或动物受试者。

[0228] 在组合疗法中,组合物将一起配制为组合治疗剂,或配制为单独的组合物。本发明的化合物和其他治疗剂可由相同或不同的制造商制造和/或配制。通过代码编号、类属或商品名称鉴别的治疗剂的结构可取自标准提纲“默克索引(The Merck Index)”的现行版本或取自数据库如国际专利(例如IMS世界公布)。可与本发明的化合物组合使用的其他治疗剂可如本领域如上文引用的文献中所述制备和施用。

[0229] 任选地,药物组合物可包含如上所述的药学上可接受的载体。本发明的药物组合物或组合可为对于约50-70kg的受试者约0.5-1000mg活性成分或者约1-500mg、或约1-250mg、或约1-150mg、或约0.5-100mg、或约1-50mg活性成分的单位剂量。化合物、药物组合物或其组合的治疗有效剂量取决于受试者的物种、体重、年龄和个体状况、所治疗的病症或疾病或其严重程度。普通的医师、临床医生或兽医可容易地确定预防、治疗或抑制病症或疾病进展所需的每种活性成分的有效量。上述剂量性质可在体外和体内测试中有利地使用哺乳动物加小鼠、大鼠、犬、猴或离体器官、组织及其制备物证实。本发明的化合物可以呈溶液如水溶液的形式体外应用,并且可在肠内、肠胃外,有利地静脉内例如作为混悬液或以水溶液的形式体内应用。

[0230] 在另一方面,本发明提供治疗患有细胞增殖性疾病如癌症的人或动物受试者的方法,其包括向所述受试者单独或与其他抗癌剂组合施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。在组合疗法中,本发明的化合物和其他抗癌剂可以同时、同期或依序施用,没有具体的时间限制,其中这样的施用在患者体内提供这两种化合物的治疗有效水平。此外,本发明的化合物和其他治疗剂可以如下一起形成组合疗法:(i)在将组合产品发放给医师之前(例如,在包含本发明的化合物和其他治疗剂的药盒的情况下);(ii)在施用前不久由医师自己(或在医生的指导下);(iii)在患者自身内,例如在本发明的化合物和其他治疗剂的依序施用期间。

[0231] 在一个实施方案中,本发明的化合物和其他抗癌剂通常以任何顺序通过输注或口服依序施用。给药方案可根据疾病的阶段、患者的身体健康、单种药物的安全性和单种药物的耐受性以及施用所述组合的主治医师和执业医生熟知的其他标准而变化。本发明的化合物和其他抗癌剂可在彼此相隔的数分钟、数小时、数天或甚至数周内施用,这取决于用于治疗的特定周期。另外,所述周期可包括在治疗周期期间与另一种药物相比更频繁地施用一种药物以及在每次施用药物时以不同的剂量施用。

[0232] 在又另一个方面,本发明的化合物可与其他抗癌剂、抗过敏剂、抗恶心剂(或止吐

剂)、止痛药、细胞保护剂及其组合组合。

[0233] 在一些情况下,患者在施用期间或之后可能经历对本发明化合物和/或其他抗癌剂的过敏反应。因此,可以施用抗过敏剂以使过敏反应的风险最小。合适的抗过敏剂包括皮质类固醇,诸如地塞米松(例如,DECADRON®)、倍氯米松(例如,BECLOVENT®)、氢化可的松(也称为可的松、氢化可的松琥珀酸钠、氢化可的松磷酸钠;例如,ALA-CORT®、磷酸氢化可的松、Solu-CORTEF®、HYDROCORT Acetate®和LANACORT®)、泼尼松龙(例如,DELTA-Cortel®、ORAPRED®、PEDIAPRED®和PRELONE®)、泼尼松(例如,DELTASONE®、LIQUID RED®、METICORTEN®和ORASONE®)、甲基泼尼松龙(也称为6-甲基泼尼松龙、乙酸甲基泼尼松龙、甲基泼尼松龙琥珀酸钠;例如,DURALONE®、MEDRALONE®、MEDROL®、M-PREDNISOL®和SOLU-MEDROL®);抗组胺药,诸如苯海拉明(例如,BENADRYL®)、羟嗪和赛庚啶;和支气管扩张剂,诸如β-肾上腺素能受体激动剂、沙丁胺醇(例如,PROVENTIL®)和特布他林(BRETHINE®)。

[0234] 在其他情况下,患者在施用本发明的化合物和/或其他抗癌剂期间和之后可能经历恶心。因此,可以施用止吐剂来预防恶心(胃上部)和呕吐。合适的止吐剂包括阿瑞匹坦(EMEND®)、昂丹司琼(ZOFRAN®)、盐酸格拉司琼(KYTRIL®)、劳拉西泮(ATIVAN®、地塞米松(DECADRON®)、丙氯拉嗪(COMPAZINE®)、卡索匹坦(REZONIC®和Zunrisa®)及其组合。

[0235] 在又其他情况下,处方使用药物来减轻治疗期间所经历的疼痛,以使患者更舒适。经常使用常见的非处方止痛剂如TYLENOL®。阿片类止痛药如氢可酮/扑热息痛或氢可酮/对乙酰氨基酚(例如,VICODIN®)、吗啡(例如,ASTRAMORPH®或AVINZA®)、羟考酮(例如,OXYCONTIN®或PERCOCET®)、盐酸羟吗啡酮(OPANA®)和芬太尼(例如,DURAGESIC®)也可用于中度或重度疼痛。

[0236] 此外,细胞保护剂(诸如神经保护剂、自由基清除剂、心脏保护剂、蒽环类外渗中和剂、营养素等)可用作辅助疗法以保护正常细胞免受治疗毒性并限制器官毒性。合适的细胞保护剂包括氨磷汀(ETHYOL®)、谷氨酰胺、地美司钠(dimesna)(TAVOCEPT®)、美司钠(mesna)(MESNEX®)、右雷佐生(dexrazoxane)(ZINECARD®或TOTECT®)、沙利罗登(xaliproden)(XAPRILA®)和亚叶酸(也称为亚叶酸钙、柠檬酸钙因子和亚叶酸)。

[0237] 在又另一个方面,本发明的化合物可与已知的治疗过程,例如与激素施用或放射疗法组合使用。在某些情况下,本发明的化合物可用作放射增敏剂,尤其是用于治疗对放射疗法表现出敏感性不佳的肿瘤。

[0238] 在又另一个方面,本发明提供药盒,其包括一种或多种本发明的化合物和另一种如上所述的治疗剂。代表性药盒包括(a)式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐;

和(b)至少一种其他治疗剂,例如如上所述的治疗剂;其中这种药盒还可以包括包装插页或包括施用说明书的其他标签。本发明的药盒可用于施用不同的剂型,例如口服和肠胃外剂型;用于以不同的剂量间隔施用两种或更多种单独的药物组合物;或用于以彼此滴定单独组合物;其中至少一种药物组合物包含式(I)或其子式的化合物。

[0239] 实施例

[0240] 温度以摄氏度给出。终产物、中间体和起始材料的结构通过标准分析方法,例如微量分析和光谱表征如MS、IR、NMR来确认。所用的缩写是本领域中常规的那些。

[0241] 用于合成本发明化合物的所有起始材料、合成砌块(building block)、试剂、酸、碱、脱水剂、溶剂和催化剂可商购获得,或者可通过本领域普通技术人员已知的有机合成方法(Houben-Weyl,第4版,1952,Methods of Organic Synthesis,Thieme,第21卷)来制备。除非另有说明,否则起始材料通常可从商业来源获得。

[0242] 本文中的实施例仅说明本发明,并且不限制另外要求保护的本发明的范围。此外,本发明的化合物可通过本领域普通技术人员已知的有机合成方法(如在下面实施例中所阐述)来制备。在需要时,根据标准实践,例如参见T.W.Greene和P.G.M.Wuts在“Protecting Groups in Organic Synthesis”,John Wiley and Sons,1991中,使用常规保护基保护反应性官能团。

[0243] 缩写

[0244] 如本文所用的缩写定义如下:“1x”为1次;“2x”为两次;“3x”为三次;“℃”为摄氏度;“aq”为水性;“FCC”为快速柱色谱法;“eq”为当量;“g”为克;“mg”为毫克;“L”为升;“mL”为毫升;“μL”为微升;“N”为标准浓度;“M”为摩尔浓度;“nM”为纳摩尔浓度;“mol”为摩尔;“mmol”为毫摩尔;“min”为分钟;“h”或“hr”为小时;“RT”为室温;“ON”为过夜;“atm”为大气压;“psi”为磅/平方英寸;“conc.”为浓;“sat”或“sat′d”为饱和的;“MW”为分子量;“mw”或“μwave”为微波;“mp”为熔点;“Wt”为重量;“MS”或“Mass Spec”为质谱法;“ESI”为电喷雾电离质谱法;“HR”为高分辨率;“HRMS”为高分辨率质谱法;“LCMS”或“LC-MS”为液相色谱质谱法;“HPLC”为高压液相色谱法;“RPHPLC”为反相HPLC;“TLC”或“tlc”为薄层色谱法;“NMR”为核磁共振光谱法;“nOe”为核欧佛豪瑟效应频谱法;“^{1}H”为质子;“δ”为德尔塔;“s”为单峰;“d”为双重峰;“t”为三重峰;“q”为四重峰;“m”为多重峰;“br”为宽峰;“Hz”为赫兹;“ee”为“对映异构体过量”;以及“α”、“β”、“R”、“r”、“S”、“s”、“E”和“Z”是本领域技术人员熟悉的立体化学命名。

[0245] 下文使用的以下缩写具有对应的含义:

[0246]	Δ	加热
[0247]	AIBN	偶氮二异丁腈
[0248]	AcOH	乙酸
[0249]	Bn	苄基
[0250]	Boc	叔丁氧基羰基
[0251]	Boc_2O	二碳酸二叔丁酯
[0252]	$B(OMe)_3$	硼酸三甲酯
[0253]	BSA	牛血清白蛋白
[0254]	Cbz	苄氧基羰基

[0255]	CbzCl	氯甲酸苄酯
[0256]	$CDCl_3$	氯仿-d
[0257]	CD_3OD	甲醇-d_4
[0258]	dd	双重双重峰
[0259]	DAST	二乙氨基三氟化硫
[0260]	DCM	二氯甲烷
[0261]	DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
[0262]	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
[0263]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0264]	DMAP	4-二甲氨基吡啶
[0265]	DMEM	杜尔贝科改良的伊格尔培养基
[0266]	DMF	二甲基甲酰胺
[0267]	DMP	戴斯-马丁过碘烷
[0268]	DMSO	二甲亚砜
[0269]	DPPA	二苯基磷酰基叠氮化物
[0270]	EA	乙醇
[0271]	EtOAc	乙酸乙酯
[0272]	EtOH	乙醇
[0273]	FBS	胎牛血清
[0274]	HATU	六氟磷酸氮杂苯并三唑四甲基脲
[0275]	KHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基钾
[0276]	LiHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
[0277]	MeOH	甲醇
[0278]	$MgSO_4$	硫酸镁
[0279]	MHz	兆赫兹
[0280]	min	分钟
[0281]	m/z	质荷比
[0282]	$NaHCO_3$	碳酸氢钠
[0283]	Na_2SO_4	硫酸钠
[0284]	NBS	N-溴琥珀酰亚胺
[0285]	NH4Cl	氯化铵
[0286]	PBu_3	三丁基膦
[0287]	$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
[0288]	PE	石油醚
[0289]	$PhI(OAc)_2$	(二乙酰氧基碘代)苯
[0290]	ppm	百万分率
[0291]	rac	外消旋
[0292]	SFC	超临界流体色谱法
[0293]	TBAF	四正丁基氟化铵

[0294] TEA 三乙胺

[0295] TFA 三氟乙酸

[0296] THF 四氢呋喃

[0297] TMSI 三甲基甲硅烷基碘化物

[0298] UV 紫外

[0299] 高效液相色谱(HPLC)使用Agilent 1260HPLC系统(Santa Clara,CA)执行。分析柱是反相Phenomenex Kinetex C18-2.6μm,4.6x50mm。使用梯度洗脱(流速2.0mL/min),从5%甲醇/95%水开始,并且在10分钟的时间段内进展到95%甲醇/5%水。所有溶剂都含有0.1%甲酸(FA)。通过在214nm、254nm和300nm处的紫外光(UV)吸收来检测化合物。HPLC溶剂购自Sigma Aldrich(St.Louis,MO)。

[0300] 质谱法分析在Agilent系统(Agilent 1260HPLC和Agilent 6130质谱仪检测器;柱:Phenomenex Kinetex2.6um C18,柱大小4.6x50mm;柱温40℃;梯度:含0.1%FA的5-95%在水中的甲醇,在2分钟的时间段内;流速2.0mL/min(或极性梯度5-50%,在2.0分钟内,或非极性梯度50-95%,在2.0分钟内);质谱仪分子量扫描范围100-1000或100-1500;毛细管电压4000V)上执行。除非另有说明,否则所有质量均以质子化母离子的质量报道。

[0301] 核磁共振(NMR)分析使用Bruker 400MHz NMR执行。光谱参考是TMS或溶剂的已知化学位移。

[0302] 实施例的纯化中采用的手性制备型HPLC方法

[0303] SFC手性筛选在Thar Insturments Investigator系统上进行。Thar Investigator系统由以下组成:

[0304] • ALIAS自动进样器

[0305] • Thar流体递送模块(0至10mL/min)

[0306] • Thar SFC 10位柱温箱

[0307] • Waters 2998PDA

[0308] • Thar自动背压调节器

[0309] 所有Thar组件都是SuperPure Discovery Series系列的部分。所述系统以3.0mL/min流动并保持在38℃下。系统背压设定为100巴。每个样品通过一组十个5μm柱筛选:

[0310] • 5μm 4.6x150mm ChiralPak AD

[0311] • 5μm 4.6x150mm ChiralCel OD

[0312] • 5μm 4.6x150mm ChiralCel OJ

[0313] • 5μm 4.6x150mm ChiralPak AS

[0314] • 5μm 4.6x250mm ChiralPaAY

[0315] • 5μm 4.6x250mm ChiralCel OZ

[0316] • 5μm4.6x150mmChiralPak IC

[0317] • 5μm 4.6x150mm ChiralPak IG

[0318] • 5μm 4.6x250mm Regis Whelk-O1

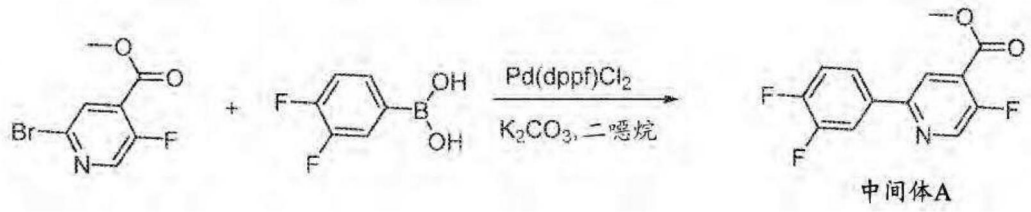
[0319] • 5μm4.6x250mmChromegaChiral CC4

[0320] 所述系统在9分钟内以从5%共溶剂至50%共溶剂的梯度运行,随后在50%共溶剂下保持10分钟,切换回5%共溶剂并在初始条件下保持0.5分钟。在每个梯度之间,有4分钟

平衡方法,其使5%共溶剂流动通过下一个待筛选的柱。筛选的典型溶剂为MeOH、EtOH、IPA、MeOH+0.5%NH_3、EtOH+0.5%NH_3、IPA+0.1%NH_3。一旦使用梯度方法之一检测到分离,就可以开发等度方法,并且必要时,在Thar Prep80系统上按比例放大以实现分离。

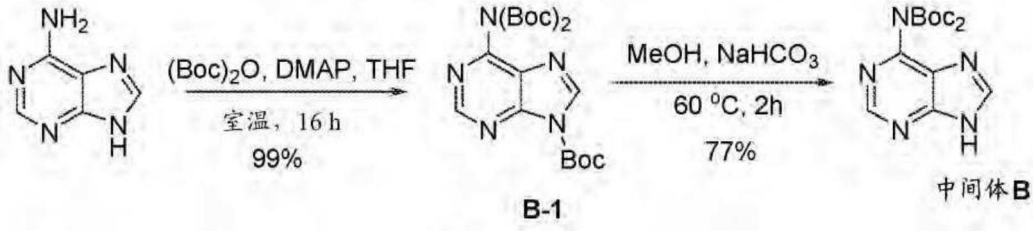
[0321] 中间体

[0322] 中间体A:2-(3,4-二氟苯基)-5-氟异烟酸甲酯

[0323] 

[0324] 将化合物2-溴-5-氟异烟酸甲酯(110g,470.04mmol,1.0当量)、(3,4-二氟苯基)硼酸(111.34g,705.06mmol,1.5当量)、Pd(dppf)Cl_2(8.60g,11.75mmol,0.025当量)和碳酸钾(129.92g,940.08mmol,2.0当量)在1,4-二噁烷(1.Pd(dppf)$Cl_2$1L)中的混合物在N_2下加热至100℃,历时16小时。将混合物用H_2O(500mL)和EtOAc(1.3L)稀释并搅拌15分钟。将有机层分离,用盐水(500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,残余物通过combi-flash(5%~50%在PE中的EtOAc)和研磨(PE:EA=50/1,100mL)进行纯化,得到2-(3,4-二氟苯基)-5-氟异烟酸甲酯(中间体A)。^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ8.56(d,J=2.0Hz,1H),8.05(d,J=5.6Hz,1H),7.79(ddd,J=2.4,8.4,10.8Hz,1H),7.64(td,J=2.8,8.8Hz,1H),7.26-7.11(m,1H),3.94(s,3H)。

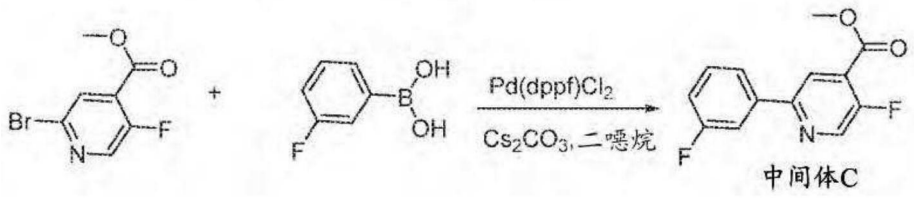
[0325] 中间体B

[0326] 

[0327] 向化合物9H-嘌呤-6-胺(15g,111mmol)在THF(500mL)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(Boc_2O)(96.91g,444mmol)和DMAP(1.36g,11.1mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16小时。真空去除THF。将残余物在EtOAc(400mL)与HCl溶液(1.0M,在H_2O中)(200mL)之间分配。将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到6-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-9H-嘌呤-9-甲酸叔丁酯(中间体B-1)。

[0328] 向6-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-9H-嘌呤-9-甲酸叔丁酯(中间体B-1)(48g,110mmol)在MeOH(500mL)中的溶液中添加饱和$NaHCO_3$溶液(250mL)。将所得混合物在60℃下加热2小时。真空去除MeOH。残余物用MeOH:DCM(1:10)溶液(300mL*7次)提取。将合并的有机层用H_2O(150mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物用EtOAc:PE(1:10)溶液(100mL)洗涤并过滤。真空干燥滤饼,得到中间体B。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.70(s,1H),8.48(s,1H),1.36(s,18H)。LC-MS:$[M+H)]^+$=336.2。

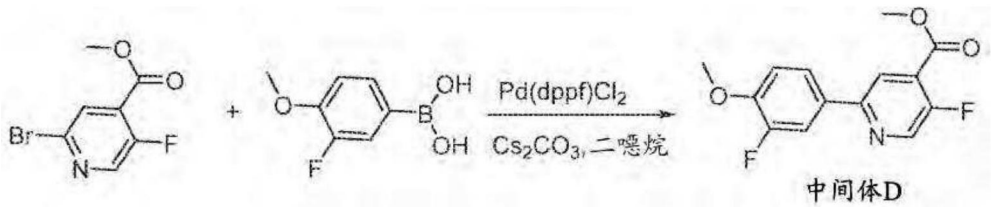
[0329] 中间体C:5-氟-2-(3-氟苯基)异烟酸甲酯

[0330] 

中间体C

[0331] 5-氟-2-(3-氟苯基)异烟酸甲酯(中间体C)通过使用与中间体A的程序类似的程序制备。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.66(s,1H),8.18(d,J=6.4Hz,1H),7.76-7.72(m,2H),7.48-7.42(m,1H),7.15-7.11(m,1H),4.01(s,3H)。

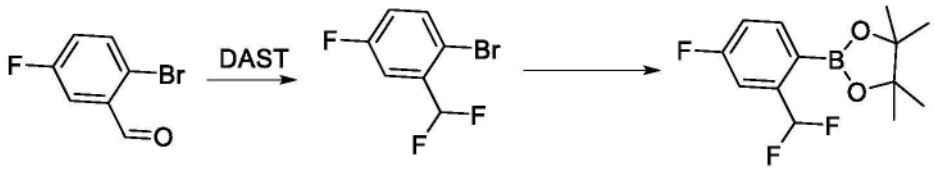
[0332] 中间体D:5-氟-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)异烟酸甲酯

[0333] 

中间体D

[0334] 将2-溴-5-氟异烟酸甲酯(1.0g,4.27mmol)、(3-氟-4-甲氧基苯基)硼酸(1.089g,6.41mmol)、Cs_2CO_3(2.78g,8.55mmol)和$PdCl_2$(dppf)·CH_2Cl_2加合物(0.349g,0.427mmol)在二噁烷(10mL)中的悬浮液在100℃、Ar下搅拌2小时。然后将混合物用水稀释,用EtOAc提取,将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过CombinFlash(PE/EA,EA:20~40%,50分钟)纯化,得到5-氟-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)异烟酸甲酯(中间体D)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.79(t,1H),8.24(t,1H),7.95-7.87(m,2H),7.27(t,3H),3.92(d,6H)。LC-MS:[M+H]$^+$=279.9。

[0335] 中间体F-2:2-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

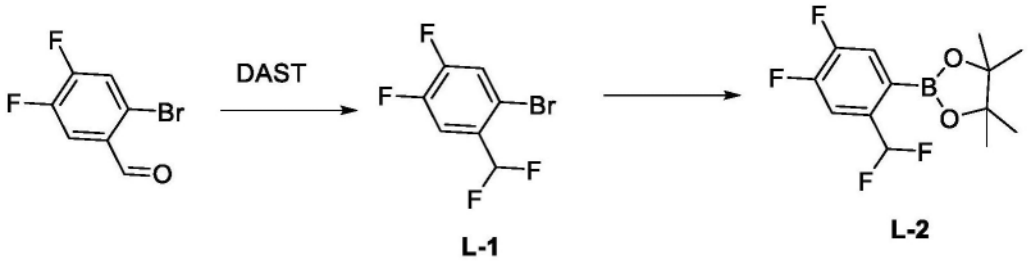
[0336] 

F-1 F-2

[0337] 在0℃下向2-溴-5-氟苯甲醛(8g,39.4mmol)在DCM(30mL)中的溶液中添加DAST(10.41mL,79mmol),然后将混合物在室温、N_2下搅拌18小时。将反应混合物用水洗涤,将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过Combinflash(洗脱梯度:0%至10%在正己烷中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到1-溴-2-(二氟甲基)-4-氟苯(中间体F-1)。LC-MS:[M+H]$^+$=225.0,227.0。

[0338] 将1-溴-2-(二氟甲基)-4-氟苯(中间体F-1)(2.2g,9.78mmol)、4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-八甲基-2,2′-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.98g,11.73mmol)和KOAc(1.919g,19.56mmol)以及$PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2(0.798g,0.978mmol)加合物在二噁烷(30mL)中的悬浮液在110℃、N_2气氛下搅拌3小时。将混合物用水稀释,用EtOAc提取,将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过CombinFlash(洗脱梯度:0%至10%在PE中的EtOAc,在30分钟内),得到为无色浆液的2-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(中间体F-2)。LC-MS:[M+H]$^+$=272.3。

[0339] 中间体L-2:2-(2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[0340] 

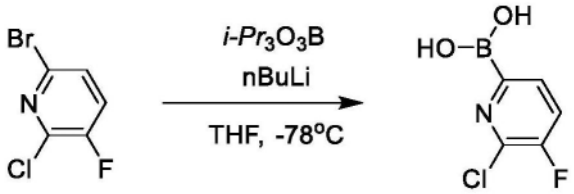
L-1 L-2

[0341] 1-溴-2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯(中间体L-1)和2-(2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(中间体L-2)分别按照类似于中间体F-1和F-2的制备的程序制备。

[0342] 中间体L-1:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.54-7.45(m,2H),6.97-6.70(t,J1=54.8Hz,J2=109.6Hz,1H)。

[0343] 中间体L-2:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.75-7.66(m,1H),7.57-7.50(m,1H),7.47-7.14(m,1H),1.36(s,12H)。

[0344] 中间体O-1:6-溴-2-氯-3-氟吡啶

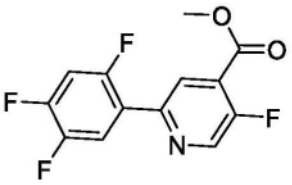
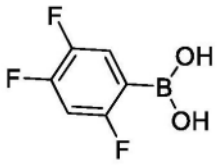
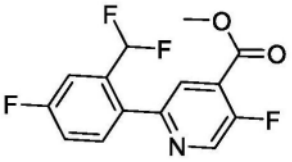
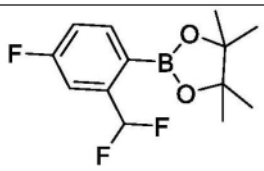
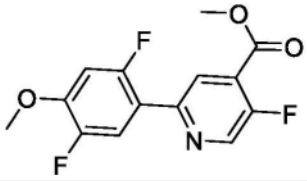
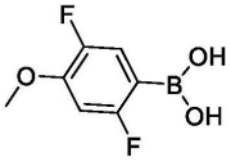
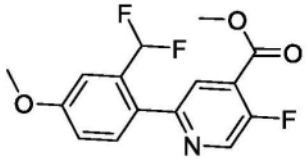
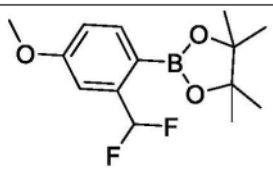
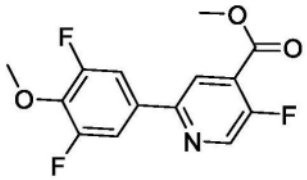
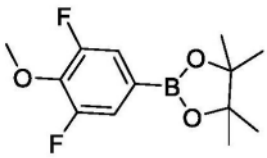
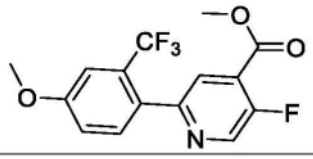
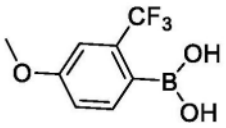
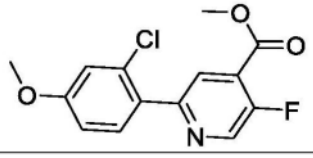
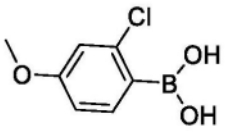
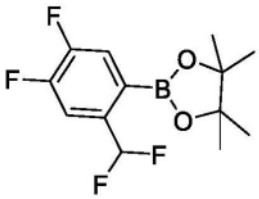
[0345] 

O-1

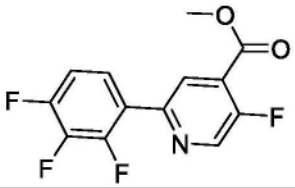
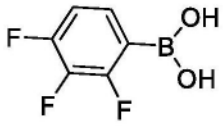
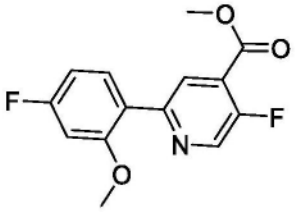
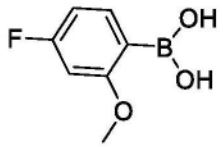
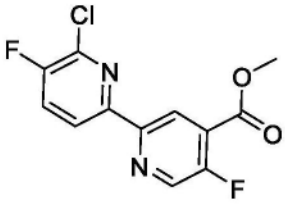
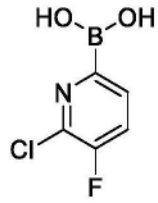
[0346] 在-78℃下向6-溴-2-氯-3-氟吡啶(3.0g,0.014mol,1.0当量)和i-Pr_3O_3B(4.0g,0.021mol,1.5当量)在无水THF(30mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(9mL,0.021mol,2.5M溶液,1.5当量)。将所得混合物在-78℃下搅拌1小时,并温热至20℃,再历时1小时。将反应物用饱和NH_4Cl(50mL)淬灭,用浓HCl酸化至pH=4,在20℃下搅拌1小时。用乙酸乙酯(50mL*3)提取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到6-溴-2-氯-3-氟吡啶(中间体O-1)。LC-MS:$[M+H]^+$=176.0。

[0347] 中间体E-O按照类似于中间体A的制备的程序由2-溴-5-氟异烟酸甲酯及对应的硼酸或酯的反应制备。

[0348]

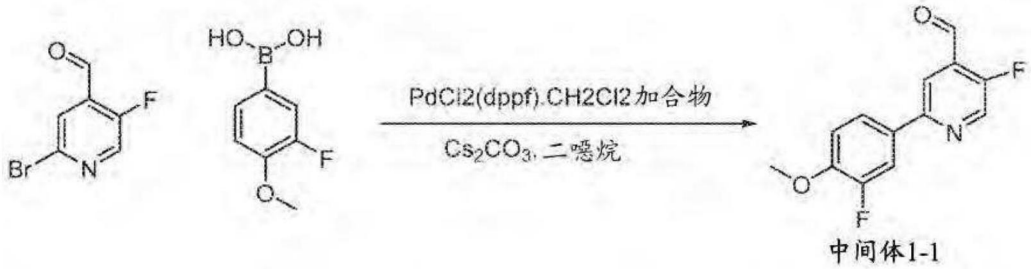
中间体		硼酸/酯	LC-MS 和/或 ^{1}H NMR
E			^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.31-8.29 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H), 7.79-7.90 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 1H), 4.03 (s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 286.1。
F		 (F-2)	LC-MS: $[M+H]^+$ = 300.1
G			LC-MS: $[M+H]^+$ = 298.1.1
H			LC-MS: $[M+H]^+$ = 312.1
I			LC-MS: $[M+H]^+$ = 298.1
J			LC-MS: $[M+H]^+$ =330.1
K			LC-MS: $[M+H]^+$ =296.1
L		 (L-2)	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.69-8.68 (d, *J*= 1.6 Hz, 1H), 7.97-7.95 (d, *J*= 6.4 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.47-7.37 (m, 1H), 7.21-7.97 (m, 1H), 4.02 (s,

[0349]

中间体		硼酸/酯	LC-MS 和/或 ^{1}H NMR
			3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =318.2。
M			LC-MS: $[M+H]^+$ =286.2。
N			^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =280.0。
O		 (O-1)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.79 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 8.61 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J*=3.5, 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 4.03 (s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =285.1

[0350] 中间体1-1:5-氟-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)异烟醛

[0351]

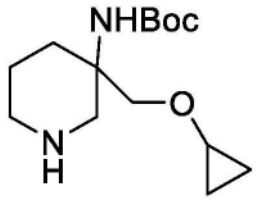


中间体1-1

[0352] 将2-溴-5-氟异烟醛(8g,27.5mmol)、(3-氟-4-甲氧基苯基)硼酸(4.67g,27.5mmol)、$PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2加合物(1.121g,1.373mmol)和碳酸铯(13.42g,41.2mmol)在二噁烷(50mL)中的悬浮液在100℃、氮气氛下搅拌3小时。过滤反应混合物,并将滤液真空浓缩,得到黑色残余物。将残余物重新溶解在DCM(60mL)中,用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(在己烷和DCM中的EtOAc,EtOAc/DCM/己烷=8/20/100)纯化,得到5-氟-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)异烟醛(中间体1-1)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.51(d,J=2.1Hz,1H),8.77(d,J=1.9Hz,1H),8.07(dd,J=

5.3,2.1Hz,1H),7.85(dd,J=12.5,2.4Hz,1H),7.78(d,J=8.6Hz,1H),7.11(td,J=8.6,2.2Hz,1H),4.01(d,J=2.2Hz,3H)。LC-MS:$[M+H]^+$=249.9。

[0353] 中间体22-7:(3-(环丙氧基甲基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0354] 

22-7

[0355] 在-70℃、N_2气氛下向哌啶-1,3-二甲酸1-(叔丁酯)3-乙酯(70.0g,272mmol,1.0当量)在THF(1.4L)中的溶液中逐滴添加LiHMDS(435mL,435mmol,1.6当量,1M在THF中)。在-78℃下搅拌1小时后,在-78℃下添加((氯甲氧基)甲基)苯(56.0g,354mmol,1.3当量)。使所得混合物温热至15-20℃并搅拌16小时。将反应物用水(800mL)淬灭,并用EtOAc(800mLx3)提取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。残余物通过CombiFlash(10%在PE中的EtOAc)纯化,得到3-((苄氧基)甲基)哌啶-1,3-二甲酸1-(叔丁酯)3-乙酯(22-1)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_a$)δppm 7.20-7.40(5H,m),4.50(2H,q,J=12.8Hz),4.10-4.20(2H,m),3.65-3.85(2H,m),3.45-3.60(2H,m),3.30-3.45(2H,m),1.90-2.10(1H,m),1.65-1.75(1H,m),1.50-1.60(2H,m),1.45(9H,s),1.20-1.30(3H,m)。LC-MS:$[M+H-100]^+$=278.1。

[0356] 将3-((苄氧基)甲基)哌啶-1,3-二甲酸1-(叔丁酯)3-乙酯(22-1)(50.0g,132mmol,1.0当量)和Pd/C(5.00g,10%湿)在二噁烷/2N HCl(1L,v/v=1/1)中的混合物在H_2气球、20℃下搅拌16小时。然后过滤混合物并真空浓缩滤液。将残余物的pH用$NaHCO_3$水溶液调节至8-9。然后添加THF(500mL)和CbzCl(45.0g,265mmol,2.0当量)。将所得混合物在5-10℃下搅拌24小时。将混合物用EtOAc(500mLx3)提取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。残余物通过Combi Flash(30%在PE中的EtOAc)纯化,得到3-(羟甲基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-乙酯(22-2)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.30-7.40(5H,m),5.05-5.20(2H,s),4.05-4.20(2H,m),2.60-4.05(7H,m),1.55-1.95(4H,m),1.15-1.30(3H,m)。

[0357] 在-70℃、N_2下向3-(羟甲基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-乙酯(22-2)(31.0g,96.5mmol,1.0当量)和Py(15.3g,193mmol,2.0当量)在DCM(300mL)中的溶液中逐滴添加Tf_2O(57.0g,193mmol,2.0当量)。然后使混合物温热至10-15℃,并搅拌1小时。将反应物用水(500mL)淬灭,并用DCM(500mLx2)提取。将合并的有机层用水(500mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。残余物通过CombiFlash(10%在PE中的EtOAc)纯化,得到3-((((三氟甲基)磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-乙酯(22-3)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm7.30-7.45(5H,m),5.05-5.25(2H,s),4.45-4.75(2H,m),4.05-4.25(2H,m),3.60-3.85(2H,m),3.20-3.40(3H,m),1.95-2.10(1H,m),1.75-1.90(1H,m),1.60-1.75(2H,m),1.15-1.30(3H,m)。

[0358] 在0℃下向化合物环丙醇(3.20g,55.1mmol,1.0当量)在THF(100mL)中的溶液中添加NaH(60%在矿物油中,2.70g,66.1mmol,1.2当量)。在10-15℃下搅拌30分钟后,在0℃下添加3-((((三氟甲基)磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-乙酯(22-3)(27.0g,60.6mmol,1.1当量)在THF(100mL)中的溶液。将所得混合物在10-15℃下搅拌3小时。将反应物用水(500mL)淬灭,并用EtOAc(500mLx2)提取。将合并的有机层用水(500mLx3)洗涤,经无

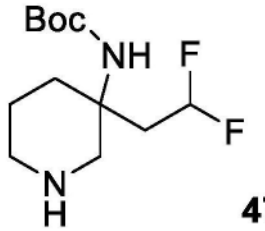
水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。残余物通过CombiFlash(20％在PE中的EtOAc)纯化,得到3-(环丙氧基甲基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-乙酯(22-4)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.25-7.45(5H,m),5.05-5.25(2H,s),4.05-4.20(2H,m),3.86(1H,d,J＝13.2Hz),3.30-3.60(5H,m),3.10-3.25(1H,m),1.90-2.05(1H,m),1.50-1.70(3H,m),1.95(3H,t,J＝6.8Hz),0.30-0.55(4H,m)。

[0359] 将3-(环丙氧基甲基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-乙酯(22-4)(10.0g,27.6mmol,1.0当量)和$LiOH.H_2O$(11.6g,276mmol,10.0当量)在MeOH/THF/H_2O(120mL,v/v/v＝1/1/1)中的混合物在20℃下搅拌16小时。然后真空浓缩混合物以去除THF和MeOH。将残余物用水(300mL)稀释并用EtOAc(200mL)提取。用1N HCl将水层的pH调节到5,然后用EtOAc(300mLx3)提取水层。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到1-((苄氧基)羰基)-3-(环丙氧基甲基)哌啶-3-甲酸(22-5)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.25-7.45(5H,m),5.14(2H,s),3.79(1H,d,J＝13.6Hz),3.15-3.65(6H,m),1.90-2.00(1H,m),1.50-1.80(3H,m),0.30-0.60(4H,m)。

[0360] 将1-((苄氧基)羰基)-3-(环丙氧基甲基)哌啶-3-甲酸(22-5)(6.00g,18mmol,1.0当量)、DPPA(5.50g,19.8mmol,1.1当量)和Et_3N(3.60g,36mmol,2.0当量)在甲苯(100mL)中的溶液在80℃、N_2下搅拌2小时。然后真空浓缩反应物。将残余物溶解于THF(100mL)中。然后添加KOH(3.03g,54mmol,3.0当量)和水(10mL)。将混合物在15-20℃下搅拌4小时。然后添加Boc_2O(5.90g,27mmol,1.5当量)和K_2CO_3(10.0g,72mmol,4.0当量)。将所得混合物在15-20℃下搅拌16小时。将混合物用EtOAc(200mLx3)提取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。残余物通过CombiFlash(15％在PE中的EtOAc)纯化,得到3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(环丙氧基甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(22-6)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.25-7.45(5H,m),5.05-5.25(2H,m),4.40-4.80(1H,brs),3.50-4.05(4H,m),3.00-3.35(3H,m),2.15-2.55(1H,m),1.60-1.75(1H,m),1.35-1.55(11H,m),0.30-0.60(4H,m)。

[0361] 将3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(环丙氧基甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(22-6)(4.90g,12.1mmol)和Pd/C(500mg,10％湿)在MeOH(100mL)中的混合物在H_2气球、15-20℃下搅拌1小时。然后滤出Pd/C,并真空浓缩滤液,得到(3-(环丙氧基甲基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体22-7)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.82(1H,brs),3.80(1H,d,J＝10.0Hz),3.53(1H,d,J＝9.6Hz),3.20-3.30(1H,m),3.01(1H,d,J＝12.4Hz),2.85-2.95(1H,m),2.55-2.65(2H,m),2.05-2.20(1H,brs),1.30-1.70(13H,m),0.35-0.60(4H,m)。

[0362] 中间体47-6:(3-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0363] 

47-6

[0364] 在-78℃下在30分钟内,向哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(5g,18.03mmol)在THF(70mL)中的溶液中逐滴添加1M在THF中的LHMDS(19.83mL,19.83mmol)。将混合物在-78℃下再搅拌30分钟。然后添加1,1-二氟-2-碘乙烷(6.92g,36.1mmol)。将混合物在-78℃下再搅拌2小时。然后使温度缓慢升至室温,并使混合物在室温下搅拌过夜。反应物通过添加水

(10mL)淬灭。减压去除大多数THF。将残余物用乙酸乙酯(30mL*2)提取,将合并的有机相用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:5%至20%在已烷中的EtOAc,在40分钟内)纯化,得到3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(47-1)。LC-MS:$[M+H]^+$=341.9。

[0365] 向3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(47-1)(6g,17.58mmol)在甲醇(50mL)中的溶液中添加在水(30mL)中的氢氧化锂(4.21g,176mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜并去除溶剂。将残余物用水(20mL)稀释,然后将混合物用乙酸乙酯(5mL)洗涤,并将水层用HCl酸化至PH=3。然后将混合物用DCM(20mL*3)提取。将合并的有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到粗1-((苄氧基)羰基)-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-甲酸(47-2)。LC-MS:$[M+H]^+$=328.1。

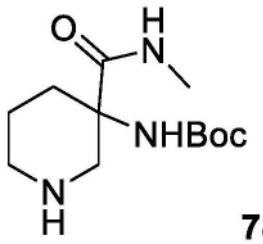
[0366] 向1-((苄氧基)羰基)-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-甲酸(47-2)(5g,15.28mmol)在甲苯(70mL)中的溶液中添加TEA(4.26mL,30.6mmol)和DPPA(3.70mL,16.80mmol)。在100℃、氮气保护下搅拌混合物2小时。将混合物用乙酸乙酯(60mL)稀释,用水(20mL)、盐水(60mL)洗涤。有机相经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到粗3-(2,2-二氟乙基)-3-异氰酸根合哌啶-1-甲酸苄酯(47-3)。LC-MS:$[M+H]^+$=325.1。

[0367] 向3-(2,2-二氟乙基)-3-异氰酸根合哌啶-1-甲酸苄酯(47-3)(5.7g,12.30mmol)在1,4-二噁烷(25mL)中的溶液中添加6M HCl(25mL,150mmol)。将混合物在45℃下搅拌30小时。将混合物冷却至室温并用20ml水稀释。然后用乙酸乙酯(5mL)洗涤。将水相用氢氧化钠碱化以将pH值调节到9。然后用DCM(30mL*3)提取混合物。将有机层合并,并经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到粗3-氨基-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(47-4)。LC-MS:[M+H]+=299.2。

[0368] 在室温、N_2气氛下向3-氨基-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(中间体47-4)(4g,13.41mmol)在DCM(50mL)中的溶液中添加Boc酸酐(4.67mL,20.11mmol)和DIPEA(7.03mL,40.2mmol)。将混合物在40℃下搅拌20小时。将混合物冷却至室温,并用DCM(30mL)稀释,用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:5%至20%在已烷中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(47-5)。LC-MS:$[M+H]^+$=399.0。

[0369] 向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(47-5)(4g,10.04mmol)在甲醇(50mL)中的溶液中添加在湿碳上的10%$Pd(OH)_2$(1.410g,0.502mmol),将混合物在室温、氢气球下搅拌3小时。将反应混合物过滤并浓缩,得到粗(3-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体47-6)。LC-MS:$[M+H]^+$=265.0。

[0370] 中间体78-5:3-(甲基氨基甲酰基)哌啶-3-基氨基甲酸甲基叔丁酯

[0371] 

78-5

[0372] 向$(NH_4)_2CO_3$(2.13g,22mmol)在H_2O(8mL)中的溶液中添加另一1-苄基哌啶-3-酮(500mg,2mmol)在EtOH(8mL)中的溶液。然后在室温下向混合物中逐滴添加三甲基甲硅烷基氰化物(TMSCN)(0.74mL,5.5mmol)。将所得混合物在70℃下搅拌16小时。真空去除EtOH。将所得混合物用EtOAc(20mL*3)提取。将有机层用H_2O(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将获得的残余物从EtOAc:PE(1:5)中重结晶,得到7-苄基-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(78-1)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.46-7.17(m,5H),3.54(dd,J=29.8,13.2Hz,2H),2.90(d,J=10.8Hz,1H),2.69(d,J=11.2Hz,1H),2.32(d,J=11.2Hz,1H),2.08(t,J=10.6Hz,1H),1.88-1.59(m,4H)。LC-MS(UV 214):$(M+H)^+$=260.1

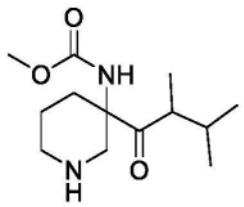
[0373] 将7-苄基-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(78-1)(1g,3.86mmol)在10M的2.0M KOH水溶液中的混合物在120℃下加热16小时。将混合物冷却至室温。将浓HCl溶液(12.0M在H_2O中)添加到混合物中,以调节pH=4~5。真空去除H_2O。将残余物用MeOH:DCM溶液(10%,30mL)洗涤并过滤。将滤液经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗3-氨基-1-苄基哌啶-3-甲酸(78-2)。LC-MS$[M+H]^+$=235.3。

[0374] 将3-氨基-1-苄基哌啶-3-甲酸(78-2)(5.7g,24.33mmol)、K_2CO_3(13.45g,97.31mmol)、Boc_2O(8.2mL,36.49mmol)、THF(100mL)和H_2O(100mL)的混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用EtOAc提取,将合并的有机相用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,得到残余物。残余物通过combi-flash(硅胶,$KMnO_4$,$NH_3.H_2O$:MeOH:DCM,20:100:1000)纯化,得到1-苄基-3-(叔丁氧基羰基氨基)哌啶-3-甲酸(78-3)。LC-MS:$[M+H]^+$=335.3。

[0375] 向1-苄基-3-(叔丁氧基羰基氨基)哌啶-3-甲酸(78-3)(670mg,2.00mmol)、HATU(1.5g,4.00mmol)和DIPEA(778mg,6.00mmol)在DCM(20mL)中的溶液中添加CH_3NH_2(35%在MeOH中,2mL)。将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc提取,将合并的有机相用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,得到残余物。残余物通过快速色谱法(洗脱梯度:10%至50%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到1-苄基-3-(甲基氨基甲酰基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(78-4)。LC-MS:$[M+H]^+$=348.3。

[0376] 向1-苄基-3-(甲基氨基甲酰基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(78-4)(290mg,0.836mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中添加$Pd(OH)_2$(87mg)。将所得混合物在室温、H_2气氛下搅拌4小时。将混合物过滤并将滤液浓缩,得到粗3-(甲基氨基甲酰基)哌啶-3-基氨基甲酸甲基叔丁酯(中间体78-5)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.87(s,1H),7.29(s,1H),3.62-3.59(m,1H),3.04-2.87(m,3H),2.61-2.60(m,3H),1.83-1.76(m,3H),1.53-1.51(m,1H),1.38(s,9H),1.27-1.25(m,1H)。LC-MS(UV214):$[M+H]^+$=258.4。

[0377] 中间体89-6:(3-(2,3-二甲基丁酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯

[0378] 

89-6

[0379] 在-78℃、氮气下向3-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(10g,47.6mmol,1.0当量)在无水THF(100mL)中的溶液中逐滴添加1M LiHMDS(71.4mL,71.4mmol,1.5当量)。将混合物在-78℃下搅拌40分钟。然后在-78℃下一次性添加3-甲基丁醛(6.1g,71.4mmol,1.5当量)。然后

将混合物在室温下搅拌4小时。将混合物用水(200mL)淬灭,用EA(100mL*2)提取,用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残余物通过快速色谱法(PE/EA=92/8至90/10至70/30)纯化,得到3-氰基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(89-1)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 4.57(d,J=13.6Hz,0.5H),4.24-3.93(m,1.5H),3.56(dd,J=1.6,10.8Hz,0.5H),3.52-3.42(m,0.5H),3.09-2.56(m,2H),2.22-2.09(m,0.5H),2.01-1.82(m,1.5H),1.78-1.53(m,4H),1.48(s,9H),1.41-1.29(m,1H),0.99(dd,J=1.6,6.8Hz,3H),0.95-0.89(m,3H)。LC-MS:$[M+H]^+$=297.2

[0380] 向3-氰基-3-(1-羟基-3-甲基丁基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(89-1)(5.5g,18.5mmol,1.0当量)在CH_2Cl_2(100mL)中的溶液中添加DMP(11.8g,27.8mmol,1.5当量)。将混合物在室温下搅拌30分钟。将混合物用H_2O(100mL)稀释并用CH_2Cl_2(100mL*2)提取。将有机层用盐水(200mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过combi-flash(PE/EA=80/20)纯化,得到3-氰基-3-(3-甲基丁酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(89-2)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.59-3.90(m,2H),3.22-2.92(m,1H),2.87-2.58(m,3H),2.29-2.03(m,2H),1.98-1.69(m,3H),1.50(s,9H),1.03-0.89(m,6H)。LC-MS:$[M+H]^+$=295.1。

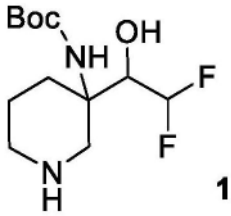
[0381] 在-78℃、N_2下向3-氰基-3-(3-甲基丁酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(89-2)(3.3g,11.2mmol,1.0当量)在THF(40mL)中的溶液中逐滴添加LiHMDS(12.3mL,12.3mmol,1.1当量,1M在THF中)。将混合物-78℃下搅拌20分钟。然后将MeI(1.8g,12.3mmol,1.1当量)添加到混合物中。将混合物在室温下再搅拌4小时。将反应物用H_2O(40mL)淬灭并用EtOAc(40mL*2)提取。将有机层合并,且用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过combi-flash(5%在已烷中的EtOAc)纯化,得到3-氰基-3-(2,3-二甲基丁酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(89-3)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 4.50-4.02(m,2H),3.23-2.64(m,3H),2.27-1.72(m,5H),1.49(s,9H),1.16-1.06(m,3H),1.01-0.88(m,6H)。LC-MS:$[M+H]^+$=310.2。

[0382] 向3-氰基-3-(2,3-二甲基丁酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(89-3)(3.3g,11mmol,1.0当量)在MeOH(40mL)中的混合物中添加NaOH(21mL,21mmol,1M/L)和H_2O_2(17mL,30%水溶液)。将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用饱和Na_2SO_3水溶液(100mL)淬灭,用EtOAc(100mL*2)提取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(15%-30%在PE中的EtOAc)纯化,得到3-氨基甲酰基-3-(2,3-二甲基丁酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(89-4)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.15(brs,1H),5.35(brs,1H),4.78-2.28(m,5H),1.94-1.57(m,5H),1.47(s,9H),1.00(dd,J=7.2,20.0Hz,3H),0.90-0.80(m,6H)。LC-MS:$[M+H]^+$=327.0。

[0383] 向3-氨基甲酰基-3-(2,3-二甲基丁酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(89-4)(1.37g,4.2mmol,1.0当量)在MeOH(30mL)中的溶液中添加$PhI(OAc)_2$(1.6g,5.04mmol,1.2当量)和KOH(589mg,10.5mmol,2.5当量)。将混合物在0℃下搅拌15分钟。将混合物在室温下再搅拌2小时。将混合物用H_2O(40mL)稀释,用EtOAc(40mL*2)提取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(20%在PE中的EtOAc)纯化,得到3-(2,3-二甲基丁酰基)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(89-5)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ4.74-4.42(m,1H),4.14-3.91(m,1H),3.80-3.48(m,3H),3.29-3.12(m,1H),2.96-2.64(m,2H),1.98-1.50(m,5H),1.43(s,9H),1.01-0.85(m,9H)。LC-MS:$[M+H]^+$=357.1。

[0384] 在室温下向3-(2,3-二甲基丁酰基)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(89-5)(500mg,1.40mmol,1.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(10mL)。将混合物在室温下搅拌30分钟。将混合物真空浓缩并用H_2O(15mL)洗涤,通过$NH_3 \cdot H_2O$碱化至pH=11,用$CHCl_3$/i-PrOH(3:1,20mL*3)提取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水$Na_2SO_{4干燥}$,过滤并浓缩,得到(3-(2,3-二甲基丁酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯(中间体89-6)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 3.63(s,3H),3.27-3.20(m,1H),3.07-2.95(m,1H),2.92-2.81(m,2H),2.66-2.55(m,1H),2.10-2.00(m,1H),1.94-1.76(m,2H),1.72-1.57(m,1H),1.54-1.44(m,1H),1.00-0.95(m,3H),0.91-0.74(m,6H)。LC-MS:$[M+H]^+$=257.1。

[0385] 中间体113-5:(3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0386] 

113-5

[0387] 在室温、N_2气氛下向3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-乙酯(5.0g,12.30mmol)在THF(80mL)和甲醇(80mL)中的溶液中添加氯化锂(10.43g,246mmol)和四氢硼酸钠(9.31g,246mmol),将反应混合物在室温、N_2气氛下搅拌18小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc(50mL*3)提取,将合并的有机相用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:10%至50%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(羟甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(113-1)。LC-MS:$[M+H]^+$=365.2。

[0388] 在0℃、N_2气氛下向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(羟甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(113-1)(6.2g,17.01mmol)在DCM(50mL)中的溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(14.43g,34.0mmol),将反应混合物在室温、N_2气氛下搅拌2小时。将反应混合物用30ml饱和NaHCO3水溶液稀释,用DCM(40mL*3)提取,将合并的有机相用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:10%至40%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸苄酯(113-2)。LC-MS:$[M+H]^+$=362.1。

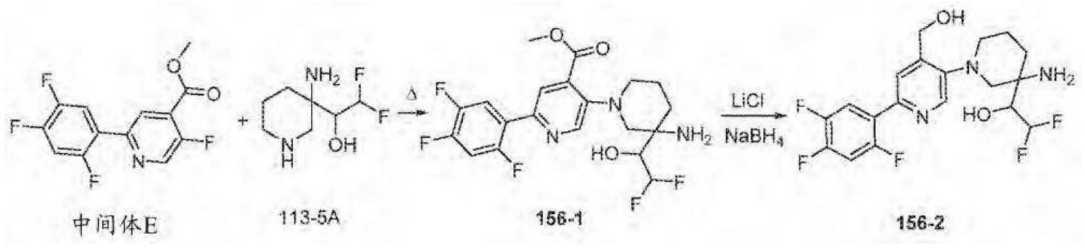
[0389] 在-78℃、N_2气氛下向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸苄酯(113-2)(3g,8.28mmol)和(二氟(苯基磺酰基)甲基)三甲基硅烷(4.38g,16.56mmol)在无水THF(50mL)中的溶液中逐滴添加TBAT(0.447g,0.828mmol)在15mL无水THF中的溶液。在添加后,将反应混合物缓慢升温至室温并在室温、N_2气氛下搅拌18小时。然后添加TBAF(10.76mL,10.76mmol),并将反应混合物在室温下再搅拌30分钟。将反应混合物用饱和NaCl溶液稀释,用EtOAc(50mL*3)提取,将合并的有机相用水(40mL)、盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:10%至50%在已烷中的EtOAc,在40分钟内)纯化,得到3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟基-2-(苯基磺酰基)乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(113-3)。LC-MS:$[M+H]^+$=555.2。

[0390] 向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟基-2-(苯基磺酰基)乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(113-3)(2.4g,4.33mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加40mLHOAc/NaOAc(1:1)

缓冲溶液(4mol/L)。分批添加镁屑(magnesium turning)(1.578g,64.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。将反应物用水淬灭并用EtOAc(30mL*3)提取。将合并的有机层用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物。残余物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至40%在PE中的EtOAc,在40分钟内)纯化,得到3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(113-4)。LC-MS:$[M+H]^+$=415.2。

[0391] 在室温下向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(113-4)(1.0g,2.413mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中添加$Pd(OH)_2$(0.068g,0.483mmol),将反应混合物在室温、H_2气氛下搅拌0.5小时。将反应混合物过滤并浓缩,得到(3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体113-5)。LC-MS:[M+H]+=281。

[0392] 中间体156-2:1-(3-氨基-1-(4-(羟甲基)-6-(2,4,5-三氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇

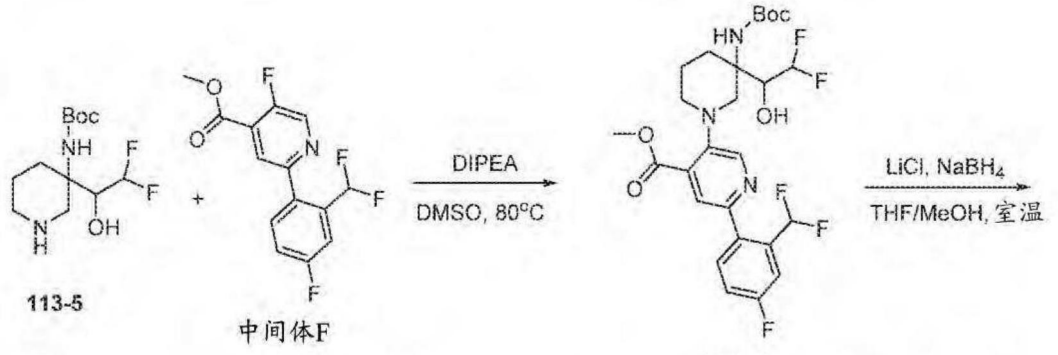
[0393] 

[0394] 向5-氟-2-(2,4,5-三氟苯基)异烟酸甲酯(中间体E)(2.5g,8.77mmol)和1-(3-氨基哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇(中间体113-5A)(3.58g,8.77mmol)在DMSO(40ml)中的混合物中添加DIPEA(40mL,229mmol)。将混合物加热至100,历时3小时。将混合物冷却至室温,并且用EtOAc(50mL)和H_2O(50ml)处理。分离各层并且用EtOAc(50ml*3)提取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液。将残余物纯化,用在正己烷中的EtOAc(0至50%)洗脱,得到5-(3-氨基-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(2,4,5-三氟苯基)异烟酸甲酯(中间体156-1)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.52(s,1H),8.09-7.98(m,1H),7.92(ddd,J=11.3,9.1,7.2Hz,1H),7.04(td,J=10.2,6.4Hz,1H),5.92(td,J=55.2,3.5Hz,1H),3.98(s,3H),3.65(td,J=12.9,3.5Hz,1H),3.36-3.21(m,2H),3.11(d,J=11.8Hz,1H),2.99(ddd,J=12.2,10.2,3.2Hz,1H),2.02(tdd,J=15.2,9.7,4.6Hz,1H),1.88-1.65(m,3H)。LC-MS:$[M+H]^+$=446.1。

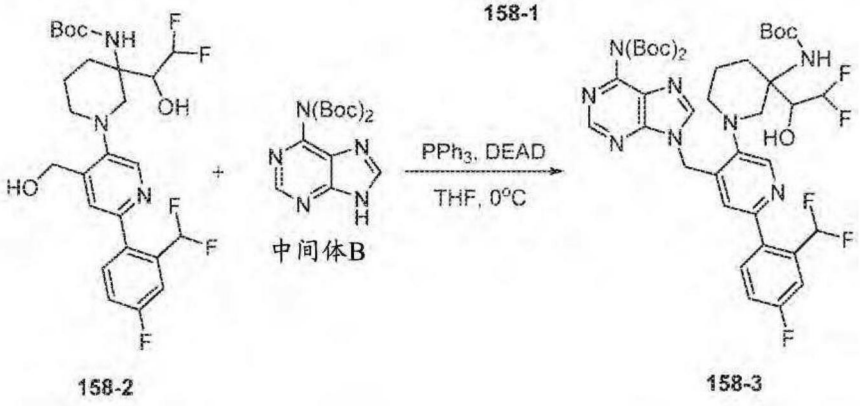
[0395] 在0℃下向5-(3-氨基-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(2,4,5-三氟苯基)异烟酸甲酯(中间体156-1)(3.2g,7.18mmol)和LiCl(6.09g,144mmol)在MeOH(100ml)和THF(100ml)中的混合物中添加NaBH4(5.44g,144mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时。LC-MS表明大部分sm被消耗。将混合物用H_2O(50ml)淬灭并用EtOAc(50ml*4)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液。将滤液浓缩并纯化,用在DCM中的MeOH(0至10%)洗脱,得到1-(3-氨基-1-(4-(羟甲基)-6-(2,4,5-三氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇(中间体156-2)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.47(s,1H),7.89(ddd,J=11.2,9.1,7.2Hz,1H),7.81(d,J=2.0Hz,1H),7.04(td,J=10.2,6.5Hz,1H),5.92(td,J=55.2,3.6Hz,1H),5.12-4.62(m,2H),3.68(td,J=12.5,3.6Hz,1H),3.09(dd,J=25.6,10.6Hz,3H),2.97-2.89(m,1H),2.09-1.72(m,4H)。LC-MS:$[M+H]^+$=418.2,419.1。

[0396] 中间体158-3:(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨

基甲酸叔丁酯



[0397]



[0398] 在室温下向(3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体113-5)(1.828g,4.48mmol)和2-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5-氟异烟酸甲酯(中间体F)(1.34g,4.48mmol)在DMSO(15mL)中的溶液中添加DIPEA(15.64mL,90mmol),将反应混合物在80℃、N_2气氛下搅拌8小时。将反应混合物用水(40mL)稀释,用EtOAc(30mL*3)提取。将合并的有机层用水(20mL*3)、盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物。残余物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至10%在DCM中的MeOH,在40分钟内)纯化,得到5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)异烟酸甲酯(中间体158-1)。LC-MS:$[M+H]^+$=460.1。

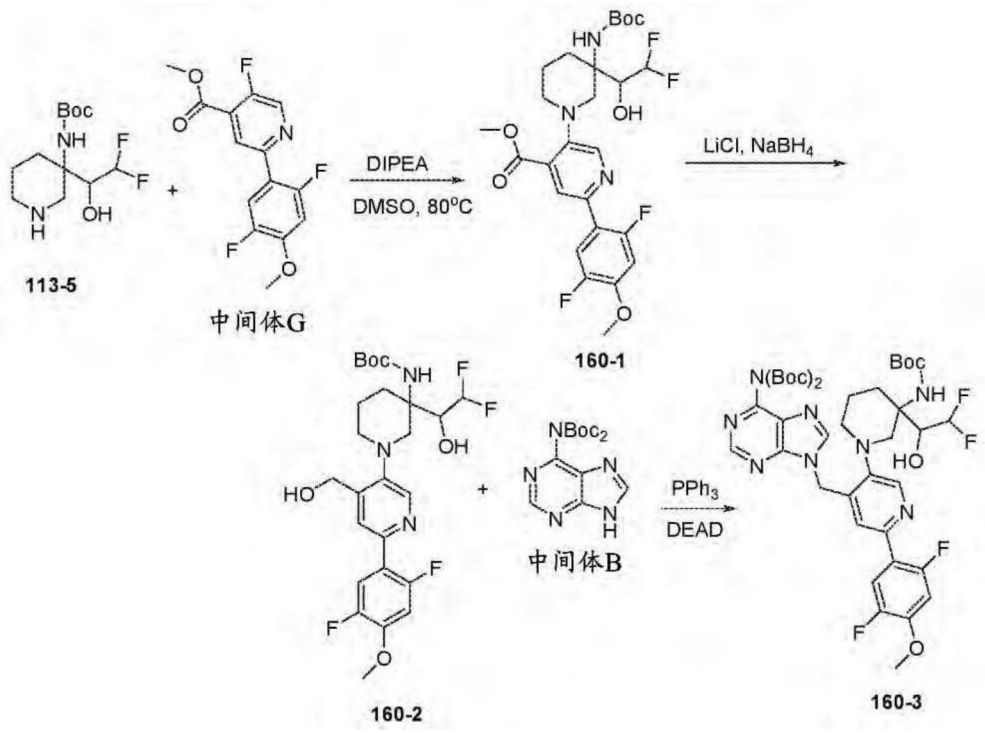
[0399] 向5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)异烟酸甲酯(中间体158-1)(1.5g,3.27mmol)在THF(30mL)和MeOH(30mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(2.471g,65.3mmol)和LiCl(2.77g,65.3mmol)。将反应混合物在20℃、N_2气氛下搅拌2小时。将反应混合物用30ml水稀释,用EtOAc(20mL*3)提取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至10%在DCM中的MeOH,在30分钟内)纯化,得到(3-(2,2-二氟-1-羟乙基)-1-(6-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体158-2)。LC-MS:$[M+H]^+$=432。

[0400] 向(3-(2,2-二氟-1-羟乙基)-1-(6-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体158-2)(500mg,1.159mmol)、中间体B(389mg,1.159mmol)和PPh3(912mg,3.48mmol)在THF(50mL)中的溶液中添加DEAD(0.550mL,3.48mmol),将反应混合物在0℃、N_2气氛下搅拌30分钟。将反应混合物用20ml水稀释,用EtOAc(20mL*3)提取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,浓缩,得到粗产物。粗

产物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至10%在DCM中的MeOH,在30分钟内)纯化,得到(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体158-3)。LC-MS:$[M+H]^+$=749。

[0401] 中间体160-3:(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯

[0402]



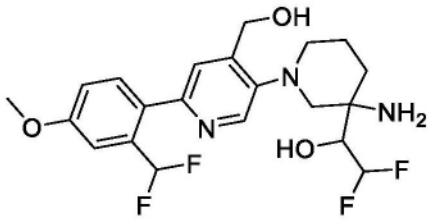
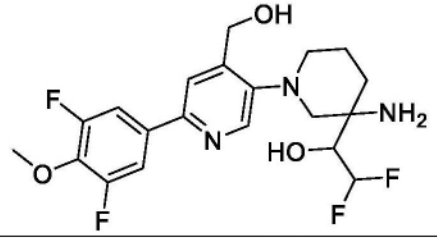
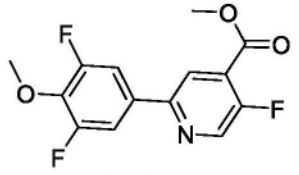
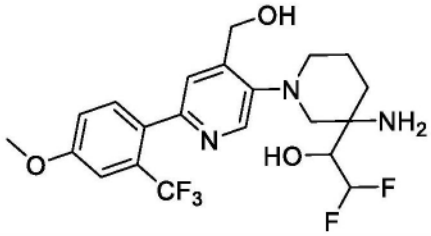
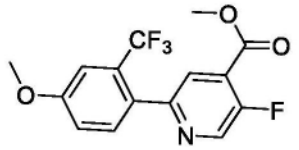
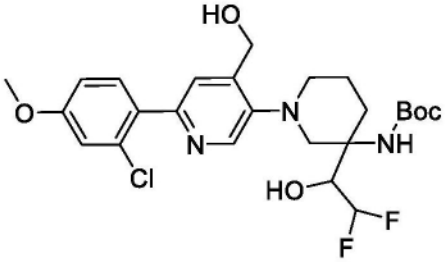
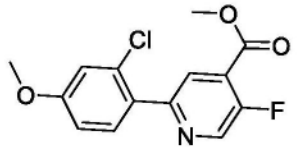
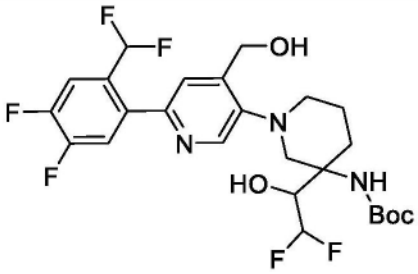
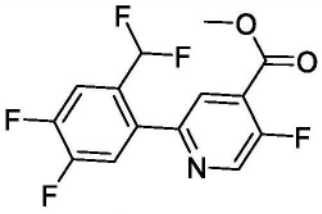
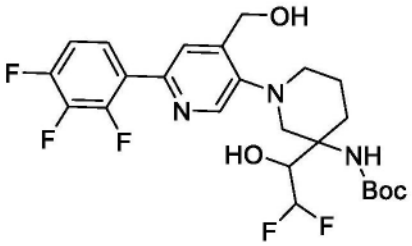
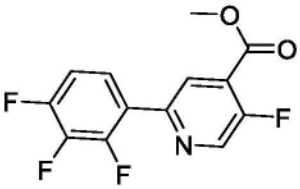
[0403] 在N_2气氛下向2-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)-5-氟异烟酸甲酯(中间体G)(2.0g,6.73mmol)和(3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体113-5)(2.263g,8.07mmol)在DMSO(10mL)中的溶液中添加DIPEA(23.50mL,135mmol),且将反应混合物在120℃下搅拌6小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc提取,将合并的有机相用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:10%至50%在正己烷中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)异烟酸甲酯(中间体160-1)。LC-MS:[M+H]+=558.1。

[0404] 在0℃下向5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)异烟酸甲酯(中间体160-1)(1.9g,3.41mmol)在THF(30mL)和甲醇(30mL)中的溶液中添加LiCl(0.068g,3.41mmol)和NaBH4(0.068g,3.41mmol)。将反应混合物在室温、N_2下搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc提取,将合并的有机相用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:10%至60%在正己烷中的EtOAc,在40分钟内)纯化,得到(3-(2,2-二氟-1-羟乙基)-1-(6-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体160-2)。LC-MS:$[M+H]^+$=530.2。

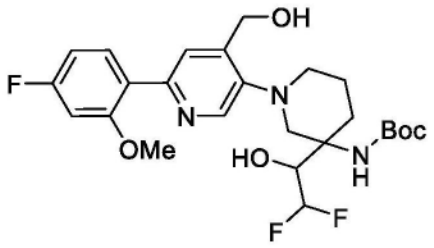
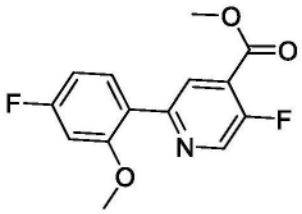
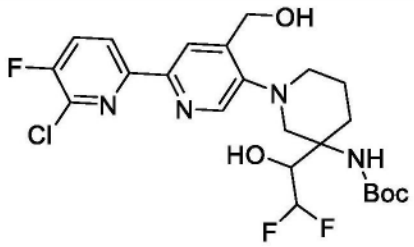
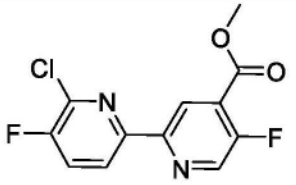
[0405] 在0℃、N_2气氛下向(3-(2,2-二氟-1-羟乙基)-1-(6-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体160-2)(1.2g,2.3mmol)、中间体B(0.76g,2.3mmol)和PPh_3(1.783g,6.80mmol)在THF(20mL)中的溶液中逐滴添加DEAD(1.1mL,6.8mmol),将反应混合物在0℃、N_2气氛下搅拌0.5小时。将反应混合物用水淬灭并且用EtOAc提取,将合并的有机相用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:10%至50%在正己烷中的EtOAc,在50分钟内)纯化,得到(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体160-3)。LC-MS:[M+H]+=847.3。

[0406] 下列中间体按照类似于(3-(2,2-二氟-1-羟乙基)-1-(6-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体160-2)的制备的程序,使对应的氟异烟酸酯与1-(3-氨基哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇(中间体113-5A)(中间体编号162-2、164-2和166-2)或(3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体113-5)(中间体编号168-2、170-2、172-2)反应来制备。

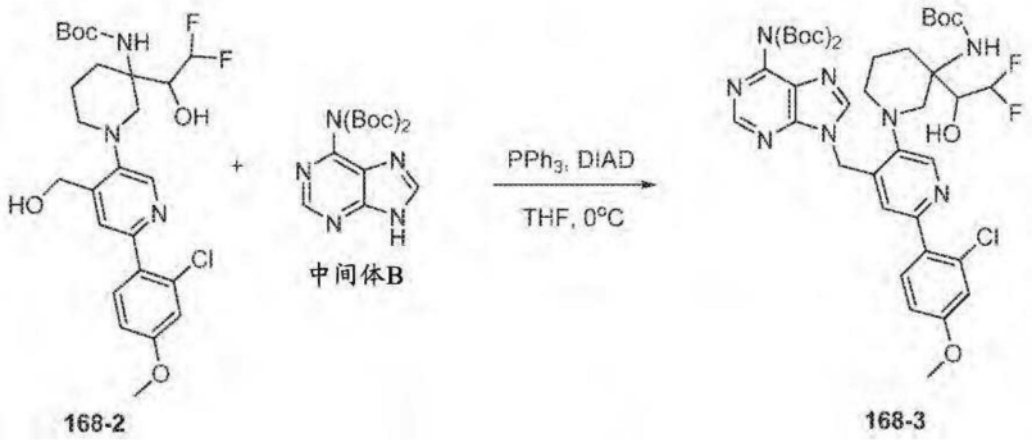
[0407]

中间体编号			LC-MS
162-2		 (中间体 H)	[M+H]+ = 444.2, 445.2
164-2		 (中间体 I)	$[M+H]^+$ = 430.1
166-2		 (中间体 J)	$[M+H]^+$ = 462.1
168-2		 (中间体 K)	$[M+H]^+$ =528.2
170-2		 (中间体 L)	$[M+H]^+$ = 550.2
172-2		 (中间体 M)	$[M+H]^+$ = 518.2

[0408]

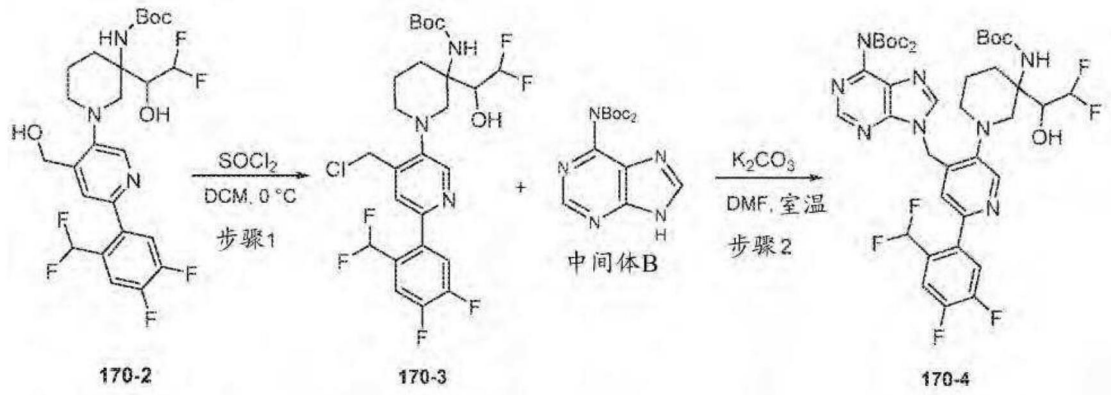
174-2		 (中间体N)	$[M+H]^+$ = 512.0
175-2		 (中间体O)	$[M+H]^+$ = 517.1

[0409] 中间体168-3:(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(2-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯

[0410] 

[0411] 在0℃、N_2气氛下,在20分钟内向(1-(6-(2-氯-4-甲氧基苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体168-2)(0.5g,0.947mmol,1.0当量)、中间体B(0.318g,0.947mmol,1.1当量)和n-PPh3(0.745g,2.84mmol,3当量)在THF(20mL)中的溶液中逐滴添加DIAD(0.552mL,2.84mmol,3当量),在添加后,将反应混合物在室温、N_2气氛下搅拌1小时。将反应混合物用20ml水稀释,用EtOAc(20mL*3)提取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:20%至70%在正己烷中的EtOAc,在50分钟内)纯化,得到(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(2-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体168-3)。LC-MS:$[M+H]^+$=845.4。

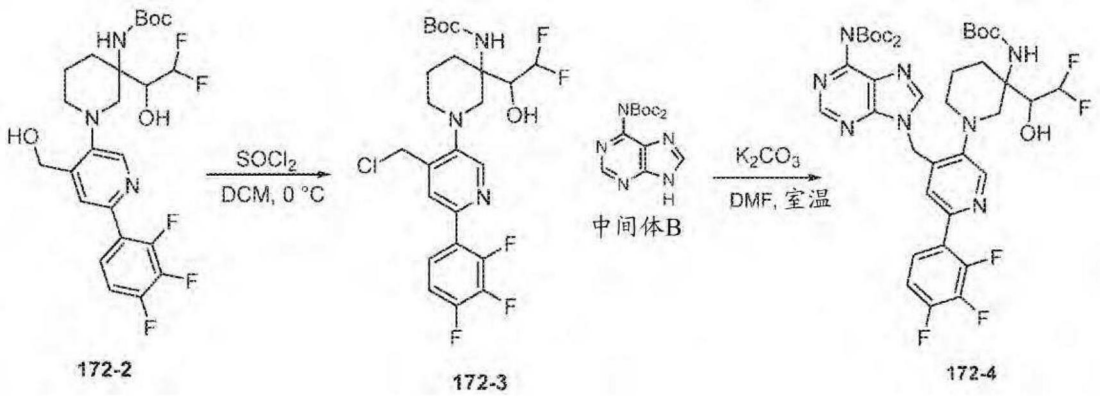
[0412] 中间体170-4:(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯

[0413] 

[0414] 步骤1.在0℃下向(3-(2,2-二氟-1-羟乙基)-1-(6-(2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体170-2)(0.22g,0.40mmol,1.0当量)在无水DCM(5mL)中的溶液中逐滴添加亚硫酰氯(0.146mL,2.02mmol)。将反应混合物用饱和K_2CO_3溶液稀释,用DCM提取,用水(10mL)、盐水(10mL×2)洗涤且经Na_2SO_4干燥,减压浓缩,得到(1-(4-(氯甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)吡啶-3-基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体170-3)。LC-MS:$[M+H]^+$=568.1。

[0415] 步骤2.将(1-(4-(氯甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)吡啶-3-基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体170-3)(0.24g,0.42mmol,1.0当量)、中间体B(0.14g,0.42mmol)和K_2CO_3(0.175g,1.27mmol,3.0当量)在无水DMF(5mL)中的悬浮液在室温下搅拌16小时并用水淬灭。将混合物用乙酸乙酯(10mL×3)提取。将合并的有机层用水(10mL*3)、盐水(10mL)洗涤,并经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:10%至70%在正己烷中的EtOAc,50分钟)纯化,得到(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体170-4)。LC-MS:$[M+H]^+$=867.3。

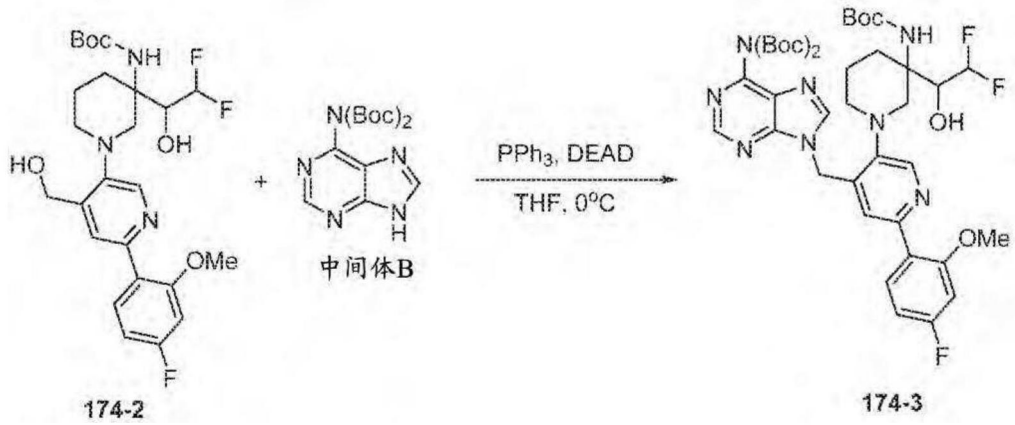
[0416] 中间体172-4:(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(2,3,4-三氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯

[0417] 

[0418] (叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(2,3,4-三氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体172-4)按照中间体170-4中所述的类似程序由(3-(2,2-二氟-1-羟乙基)-1-(4-(羟甲基)-6-(2,3,4-三氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体172-2)获得。LC-MS:

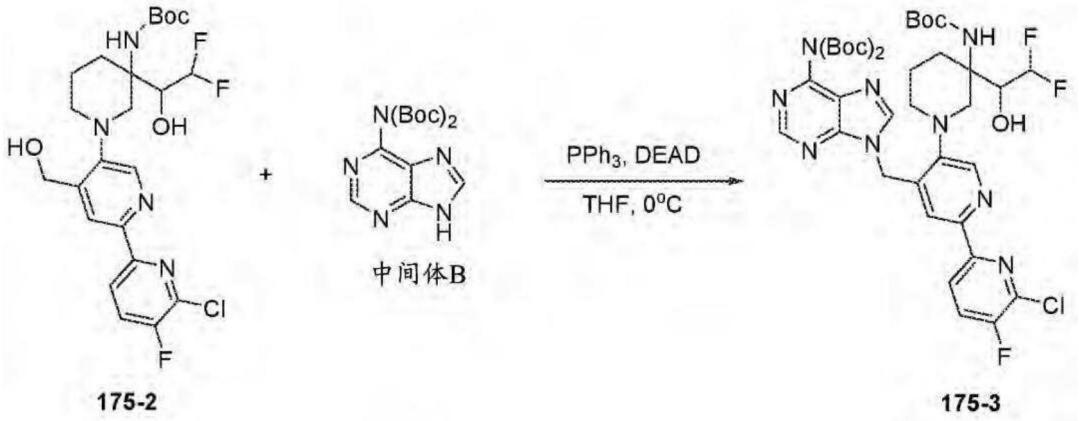
$[M+H]^+$=835.2。

[0419] 中间体174-3:(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯

[0420] 

[0421] 在0℃下向(3-(2,2-二氟-1-羟乙基)-1-(6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体174-2)(310mg,0.61mmol)、中间体B(203mg,0.61mmol)和PPh_3(477mg,1.82mmol)在THF(10mL)中的溶液中逐滴添加DEAD(0.288mL,1.82mmol),在添加后,将反应混合物在室温、N_2气氛下搅拌0.5小时。将反应混合物用20ml水稀释,用EtOAc(20mL*3)提取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:10%至70%在PE中的EtOAc,在50分钟内)纯化,得到(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体174-3)。LC-MS:[M+H]+=829.2。

[0422] 中间体175-3:(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-6′-氯-5′-氟-[2,2′-联吡啶]-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯

[0423] 

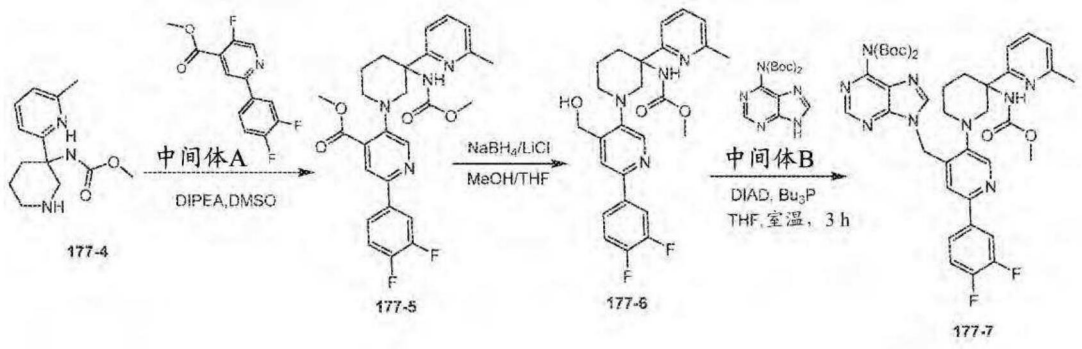
[0424] (叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-6′-氯-5′-氟-[2,2′-联吡啶]-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体175-3)按照类似于中间体174-3的程序获得。LC-MS:$[M+H]^+$=834.1。

[0425] 中间体177-4:(3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯盐酸盐

[0426] 中间体177-5:2-(3,4-二氟苯基)-5-(3-((甲氧基羰基)氨基)-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-基)异烟酸甲酯

[0427] 中间体177-6:(1-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯

[0428] 中间体177-7:(叔丁氧基羰基)(9-((2-(3,4-二氟苯基)-5-(3-((甲氧基羰基)氨基)-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯

[0429] 

[0430] 在-70℃、N_2气氛下向3-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.00g,14.3mmol,1.0当量)和2-氟-6-甲基吡啶(1.66g,14.9mmol,1.05当量)在THF(30mL)中的溶液中逐滴添加KHMDS(17mL,17mmol,1.2当量,1M,在THF中)。使所得混合物温热至25℃并搅拌12小时。将反应物用水(50mL)淬灭,并用EtOAc(30mLx3)提取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过combi flash(20%在PE中的EtOAc)纯化,得到3-氰基-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(177-1)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.64(t,J=7.6Hz,1H),7.48(d,J=7.6Hz,1H),7.12(d,J=8.0Hz,1H),4.61-4.14(m,2H),3.54-3.21(m,1H),2.94-2.73(m,1H),2.55(s,3H),2.40-2.24(m,1H),2.23-2.12(m,1H),2.06-1.92(m,1H),1.84-1.75(m,1H),1.51(s,9H)。LC-MS:$[M+H]^+$=302.0。

[0431] 向3-氰基-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(177-1)(2.70g,8.97mmol,1.0当量)在MeOH(30mL)中的溶液中添加NaOH(10mL,1M)和H_2O_2(5mL,30%)。将反应混合物在25℃下搅拌12小时,用饱和Na_2SO_3(100mL)淬灭并在25℃下搅拌1小时。将所得混合物真空浓缩以去除MeOH。将水相用EtOAc(1000mLx3)提取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶(PE/EtOAc 5/1至1/1)纯化,得到3-氨基甲酰基-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(177-2)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.54(t,J=7.6Hz,1H),7.34(d,J=7.6Hz,1H),7.03(d,J=7.6Hz,1H),5.48(brs,1H),4.67-4.24(m,1H),3.91-3.43(m,2H),3.21-2.95(m,1H),2.72-2.55(m,1H),2.53(s,3H),2.32-2.02(m,1H),1.68-1.54(m,2H),1.48(s,9H)。LC-MS:$[M+H]^+$=320.1。

[0432] 在0℃下向3-氨基甲酰基-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(177-2)(2.40g,7.51mmol,1.0当量)和KOH(1.05g,18.8mmol,2.5当量)在MeOH(30mL)中的溶液中添加$PhI(OAc)_2$(2.42g,7.51mmol,1.0当量)。将所得混合物在25℃下搅拌16小时。真空浓缩反应物。残余物通过硅胶柱(PE/EtOAc 10/1至3/1)纯化,得到3-((甲氧基羰基)氨基)-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(177-3)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm7.55(t,J=8.0Hz,1H),7.26(d,J=8.0Hz,1H),7.01(d,J=7.6Hz,1H),4.31-3.98(m,2H),3.62(s,3H),3.14-2.82(m,1H),2.53(s,3H),2.48-2.09(m,1H),1.82-1.67(m,2H),1.66-1.57(m,1H),

1.50(s,9H)。LC-MS:$[M+H]^+$=350.3。

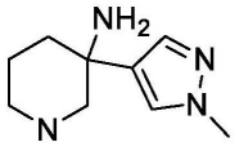
[0433] 向3-((甲氧基羰基)氨基)-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(177-3)(1.5g,4.30mmol,1.0当量)在DCM(10mL)中的混合物中添加HCl/二噁烷(10mL,4M),并且将所得混合物在25℃下搅拌1小时。真空浓缩混合物,得到(3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯盐酸盐(中间体177-4)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.48-8.39(m,1H),7.92-7.78(m,2H),4.33-4.25(m,1H),4.09-4.01(m,1H),3.68(s,3H),3.50-3.39(m,1H),3.30-3.17(m,1H),2.91(s,3H),2.44-2.31(m,1H),2.30-2.14(m,2H),2.06-1.94(m,1H)。LC-MS:$[M+H]^+$=250.0。

[0434] 向(3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯盐酸盐(中间体177-4)(1.22g,4.27mmol,1.0当量)在DMSO(10mL)中的溶液中添加DIEA(3.86g,29.9mmol,7.0当量)和2-(3,4-二氟苯基)-5-氟异烟酸甲酯(中间体A)(1.14g,4.27mmol,1.0当量)。将反应混合物在120℃下搅拌3小时。将反应混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(20mLx3)提取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA 10/1至3/1)纯化,得到2-(3,4-二氟苯基)-5-(3-((甲氧基羰基)氨基)-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-基)异烟酸甲酯(177-5)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.52(s,1H),7.94(s,1H),7.87-7.78(m,1H),7.71-7.65(m,1H),7.57(t,J=7.6Hz,1H),7.35(d,J=8.0 Hz,1H),7.26(d,J=7.6Hz,1H),7.02(d,J=7.6Hz,1H),6.75(brs,1H),4.09(s,3H),3.67(s,3H),3.49-3.34(m,2H),3.12-2.95(m,2H),2.86-2.74(m,1H),2.54(s,3H),2.40-2.28(m,1H),2.16-1.98(m,1H),1.86-1.81(m,1H)。LC-MS:$[M+H]^+$=497.3。

[0435] 向2-(3,4-二氟苯基)-5-(3-((甲氧基羰基)氨基)-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-基)异烟酸甲酯(177-5)(600mg,1.21mmol,1.0当量)和LiCl(512mg,12.1mmol,10当量)在MeOH/THF(20mL,v/v=1/1)中的混合物中添加$NaBH_4$(914mg,24.2mmol,20当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(20mLx3)提取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到(1-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯(177-6)。LC-MS:$[M+H]^+$=469.1。

[0436] 向(1-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯(177-6)(500mg,1.07mmol,1.0当量)、中间体B(537mg,1.60mmol,1.5当量)和Bu_3P(324mg,1.60mmol,1.5当量)在THF(10mL)中的溶液中添加DIAD(324mg,1.60mmol,1.5当量)。将混合物在25℃下搅拌3小时。将反应物真空浓缩,并且残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:PE/EA 10/1至3:1)纯化,得到(叔丁氧基羰基)(9-((2-(3,4-二氟苯基)-5-(3-((甲氧基羰基)氨基)-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(177-7)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.96(s,1H),8.53(s,1H),8.25(s,1H),7.70-7.57(m,2H),7.50-7.43(m,1H),7.36(d,J=8.0Hz,1H),7.20-7.11(m,1H),7.06(d,J=8.4Hz,1H),6.51(s,1H),5.84(d,J=15.6Hz,1H),5.45(d,J=15.2Hz,1H),3.64-3.56(m,1H),3.55(s,3H),3.53-3.46(m,1H),3.17-3.09(m,1H),3.02-2.94(m,1H),2.66-2.58(m,1H),2.57(s,3H),2.48-2.37(m,1H),2.19-2.05(m,1H),1.94-1.84(m,1H),1.47(s,18H)。LC-MS:$[M+H]^+$=786.3。

[0437] 中间体269-4:3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-3-胺

[0438] 

269-4

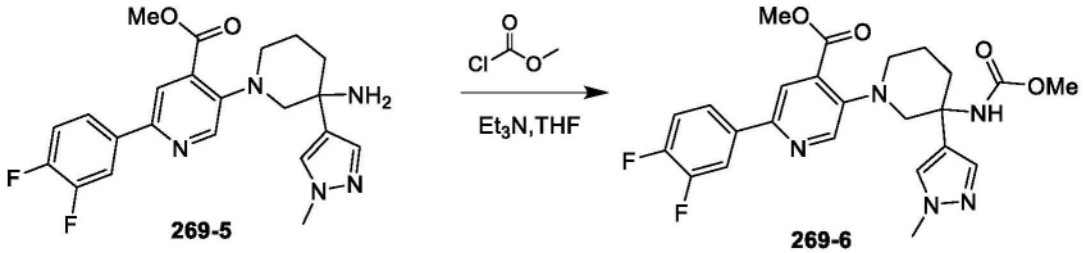
[0439] 在10℃下向4-溴-1H-吡唑(10.0g,68mmol,1.0当量)在DMF(100mL)中的溶液中添加NaH(5.44g,136mmol,1.5当量)。30分钟后,添加MeI(15.0g,102mmol,2.0当量)。将混合物在30-35℃下搅拌2小时,用水(200mL)淬灭并用EtOAc(200mLx3)提取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到4-溴-1-甲基-1H-吡唑(269-1)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.43(s,1H),7.37(s,1H),3.88(s,3H)。

[0440] 在-70℃、N_2下向4-溴-1-甲基-1H-吡唑(269-1)(10.6g,66.1mmol,1.1当量)在THF(140mL)中的溶液中添加n-BuLi(29.4mL,72.1mmol,1.2当量,2.5M,在THF中)。30分钟后,添加3-氧代哌啶-1-甲酸苄酯(14.0g,60.1mmol,1.0当量)在THF(10mL)中的溶液。将反应物在-70℃下搅拌2小时。将反应物用水(200mL)淬灭,用EtOAc(200mLx3)提取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。残余物通过combi flash(70-90%在PE中的EtOAc)纯化,得到3-羟基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-甲酸苄酯(269-2)。LC-MS:$[M+H]^+$=316.1。

[0441] 在0℃下向NaN_3(1.3g,19mmol,2.0当量)在DCM(30mL)中的混合物中添加TFA(6.00g,47.6mmol,5.0当量)。10分钟后,添加3-羟基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-甲酸苄酯(中间体269-2)(3.00g,9.52mmol,1.0当量)在DCM(10mL)中的溶液。将所得混合物在30-35℃下搅拌16小时。将反应物用$NH_3.H_2O$(3mL)淬灭,用水(20mL)稀释并用DCM(300mLx3)提取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。残余物通过Combi Flash(40%在PE中的EtOAc)纯化,得到3-叠氮基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-甲酸苄酯(269-3)。LC-MS:$[M+H]^+$=341.1。

[0442] 将3-叠氮基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-甲酸苄酯(269-3)(1.00g,2.9mmol,1.0当量)和Pd/C(100mg,10%湿)在EtOAc(10mL)中的混合物在H_2气球、30-35℃下搅拌16小时。滤出Pd/C并真空浓缩滤液,得到3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-3-胺(中间体269-4)。

[0443] 中间体269-6:2-(3,4-二氟苯基)-5-(3-((甲氧基羰基)氨基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)异烟酸甲酯

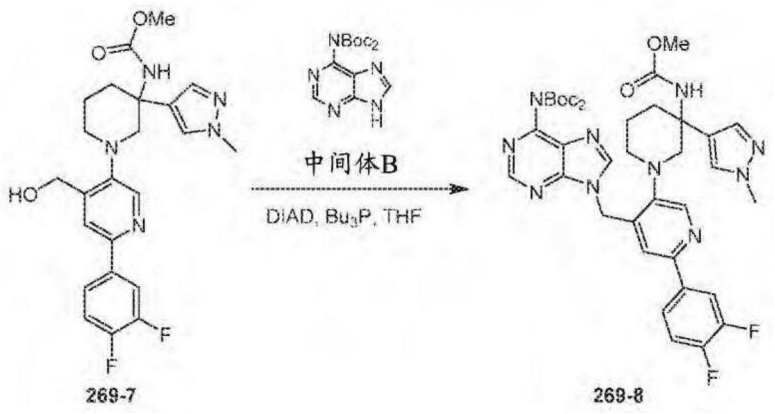
[0444] 

269-5 269-6

[0445] 5-(3-氨基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(中间体269-5)按照类似于中间体177-5的制备的程序且由对应的中间体制备。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.46(s,1H),7.88(s,1H),7.75-7.85(m,1H),7.65-7.70(m,1H),7.53(s,1H),7.50(s,1H),7.15-7.25(m,1H),3.97(s,3H),3.89(s.3H),3.10-3.30(m,3H),2.90-3.00(m,1H),2.05-2.15(m,1H),1.65-1.90(m,3H)。

[0446] 在0℃下向中间体269-5(500mg,1.17mmol,1.0当量)和Et3N(400mg,3.51mmol,3.0当量)在THF(10mL)中的溶液中添加氯甲酸甲酯(200mg,1.75mmol,1.5当量)。将反应物在25-30℃下搅拌1小时。将反应物用水(50mL)淬灭,用EtOAc(50mLx3)提取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。残余物通过combi flash(60%在PE中的EtOAc)纯化,得到中间体269-6。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.51(s,1H),7.95(s,1H),7.80-7.90(m,1H),7.60-7.70(m,1H),7.40(s,1H),7.35(s,1H),7.15-7.25(m,1H),6.66(brs,1H),4.03(s.3H),3.85(s,3H),3.64(s,3H),3.30-3.40(m,2H),2.85-3.10(m,2H),2.80(d,J=12.0 Hz,1H),1.95-2.05(m,1H),1.60-1.85(m,2H)。LC-MS:$[M+H]^+$=486.3。

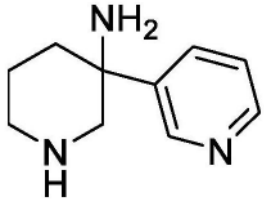
[0447] 中间体269-8:(叔丁氧基羰基)(1-((2-(3,4-二氟苯基)-5-(3-((甲氧基羰基)氨基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[0448] 

[0449] (1-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯(中间体269-7)按照类似于中间体177-6的制备的程序且由对应的中间体制备。LC-MS:$[M+H]^+$=458.2。

[0450] 中间体269-8通过使用类似于实施例177中的中间体177-7的程序通过用中间体269-7替代中间体177-6来制备。LC-MS:$[M+H]^+$=717.4。

[0451] 中间体271-7:3-(吡啶-3-基)哌啶-3-胺

[0452] 

271-7

[0453] 在-78℃、N_2气氛下向烟碱醛(17.85g,166.7mmol,1.0当量)在THF(250mL)中的溶液中逐滴添加3-丁烯基溴化镁(400mL,200mmol,0.5M,1.2当量)溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌2小时,用饱和氯化铵溶液(300mL)淬灭并分离。将水层用乙酸乙酯(100mL*2)提取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。残余物通过Combi-flash(在PE中的EA:30~50%)纯化,得到1-(吡啶-3-基)戊-4-烯-1-醇(271-1)。^{1}HNMR($CDCl_3$400MHz):δ8.55(d,J=1.6Hz,1H),8.51(dd,J=1.6Hz和4.8Hz,1H),7.71(dt,J=8.0Hz和2.0Hz,1H),7.29(dd,J=4.8Hz和8.0Hz,1H),5.90-5.79(m,1H),5.06(dd,J=1.6Hz和17.2Hz,1H),5.02(dd,J=1.2Hz和10.4Hz,1H),4.77(dd,J=5.6Hz和8.0Hz),2.34

(brs,1H),2.24-2.10(m,2H),1.98-1.88(m,1H),1.86-1.77(m,1H)。

[0454] 在16-24℃下向1-(吡啶-3-基)戊-4-烯-1-醇(271-1)(10g,61.27mmol,1当量)在CH_2Cl_2(200mL)中的溶液中逐份添加戴斯-马丁过碘烷(38.98g,91.9mmol,1.5当量),将悬浮液在16-24℃下搅拌30分钟。将混合物缓慢倒入饱和碳酸氢钠溶液(300mL)中并搅拌30分钟。将混合物过滤并将水层用CH_2Cl_2(100mL*2)提取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。残余物通过Combi-flash(在PE中的EA:20～30%)纯化,得到1-(吡啶-3-基)戊-4-烯-1-酮(271-2)。^{1}HNMR($CDCl_3$400MHz):δ9.18(d,J=1.6Hz,1H),8.78(dd,J=1.6Hz和4.8Hz,1H),8.23(dt,J=8.0Hz和2.0Hz,1H),7.43(dd,J=4.8Hz和8.0Hz,1H),5.94-5.84(m,1H),5.12-5.06(m,1H),5.05-5.01(m,1H),2.10(t,J=7.2Hz,2H),2.55-2.48(m,2H)。

[0455] 向1-(吡啶-3-基)戊-4-烯-1-酮(271-2)(8.64g,53.6mmol,1当量)和2-甲基丙-2-亚磺酰胺(12.99g,107.2mmol,2.0当量)在无水THF(120ml)中的混合物中添加乙醇钛(30.57g,134.0mmol,2.5当量),将反应混合物在80℃下回流16小时。将混合物冷却至室温,倒入盐水(300ml)中并搅拌30分钟。将混合物经硅藻土垫过滤,并将水层用乙酸乙酯(200mL*2)提取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Combi-flash(在PE中的EA:20～30%)纯化,得到(E)-2-甲基-N-(1-(吡啶-3-基)戊-4-烯-1-亚基)丙-2-亚磺酰胺(271-3)。^{1}H NMR($CDCl_3$400MHz):δ9.05(s,1H),8.70(dd,J=1.6Hz和4.8Hz,1H),8.10(d,J=7.6Hz,1H),7.38(dd,J=4.8Hz和8.0Hz,1H),5.93-5.81(m,1H),5.09-5.01(m,2H),3.45-3.37(m,1H),3.32-3.25(m,1H),2.55-2.35(m,2H)。

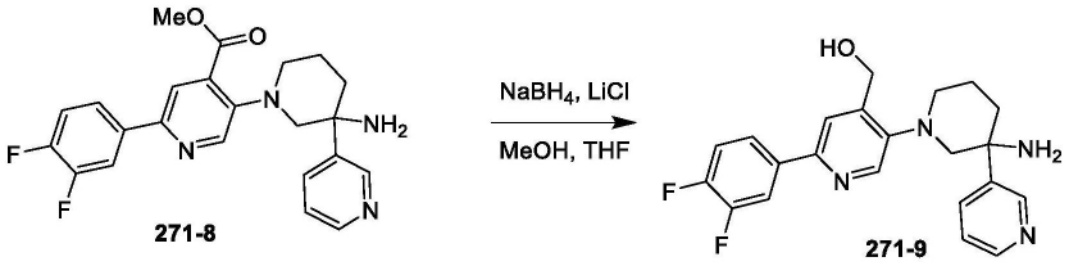
[0456] 在-78℃下向(E)-2-甲基-N-(1-(吡啶-3-基)戊-4-烯-1-亚基)丙-2-亚磺酰胺(271-3)(9.85g,37.3mmol,1当量)在无水THF(120mL)中的溶液中逐滴添加乙烯基溴化镁(90mL,90mmol,2.4当量,1M在Et_2O中),将所得混合物在-78℃下搅拌2小时。将反应物用饱和氯化铵(200mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(100mL*3)提取,将合并的有机层用盐水(100ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。残余物通过Combi-flash(在PE中的EA:30～70%)纯化,得到2-甲基-N-(3-(吡啶-3-基)庚-1,6-二烯-3-基)丙-2-亚磺酰胺(271-4)。^{1}H NMR($CDCl_3$400MHz):δ8.89(d,J=1.6Hz,1H),8.53(dd,J=1.6Hz和4.8Hz,1H),7.82-7.78(m,1H),7.29(dd,J=4.8Hz和8.0Hz,1H),6.03(dd,J=10.8Hz和17.2Hz,1H),5.87-5.78(m,1H),5.37(d,J=10.8Hz,1H),5.30(d,J=17.2Hz,1H),5.05-4.96(m,2H),3.75(s,1H),2.43-2.35(m,1H),2.26-2.18(m,1H),2.07-1.97(m,2H),1.24(s,9H)。

[0457] 在-78℃下向2-甲基-N-(3-(吡啶-3-基)庚-1,6-二烯-3-基)丙-2-亚磺酰胺(271-4)(6.90g,23.6mmol,1.0当量)在甲醇(400ml)中的溶液中鼓入O_3,直至溶液呈蓝色。过量的O_3通过N_2去除。真空浓缩混合物,以去除约200mL甲醇。将二苯基甲胺(6.48g,35.4mmol,1.5当量)、氰基硼氢化钠(3.72g,59.0mmol,2.5当量)和乙酸(1.42g,23.6mmol,1.0当量)添加到上述溶液中,并将反应混合物在11-17℃下搅拌16小时。真空浓缩混合物,将残余物用水(100mL)稀释并用二氯甲烷(100ml*3)提取。将合并的有机层真空浓缩,残余物通过Combi-flash(在PE中的EA:30～100%)纯化,得到N-(1-二苯甲基-3-(吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2-甲基丙-2-亚磺酰胺(271-6)。^{1}H NMR($CDCl_3$400MHz):δ8.57(d,J=2.0Hz,1H),8.47(dd,J=1.6Hz和4.8Hz,1H),7.64(dt,J=8.0Hz和1.6Hz,1H),7.40-7.37(m,4H),7.33-7.28(m,4H),7.25-7.20(m,3H),5.53(brs,1H),4.39(s,1H),3.06-2.99(m,2H),2.58(d,J=12.8Hz,1H),

2.33-2.25(m,1H),2.09-2.01(m,1H),1.96-1.89(m,2H),1.77-1.73(m,1H),1.28(s,9H)。LC-MS:M+H]$^+$=448.2。

[0458] 向N-(1-二苯甲基-3-(吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2-甲基丙-2-亚磺酰胺(271-6)(2.34g,5.23mmol,1.0当量)在TFA(24mL)中的溶液中添加Et_3SiH(4.68mL),将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将混合物真空浓缩,将残余物用水(50mL)稀释,并用乙酸乙酯(30mL*2)提取以去除杂质。将水层用氢氧化钠中和并真空浓缩,得到粗3-(吡啶-3-基)哌啶-3-胺(中间体217-7)。LC-MS:[M+H]$^+$=177.9。

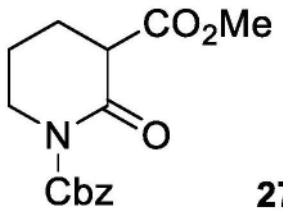
[0459] 中间体271-9:(5-(3-氨基-3-(吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲醇

[0460] 

[0461] 5-(3-氨基-3-(吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(中间体271-8)按照类似于中间体177-5的制备的程序且由对应的中间体制备。^{1}H NMR($CDCl_3$400MHz):δ8.90(d,J=2.0Hz,1H),8.54(dd,J=1.6Hz和4.8Hz,1H),8.46(s,1H),7.98(dt,J=8.0Hz和1.6Hz,1H),7.88(s,1H),7.85-7.79(m,1H),7.69-7.66(m,1H),7.30(dd,J=4.8Hz和8.0 Hz,1H),7.24-7.19(m,1H),3.97(s,3H),3.34-3.23(m,3H),2.97(td,J=12Hz和2.4Hz,1H),2.21-2.15(m,1H),2.08(dt,J=12.8Hz和4.4Hz,1H),1.88-1.84(m,1H),1.82-1.76(m,1H)。LC-MS:[M+H]$^+$=425.2。

[0462] 中间体271-9通过使用与实施例177中的中间体177-6类似的程序通过用中间体271-8替代中间体177-5来制备。^{1}H NMR($CDCl_3$400MHz):δ8.81(d,J=2.0Hz,1H),8.52(dd,J=1.6Hz和4.8Hz,1H),8.41(s,1H),7.88(dt,J=8.0Hz和1.6Hz,1H),7.85-7.79(m,1H),7.71(s,1H),7.69-7.66(m,1H),7.30(dd,J=4.8Hz和8.0Hz,1H),7.25-7.18(m,1H),4.92(d,J=14Hz,1H),4.73(d,J=14Hz,1H),3.20(t,J=11.6Hz,2H),3.09(d,J=11.6Hz,1H),3.01-2.94(m,1H),2.14-2.08(m,2H),1.92-1.87(m,2H)。LC-MS:[M+H]$^+$=397.3。

[0463] 中间体272-2:2-氧代哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯

[0464] 

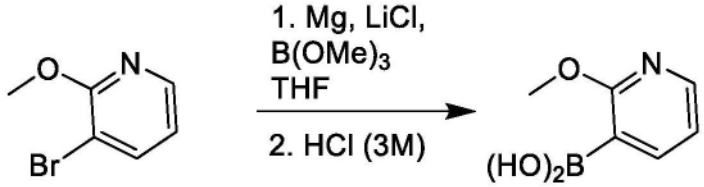
272-2

[0465] 在低于0℃下向哌啶-2-酮(10g,100mmol,1.0当量)在无水THF(200mL)中的溶液中逐份添加NaH(6g,60重量%,150mmol,1.5当量)。将所得混合物在0℃下搅拌0.5小时,并在30℃下搅拌1小时。然后在低于0℃下在30分钟内将氯甲酸苄酯(26g,151.31mmol,1.5当量)在无水THF(50mL)中的溶液添加到悬浮液中。将所得混合物在30℃下搅拌3小时。将反应物通过饱和NH4Cl(50mL)淬灭,用EtOAc(50mL×2)提取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤并

经Na_2SO_4干燥。在过滤并浓缩后,残余物通过硅胶色谱法纯化,得到2-氧代哌啶-1-甲酸苄酯(272-1)。^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δppm 7.45-7.32(m,5H),5.28(s,2H),3.78-3.70(m,2H),2.56-2.50(m,2H),1.86-1.80(m,4H)。

[0466] 在低于-70℃、N_2下,在30分钟内向2-氧代哌啶-1-甲酸苄酯(272-1)(9.1g,39.1mmol,1.0当量)在无水THF(200mL)中的溶液中添加LDA(30mL,2M,60mmol,1.54当量)。在-70℃下搅拌1小时后,在低于-70℃下,在30分钟内将氯甲酸甲酯(6.23g,65.93mmol,1.69当量)添加到混合物中。将所得混合物在-70℃下搅拌1小时。反应混合物在低于-70℃下通过饱和NH_4Cl(50mL)淬灭。将混合物用EtOAc(100mL×3)提取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤并经Na2SO4干燥。在过滤并浓缩后,残余物通过反相色谱法纯化,得到2-氧代哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(中间体272-2)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.45-7.32(m,2H),5.29(s,2H),3.80-3.79(d,J=5.2Hz,1H),3.77(s,3H),3.76-3.74(d,J=7.6Hz,1H),3.58-3.54(dd,J=6.8Hz,J=8.0Hz,1H),2.30-2.16(m,1H),2.14-2.06(m,2H),2.02-1.93(m,1H)。

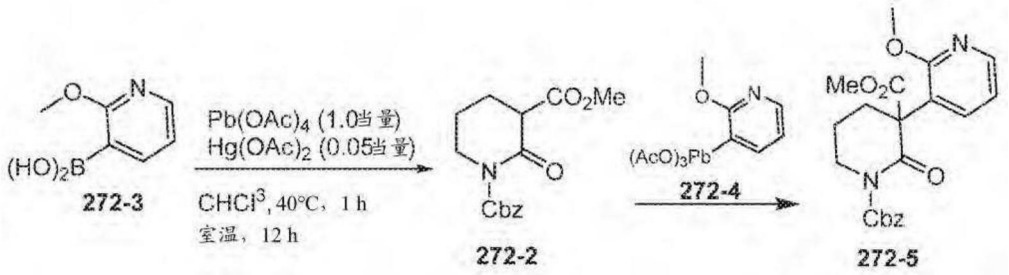
[0467] 中间体272-3:(2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸

[0468] 

272-3

[0469] 将3-溴-2-甲氧基吡啶(9g,47.87mmol,1.0当量)、Mg(2.33g,95.73mmol,2.0当量)和LiCl(2.54g,59.83mmol,1.25当量)在无水THF(200mL)中的悬浮液在35℃、N_2下搅拌2小时。然后在低于0℃下将$B(OMe)_3$(10g,96.23mmol,2.01当量)添加到反应混合物中。然后使所得混合物在搅拌下温热至35℃,历时2小时。将反应物用HCl(0.1M,200mL)淬灭至pH=6。将混合物用EtOAc(100mL×3)提取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤并经Na_2SO_4干燥。在过滤并浓缩后,残余物用氯仿(10mL)洗涤,得到(2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(中间体272-3)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.19-8.17(dd,J_1=2.0Hz,J_2=4.8Hz,1H),7.89-7.88(d,J=2.0Hz,1H),3.98-6.95(dd,J_1=4.8Hz,J_2=6.8Hz,1H),3.87(s,3H)。

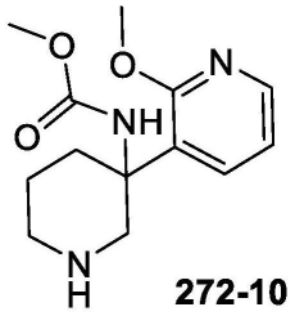
[0470] 中间体272-5:3-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯

[0471] 

[0472] 在30℃、N2下向$Pb(OAc)_4$(6.38g,14.39mmol,1.0当量)和$Hg(OAc)_2$(1.17g,3.67mmol,0.26当量)在氯仿(20mL)中的悬浮液中添加(2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(272-3)(2.2g,14.38mmol,1.0当量)。在N_2下将悬浮液在40℃下搅拌1小时,并在30℃下搅拌16小时。将(2-甲氧基吡啶-3-基)铅三基三乙酸酯(272-4)的反应混合物直接用于下一步骤。然

后将2-氧代哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(272-2)(3.9g,13.23mmol,0.93当量)在氯仿(20mL)和吡啶(3mL)中的溶液添加到悬浮液中。在N_2下将所得混合物在40℃下搅拌12小时。LC-MS显示中间体272-4被消耗。将反应混合物冷却至室温并过滤。将滤液用H_2SO_4(1M,20mL×4)、水(20mL×2)洗涤并经Na_2SO_4干燥。在过滤并浓缩后,残余物通过制备型HPLC(FA)纯化,得到3-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(中间体272-5)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.12-8.11(m,1H),7.45-7.44(m,2H),7.40-7.31(m,4H),6.88-6.85(m,1H),5.33(s,2H),3.91(s,3H),3.88-3.85(m,1H),3.79(s,3H),3.76-3.69(m,1H),2.66-2.60(m,1H),2.56-2.50(m,1H),1.90-1.82(m,1H),1.77-1.68(m,1H)。LC-MS:$[M+H]^+$=398.9。

[0473] 中间体272-10:(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯

[0474] 

272-10

[0475] 在低于0℃下向3-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(中间体272-5)(1.7g,4.27mmol,1.0当量)在无水THF(50mL)和无水THF(50mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(0.3g,7.93mmol,1.86当量)。添加后,使反应混合物在30℃下搅拌2小时。然后将Pd/C(0.45g,0.427mmol,0.1当量)添加到混合物中,将所得混合物在30℃、H_2(15Psi)下搅拌12小时。过滤混合物,减压浓缩滤液,得到3-(2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-3-甲酸甲酯(272-6)。

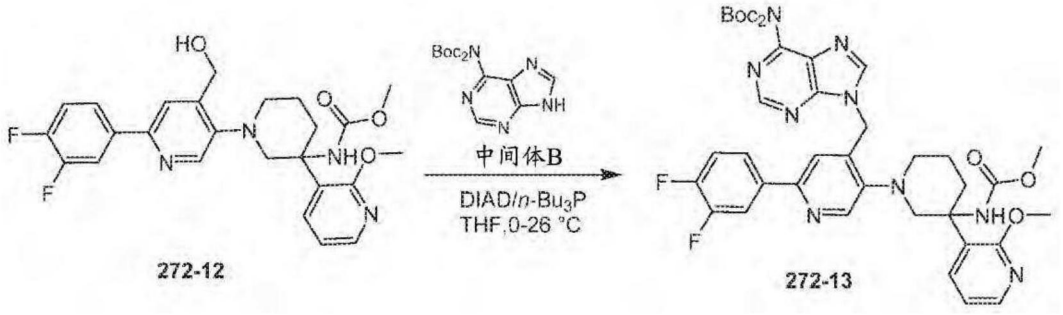
[0476] 将3-(2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-3-甲酸甲酯(272-6)(2.2g,8.79mmol,1.0当量)和Boc_2O(5.75g,26.37mmol,3.0当量)在MeOH(10mL)中的溶液在30℃下搅拌16小时。浓缩反应混合物,并且残余物通过硅胶色谱法纯化,得到3-(2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1,3-二甲酸1-(叔丁酯)3-甲酯(272-7)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.08-8.07(d,J=4.0Hz,1H),7.63-7.61(dd,J_1=1.6Hz,J_2=8.6Hz,1H),6.90-6.86(dd,J_1=5.2Hz,J_2=7.6Hz,1H),4.15-4.10(m,1H),3.92(s,3H),3.82-3.66(m,2H),3.61(s,3H),3.22(m,1H),2.23-2.19(m,2H),1.71(m,4H),1.32(s,9H)。LC-MS:$[M+H]^+$=351.0。

[0477] 在搅拌下将3-(2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1,3-二甲酸1-(叔丁酯)3-甲酯(272-7)(0.85g,2.43mmol,1.0当量)和LiOH(0.233g,9.70mmol,4.0当量)在MeOH(10mL)和H_2O(2mL)中的溶液加热至40℃,历时2小时,并且加热至80℃,历时4小时。浓缩反应混合物,残余物用HCl(2N)酸化至pH=3-4。将混合物用氯仿/i-PrOH(v/v=3:1,10mL×4)提取。将合并的有机层用水(10mL)洗涤并经Na_2SO_4干燥。过滤混合物,并且浓缩滤液,得到1-(叔丁氧基羰基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-3-甲酸(272-8)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.05-8.04(d,J=3.2Hz,1H),7.75-7.73(dd,J_1=1.6Hz,J_2=7.2Hz,1H),6.96(s,1H),4.14-4.10(m,1H),4.10-3.89(m,4H),3.62-3.58(m,1H),3.30-3.28(m,1H),2.33-2.28(m,2H),1.83-1.79(m,2H),1.27(s,9H)。

[0478] 在28℃、N_2下向1-(叔丁氧基羰基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-3-甲酸(272-8)(0.8g,2.38mmol,1.0当量)在无水甲苯(20mL)中的溶液中依次添加DPPA(1.31g,4.76mmol,2.0当量)和TEA(0.963g,9.51mmol,4.0当量)。将混合物在80℃下搅拌12小时。然后将MeOH(20mL)添加到混合物中,并将混合物在80℃下搅拌12小时。减压浓缩混合物,并且残余物通过硅胶色谱法纯化,得到3-((甲氧基羰基)氨基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(272-9)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.098.074(dd,J_1=2.0Hz,J_2=5.2Hz,1H),7.67-7.64(dd,J_1=1.6Hz,J_2=7.6Hz,1H),6.92-6.88(dd,J_1=4.8Hz,J_2=7.6Hz,1H),5.78-5.49(m,1H),4.72-4.68(d,13.6Hz,1H),3.99(s,3H),3.53(s,3H),2.98-2.80(m,3H),1.91-1.71(m,4H),1.83(s,9H)。

[0479] 在低于0℃下向3-((甲氧基羰基)氨基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(272-9)(0.6g,1.64mmol,1.0当量)在无水DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(1mL)。添加后,使混合物在搅拌下温热至30℃,历时3小时。将混合物减压浓缩,得到(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯(中间体272-10)。LC-MS:$[M+H]^+$=266.2。

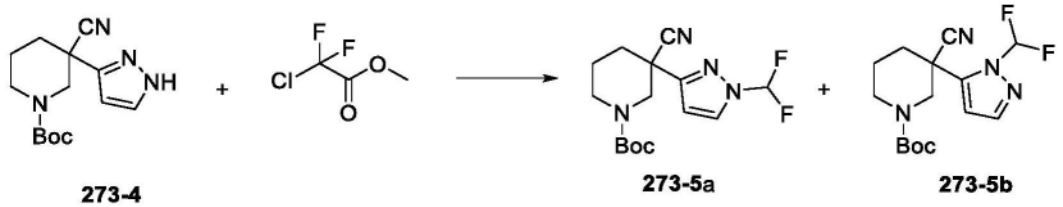
[0480] 中间体272-13:(叔丁氧基羰基)(9-((2-(3,4-二氟苯基)-5-(3-((甲氧基羰基)氨基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯

[0481] 

[0482] 中间体272-13按照类似于中间体177-7的制备的程序且由对应的中间体制备。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm8.93(s,1H),8.50(s,1H),8.27(s,1H),8.14-8.12(dd,J_1=1.6Hz,J_2=5.2Hz,1H),7.77-7.75(dd,J_1=1.6Hz,J_2=7.6Hz,1H),7.70-7.64(m,1H),7.48-7.46(m,1H),7.20-7.13(dd,J_1=5.2Hz,J_2=7.6Hz,1H),6.60(s,1H),5.89-5.85(d,J=15.6Hz,1H),5.43-5.39(d,J=15.6Hz,1H),4.04-4.01(m,1H),3.98(s,3H),3.49(s,3H),3.36-3.34(m,1H),3.14-3.11(m,1H),2.94-2.84(m,2H),2.21-2.18(m,2H),1.88-1.85(m,1H),1.47(s,18H)。LC-MS:$[M+H]^+$=802.5。

[0483] 中间体273-5a:3-氰基-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0484] 中间体273-5b:3-氰基-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0485] 

273-4 273-5a 273-5b

[0486] 在-70℃、N_2气氛下向3-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(25g,119.0mmol,1.0当量)在THF(300mL)中的溶液中逐滴添加LiHMDS(178mL,178.57mmol,1.5当量)。将反应混合物在-70℃

下搅拌30分钟,然后添加CH_3CHO(7.85g,178.57mmol,3当量)。将反应物用NH_4Cl水溶液(200mL)淬灭,用EtOAc(100mL*3)提取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过Combi-flash(在PE中的EtOAc,10～50%)纯化,得到3-氰基-3-(1-羟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(273-1)。^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δppm4.39-4.05(m,2H),3.75-3.68(m,2H),2.94-2.76(m,2H),2.39-2.20(m,1H),1.94-1.70(m,4H),1.47(s,9H),1.39(t,J=6.4Hz,3H)。

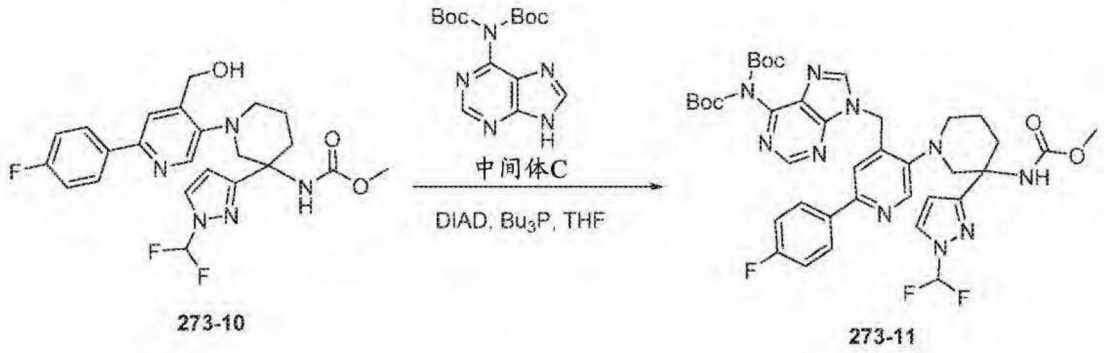
[0487] 向3-氰基-3-(1-羟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(273-1)(9g,35.43mmol,1.0当量)在DCM(150mL)中的溶液中添加DMP(22.5g,53.15mmol,1.5当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将反应物用$NaHCO_3$水溶液(150mL)和Na_2SO_3水溶液(150mL)淬灭,用EtOAc(150mL*3)提取。将合并的有机层用$NaHCO_3$水溶液(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗3-乙酰基-3-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(273-2)。^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ 4.50-3.85(m,2H),3.20-3.05(m,1H),2.95-2.60(m,1H),2.46(s,3H),2.25-1.70(m,4H),1.48(s,9H)。

[0488] 向3-乙酰基-3-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(273-2)(12g,47.62mmol,1.0当量)在甲苯(100mL)中的溶液中添加DMF-DMA(28.3g,238.1mmol,5.0当量)。将反应物加热到100℃并搅拌2小时。LC-MS显示主要产物。浓缩反应物,得到(E)-3-氰基-3-(3-(二甲基氨基)丙烯酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(273-3)。LCMS:[M+H]+=308.0。

[0489] 向(E)-3-氰基-3-(3-(二甲基氨基)丙烯酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(273-3)(5.6g,18.22mmol)在EtOH(30mL)中的混合物中添加水合肼(8.85mL,182mmol),然后将混合物在70℃、Ar气氛下搅拌8小时。添加水(50ml),将混合物用EtOAc提取,将合并的有机相在水性条件下处理并真空浓缩。残余物通过快速色谱法(PE/EA,EA:40%,30分钟)纯化,得到3-氰基-3-(1H-吡唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(273-4)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.63(d,J=2.0Hz,1H),6.39(d,J=2.8Hz,1H),4.56-4.46(m,1H),4.25-4.07(m,1H),3.20(d,J=12.0Hz,1H),2.80-2.90(m,1H),2.37(d,J=13.2Hz,1H),2.10-1.91(m,2H),1.77(d,J=11.0Hz,1H),1.48(s,9H)。

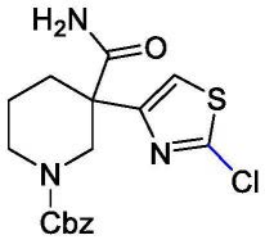
[0490] 向3-氰基-3-(1H-吡唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(273-4)(500mg,1.809mmol)和Cs_2CO_3(2948mg,9.05mmol)在DMF(10mL)中的溶液中逐滴添加2-氯-2,2-二氟乙酸甲酯(523mg,3.62mmol),并将反应混合物在60℃下搅拌24小时。将反应混合物用氯化铵溶液稀释,并将混合物用乙酸乙酯提取。有机层经硫酸钠干燥,并真空浓缩,残余物通过快速色谱法(PE/EA,EA:40%,30分钟)纯化,得到3-氰基-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体273-5a)和3-氰基-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体273-5b)。LC-MS:$[M-100]^+$=227.1。

[0491] 中间体273-11:叔丁氧基羰基(9-((5-(3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯

[0492] 

[0493] 中间体273-11按照类似于中间体177-7的制备的程序且由对应的中间体制备。LC-MS:$[M+H]^+$=792.3。

[0494] 中间体281-7:3-氨基甲酰基-3-(2-氯噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸苄酯

[0495] 

281-7

[0496] 将哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(20g,72.12mmol,1.0当量)在THF(120mL)中的溶液冷却到-78℃并且在20分钟内逐滴添加LiHMDS溶液(108.18mL,108.18mmol,1.5当量),然后在-78℃下搅拌30分钟,然后添加CH_3CHO(3.81g,86.54mmol,1.2当量)。然后将所得混合物在32℃下搅拌1小时。将混合物用饱和NH_4Cl溶液(150mL)淬灭,用EtOAc(200mL*3)提取。将合并的有机相用盐水(400mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗品通过快速柱(石油醚:EtOAc=9:1~5:1)纯化,得到3-(1-羟乙基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(281-1)。^1H NMR($CDCl_3$400MHz):δ7.36-7.28(m,5H),5.12(s,2H),4.04-3.92(m,1H),3.84-3.77(m,1H),3.66-3.46(m,4H),3.29-3.20(m,1H),3.11-2.92(m,1H),2.09-1.99(m,1H),1.84-1.79(m,1H),1.70-1.63(m,1H),1.54-1.36(m,1H),1.16(d,J=6.4Hz,3H)。

[0497] 在0℃下,在10分钟内向3-(1-羟乙基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(281-1)(17g,52.9mmol,1.0当量)在CH_2Cl_2(300mL)中的混合物中分批添加戴斯-马丁试剂(29.2g,68.8mmol,1.3当量)。然后,将混合物在32℃下搅拌2小时。将混合物用饱和$NaHCO_3$溶液(300mL)淬灭并搅拌30分钟,直至pH为8,用CH_2Cl_2(300mL)稀释,继续搅拌30分钟,过滤,分离并浓缩有机相。粗品通过快速柱(石油醚:EtOAc=10:1)纯化,得到3-乙酰基哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(281-2)。^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ.7.34-7.28(m,5H),5.11(s,2H),4.20-3.16(m,7H),2.28-1.84(m,5H),1.76-1.59(m,2H)。

[0498] 在5分钟内向3-乙酰基哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(中间体281-2)(15.0g,46.9mmol,1.0当量)在MeOH(200mL)中的溶液中分批添加Br_2(2.6mL,51.67mmol,1.1当量)。将所得混合物在60℃下搅拌1.5小时。浓缩混合物,并且将粗品用EtOAc(300mL)稀释,用饱和Na_2SO_3溶液(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到3-(2-溴乙酰基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(281-3)。LCMS:$[M+H]^+$=399.9。

[0499] 向3-(2-溴乙酰基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(281-3)(16g,32.14mmol,1.0

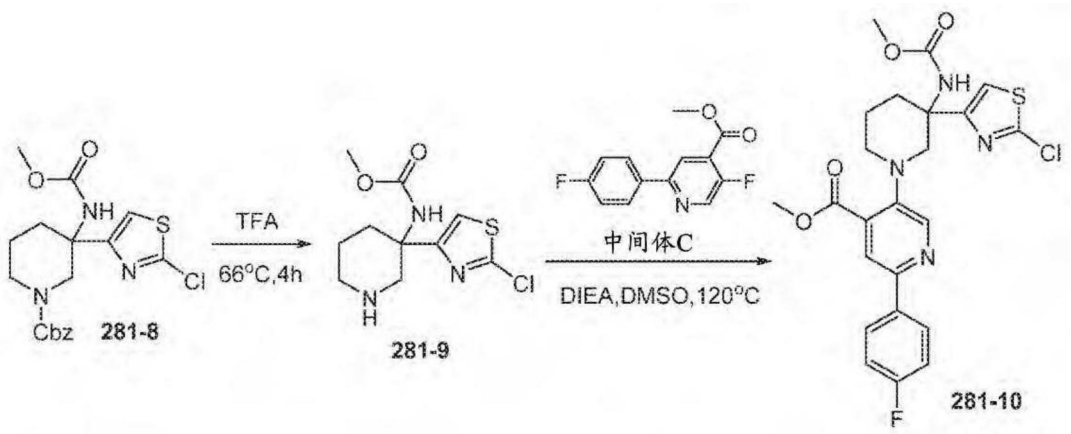
当量)和硫脲(4.89g,64.28mmol,2.0当量)在EtOH(200mL)中的混合物中添加$NaHCO_3$(5.40g,64.28mmol,2.0当量)。在搅拌下将所得混合物在90℃下加热1.5小时,并且真空浓缩混合物。将残余物溶解于EtOAc(300mL)中,用饱和盐水(300mL*3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗品通过快速柱(石油醚:EtOAc=8:1~1:1)纯化,得到3-(2-氨基噻唑-4-基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(281-4)。^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ.7.41-7.30(m,5H),6.41-6.23(m,1H),5.53-5.47(m,2H),5.16(s,2H),4.36-4.09(m,2H),3.77-3.68(m,1H),3.62-3.59(m,3H),3.54-3.48(m,1H),3.37-3.18(m,1H),2.40-2.25(m,2H),2.12-2.01(m,1H),1.61-1.55(m,2H)。

[0500] 向3-(2-氨基噻唑-4-基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(281-4)(5g2,13.32mmol2,1.0当量)在CH_3CN(50mL)中的溶液中添加CuCl(3.30g,33.29mmol,2.5当量)并且将其加热到60℃,然后在5分钟内分批添加t-BuONO(3.43g,33.29mmol,2.5当量)。然后将所得混合物在80℃、氮气下搅拌1小时。将混合物冷却到30℃,用水(50mL)稀释,用EtOAc(60ml*3)提取,并且将有机相用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。进行相同规模的两批并且将其合并。粗品通过快速柱(石油醚:EtoAc=15:1~5:1)纯化,得到3-(2-氯噻唑-4-基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(281-5)。^1H NMR(DMSO-d6400MHz):δ.7.57(s,1H),7.37-7.31(m,5H),5.07(s,2H),4.28-4.13(m,1H),3.69-3.63(m,1H),3.55(s,3H),3.58-3.51(m,1H),3.28-3.18(m,1H),2.32-2.27(m,1H),2.12-2.02(m,1H),1.61-1.42(m,2H)。

[0501] 向3-(2-氯噻唑-4-基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(281-5)(7.0g,17.73mmol,1.0当量)在MeOH/H_2O(80mL/10mL)中的溶液中添加LiOH.H_2O(7.4g,177.27mmol,10.0当量),并且将所得混合物在30℃下搅拌2.0小时。将混合物用2N HCl酸化至pH 5~6,用水(40mL)稀释,用EtOAc(80mL*3)提取。将合并的有机相用盐水(250mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到1-((苄氧基)羰基)-3-(2-氯噻唑-4-基)哌啶-3-甲酸(281-6)。LCMS:$[M+Na]^+$=403.0。

[0502] 向1-((苄氧基)羰基)-3-(2-氯噻唑-4-基)哌啶-3-甲酸(281-6)(5.6g,14.70mmol,1.0当量)和NH4Cl(1.57g,29.41mmol,2.0当量)在DMF(60mL)中的溶液中添加DIEA(7.60g,58.82mmol,4.0当量)和HATU(11.18g,29.41mmol,2.0当量)。将所得混合物在30℃下搅拌1小时,并且通过LC-MS观察所需的MS。将混合物用水(40mL)稀释,用EtOAc(80mL*3)提取。将合并的有机相用盐水(200mL*5)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗品通过快速柱(石油醚:EtOAc=5:1~1:1)纯化,得到3-氨基甲酰基-3-(2-氯噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸苄酯(中间体281-7)。^1H NMR(DMSO-d_6 400MHz):δ.7.44-7.31(m,6H),7.13(s,1H),7.01(s,1H),5.06(s,2H),4.07-4.03(m,1H),3.78-3.63(m,1H),3.58-3.46(m,1H),3.18(br s,1H),2.33-2.25(m,1H),2.13-2.08(m,1H),1.61-1.46(m,1H),1.40-1.29(m,1H)。

[0503] 中间体281-10:5-(3-(2-氯噻唑-4-基)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)异烟酸甲酯

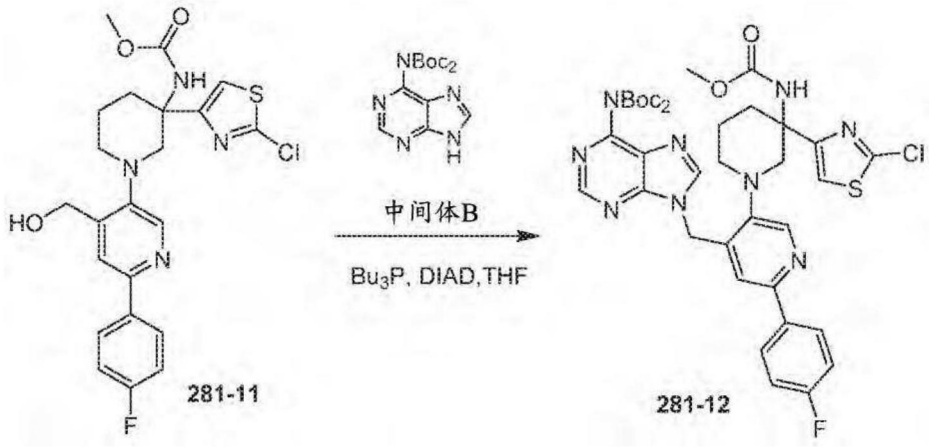
[0504] 

[0505] 3-(2-氯噻唑-4-基)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯(中间体281-8)按照类似于中间体177-3的制备的程序且由对应的中间体制备。^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ.7.37-7.30(m,5H),7.18-7.07(m,1H),5.44-5.11(m,3H),4.23-4.08(m,1H),3.92-3.89(m,1H),3.74-3.56(m,4H),3.14(t,J=10.4Hz,1H),2.71-2.50(m,1H),2.25-2.12(m,1H),1.71-1.65(m,1H),1.60-1.49(m,1H)。

[0506] 将3-(2-氯噻唑-4-基)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯(中间体281-8)(1.5g,3.66mmol,1.0当量)在TFA(12.0mL)中的溶液在66℃下搅拌4.0小时。将混合物真空浓缩,并且将残余物溶解于EtOAc(20mL)中,用饱和$NaHCO_3$溶液(40mL*3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到(3-(2-氯噻唑-4-基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯(281-9)。

[0507] 向(3-(2-氯噻唑-4-基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯(281-9)(1-3g,3.63mmol,1.0当量)和中间体C(903.7mg,3.63mmol,1.0当量)在DMSO(20mL)中的溶液中添加DIEPA(1.87g,14.51mmol,4.0当量)。将反应混合物在120℃下搅拌12小时。通过LCMS观察到所需的MS。将混合物冷却到30℃,用水(20mL)稀释,用EtOAc(30mL*3)提取。将有机相用盐水(60mL*3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗品通过快速柱(石油醚:EtOAc=15:1~6:1)纯化,得到5-(3-(2-氯噻唑-4-基)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)异烟酸甲酯(中间体281-10)。^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ.8.53(s,1H),7.97(s,1H),7.96-7.92(m,2H),7.18-7.12(m,3H),6.82(brs,1H),4.04(s,3H),3.66(s,3H),3.50(d,J=12.4Hz,1H),3.32(d,J=10.0Hz,1H),3.10-2.98(m,2H),2.93-2.84(m,1H),2.06-1.95(m,2H),1.87-1.76(m,1H)。

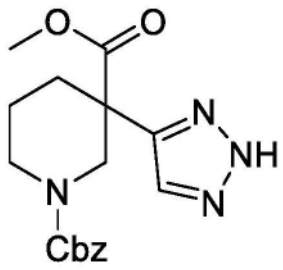
[0508] 中间体281-12:(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-(2-氯噻唑-4-基)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯

[0509] 

[0510] (3-(2-氯噻唑-4-基)-1-(6-(4-氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯(中间体281-11)按照类似于中间体177-6的制备的程序制备。^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ.8.45(s,1H),7.94-7.90(m,2H),7.64(s,1H),7.15-7.11(m,3H),7.15-7.10(m,2H),5.75(brs,1H),4.89-4.78(m,2H),3.63(s,3H),3.60-3.56(m,1H),3.30-3.26(m,1H),3.15-3.11(m,1H),2.99-2.92(m,1H),2.60-2.57(m,1H),2.14-2.07(m,1H),2.00-1.93(m,1H),1.85-1.79(m,1H)。

[0511] 中间体281-12按照类似于中间体177-7的制备的程序且由对应的中间体制备。LCMS:$[M+H]^+$=794.4

[0512] 中间体282-4:3-(2H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯

[0513] 

282-4

[0514] 在-65℃、N_2气氛下向哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(30g,108mmol,1.0当量)在THF(350mL)中的溶液中逐滴添加LiHMDS(163mL,163mmol,1.5当量)。搅拌30分钟后,添加多聚甲醛(9.72g,324mmol,3.0当量)。将反应悬浮液在13-23℃下搅拌1小时。将反应物用水(300mL)淬灭,用EtOAc(300mL*3)提取,用盐水(500mL*2)洗涤。将合并的有机层经Na2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过CombiFlash(20~40%在PE中的EtOAc)纯化,得到3-(羟甲基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(282-1)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm7.40-7.26(m,5H),5.15(s,2H),4.06-3.80(m,1H),3.75-3.60(m,6H),3.50-3.25(m,1H),3.15-2.85(m,1H),1.84-1.71(m,1H),1.70-1.62(m,1H),1.61-1.50(m,2H)。LC-MS:$[M+H]^+$=308.0。

[0515] 在0℃下向3-(羟甲基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(282-1)(13.4g,43.6mmol,1.0当量)在无水DCM(150mL)中的溶液中逐份添加DMP(36.97g,87.21mmol,2.0当量)。将所得混合物在11-20℃下搅拌2小时。将混合物倒入饱和$NaHCO_3$溶液(300mL)中并用DCM(300mL*3)提取,用$NaHCO_3$水溶液(400mL*2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩。残余物通过快速色谱法(PE/EA=80/20)纯化,得到3-甲酰基哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(282-2)。^{1}H NMR

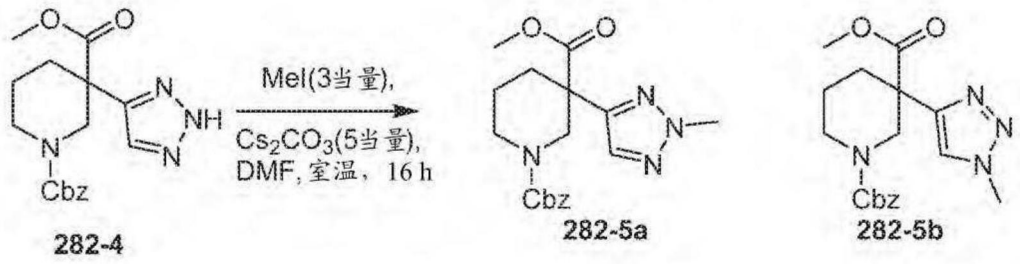
(400MHz,$CDCl_3$)δppm9.69-9.53(m,1H),7.43-7.28(m,5H),5.14(s,2H),4.42-4.04(m,1H),3.86-3.55(m,5H),3.35-3.11(m,1H),2.28-1.90(m,2H),1.73-1.54(m,2H)。

[0516] 向3-甲酰基哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(282-2)(6.5g,21.29mmol,1.0当量)和化合物(1-重氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(8.17g,42.58mmol,2.0当量)在无水甲醇(120mL)中的溶液中添加K_2CO_3(8.8g,63.87mmol,3.0当量)。将混合物在15-22℃下搅拌16小时。浓缩混合物。残余物通过快速色谱法(PE/EA=60/40)纯化,得到3-乙炔基哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(282-3)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.41-7.29(m,5H),5.15(s,2H),4.21-4.07(m,1H),4.00-3.82(m,1H),3.75(s,3H),3.54-3.41(m,1H),3.14-2.99(m,1H),2.26-2.17(m,1H),2.10-1.82(m,3H),1.92-1.83(m,1H),1.68-1.58(m,1H)。

[0517] 向3-乙炔基哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(中间体282-3)(4g,13.27mmol,1.0当量)在DMF/MeOH(40mL/4mL)中的溶液中添加$TMSN_3$(2.3g,19.91mmol,1.5当量)。将混合物在100-110℃下搅拌16小时,用水(100mL)稀释,用EA(100mL*4)提取,用盐水(100mL*3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到粗化合物,其通过CombiFlash(DCM/MeOH=10/1)纯化,得到3-(2H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(中间体282-4)。LC-MS:$[M+H]^+$=345.0。

[0518] 中间体282-5a:3-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯

[0519] 中间体282-5b:3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯

[0520] 

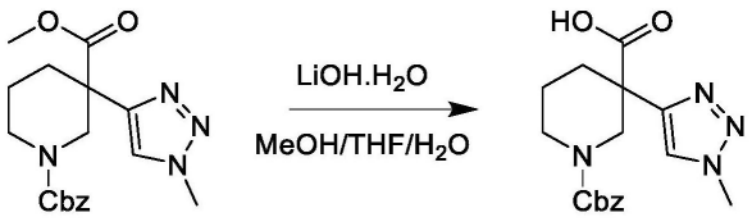
282-4 282-5a 282-5b

[0521] 向3-(2H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(中间体282-4)(3.3g,9.58mmol,1.0当量)在DMF(40mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(15.6g,47.9mmol,5当量)和MeI(9.3g,28.74mmol,3当量)。将混合物在13-18℃下搅拌16小时。过滤混合物,并且浓缩滤液,得到粗化合物,其通过制备型HPLC纯化,得到3-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(中间体282-5a)和3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(中间体282-5b)。

[0522] 中间体282-5a:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.63-7.47(m,1H),7.44-7.27(m,5H),5.15-5.07(m,2H),4.40-4.15(m,IH),4.09(s,3H),3.90-3.70(m,1H),3.60(brs,4H),3.48-3.32(m,1H),2.38(brs,1H),2.26-2.10(m,1H),1.70-1.55(m,2H)。LC-MS:$[M+H]^+$=359.3。

[0523] 中间体282-5b:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.81(s,IH),7.44-7.27(m,5H),5.12(s,2H),4.48-4.04(m,1H),4.00(s,3H),3.94-3.82(m,0.6H),3.73-3.43(m,2H),3.60(s,3H),3.28-3.17(m,0.4H),2.48-2.10(m,2H),1.82-1.47(m,2H)。

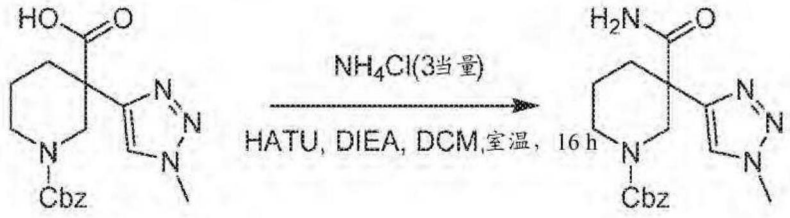
[0524] 中间体282-6:1-((苄氧基)羰基)-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-3-甲酸

[0525] 

282-5a 282-6

[0526] 中间体282-6通过使用与实施例281中的中间体281-6类似的程序通过用中间体282-5a替代中间体281-5来制备。LC-MS:$[M+H]^+$=345.4。

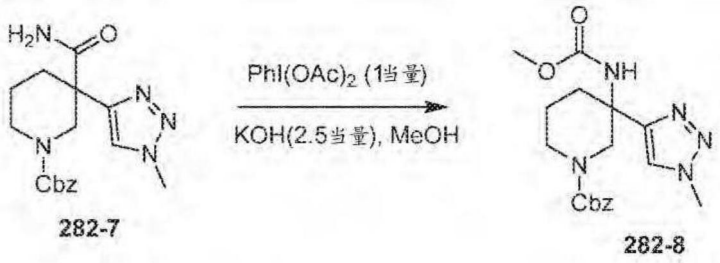
[0527] 中间体282-7:3-氨基甲酰基-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸苄酯

[0528] 

282-6 282-7

[0529] 中间体282-7通过使用与实施例281中的中间体281-7类似的程序通过用中间体282-6替代中间体281-6来制备。LC-MS:$[M+H]^+$=344.1。

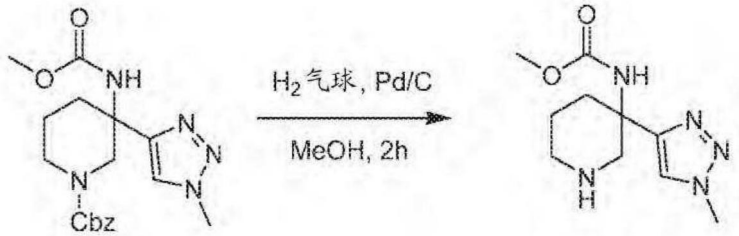
[0530] 中间体282-8:3-((甲氧基羰基)氨基)-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-甲酸苄酯

[0531] 

282-7 282-8

[0532] 中间体282-8通过使用与实施例177中的中间体177-3类似的程序通过用中间体281-7替代中间体177-3来制备。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.64-7.30(m,6H),5.29-5.10(m,2H),4.09-3.71(m,6H),3.57(s,3H),3.30(brs,1H),2.69-2.45(m,1H),2.37-2.15(m,1H),1.82-1.65(m,1H),1.55-1.45(m,1H)。LC-MS:$[M+H]^+$=374.1。

[0533] 中间体282-9:(3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯

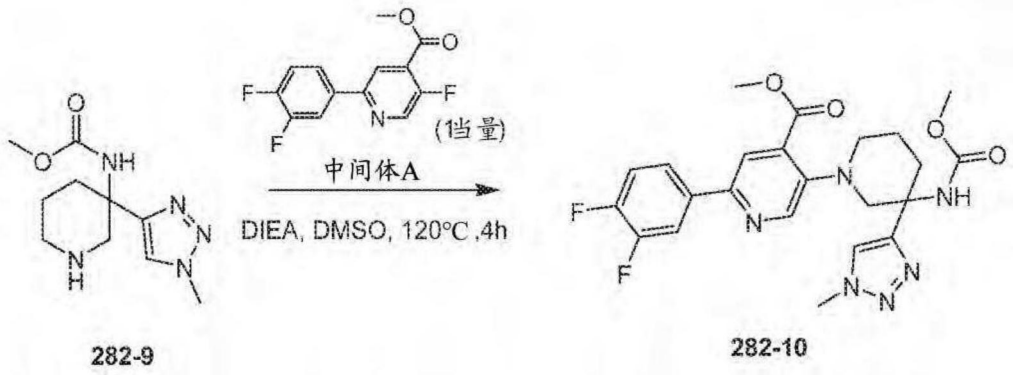
[0534] 

282-8 282-9

[0535] 中间体282-9通过使用与实施例269中的中间体269-4类似的程序通过用中间体

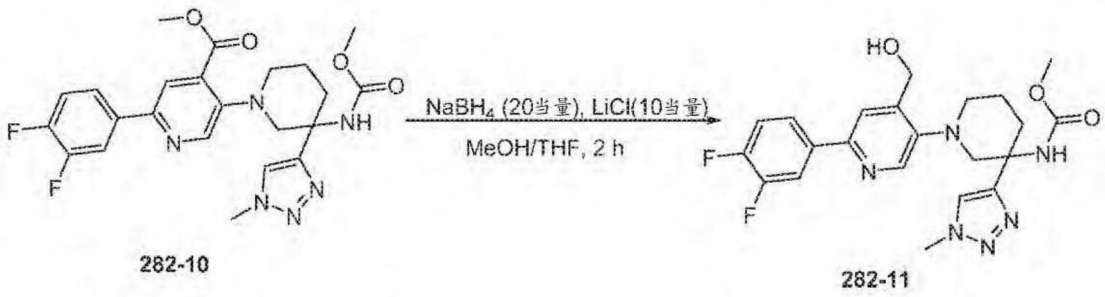
281-8替代中间体269-3来制备。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm7.81(s,1H),4.06(s,3H),3.56(s,3H),3.40-3.32(m,1H),3.13-2.89(m,2H),2.71-2.62(m,1H),2.39(d,J=13.6Hz,1H),2.08-1.99(m,1H),1.79-1.66(m,1H),1.57-1.47(m,1H)。

[0536] 中间体282-10:2-(3,4-二氟苯基)-5-(3-((甲氧基羰基)氨基)-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)异烟酸甲酯

[0537] 

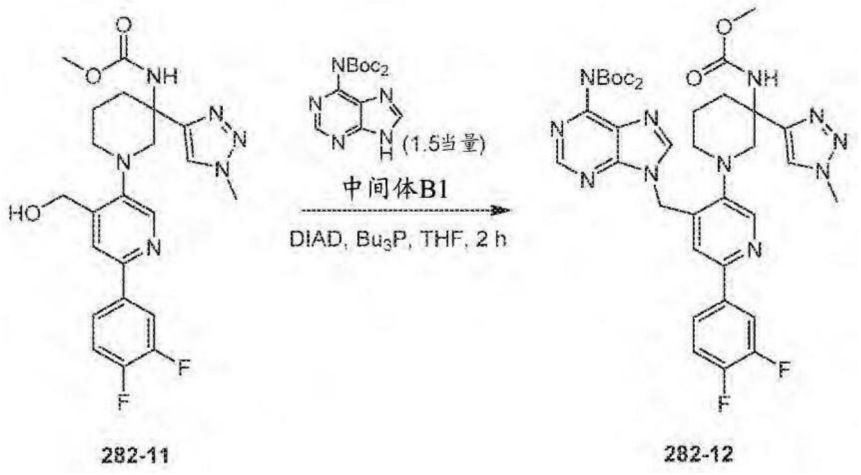
[0538] 中间体282-10通过使用类似于实施例177中的中间体177-5的程序通过用中间体282-9替代中间体177-4来制备。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.56(s,1H),7.98(s,1H),7.87-7.81(m,12Hz,1H),7.72-7.67(m,1H),7.64(s,1H),7.27-7.20(m,1H),6.87(brs,1H),4.07(s,3H),4.03(s,3H),3.72-3.68(m,0.5H),3.66(s,3H),3.60-3.50(m,0.5H),3.35(d,J=11.2Hz,1H),3.18(d,J=12.4Hz,1H),3.10(td,J=11.6Hz,2.8Hz,1H),2.94(d,J=11.2Hz,1H),2.09-1.70(m,3H)。LC-MS:$[M+H]^+$=487.5。

[0539] 中间体282-11:(1-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯

[0540] 

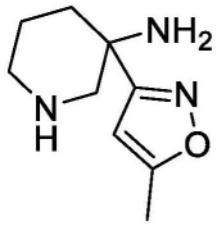
[0541] 中间体282-11通过使用类似于实施例177中的中间体177-6的程序通过用中间体282-10替代中间体177-5来制备。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.46(s,1H),7.86-7.80(m,1H),7.70-7.66(m,1H),7.65(s,1H),7.57(s,1H),7.25-7.19(m,1H),5.75(brs,1H),4.85-4.77(m,2H),4.08(s,3H),3.95(brs,1H),3.62(s,3H),3.69-3.52(m,1H),3.42(d,J=11.2Hz,1H),3.13(d,J=11.6Hz,1H),3.03-2.94(m,1H),2.64-2.52(m,1H),2.25-2.10(m,1H),2.02-1.94(m,1H),1.85-1.77(m,1H)。LC-MS:$[M+H]^+$=459.1。

[0542] 中间体282-12:(叔丁氧基羰基)(9-((2-(3,4-二氟苯基)-5-(3-((甲氧基羰基)氨基)-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯

[0543] 

[0544] 中间体282-12通过使用类似于实施例177中的中间体177-7的程序通过用中间体282-11替代中间体177-6来制备。LC-MS:$[M+H]^+$=776.3。

[0545] 中间体284-4:3-(5-甲基异噁唑-3-基)哌啶-3-胺

[0546] 
284-4

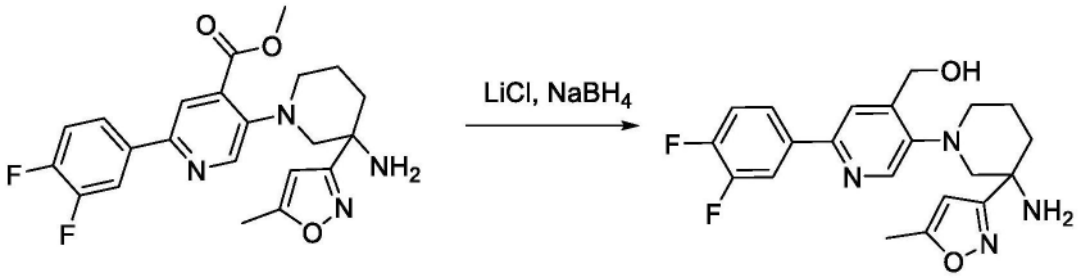
[0547] 将3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸苄酯(238mg,0.656mmol)和盐酸羟胺(38mg,0.547mmol)以及K_2CO_3(91mg,0.656mmol)在EtOH/H_2O(1:1,20mL)中的混合物在室温下搅拌过夜,并且将混合物用EA(20mL)和H_2O(10mL)处理。分离各层并且将水层用EA(10mL*2)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液,得到(E)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((肟基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(284-1)。LC-MS:$[M+H-100]^+$=277.9。

[0548] 向(E)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((肟基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(284-1)(2g,5.3mmol)在DMF(20mL)中的混合物中添加NCS(1.061g,7.95mmol)。将混合物在40℃下搅拌2小时。然后将混合物用EA(20mL)和H_2O(20mL)处理。分离各层,且将水层用EA(20mL*2)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液,得到粗(Z)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(氯(肟基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(284-2)。

[0549] 向粗(Z)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(氯(肟基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(284-2)(2g,4.86mmol)在DCM(50mL)中的混合物中添加2-氯丙-1-烯(7.43g,97mmol)和TEA(3.41mL,24.28mmol)。将混合物加热至40℃过夜。然后浓缩混合物。将残余物纯化,用在正己烷中的EA(0至50%)洗脱,得到3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酸苄酯(284-3)。LC-MS:$[M+H]^+$=415.9。

[0550] 将3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酸苄酯(284-3)(700mg,1.685mmol)在HBr的HOAc溶液(10mL)中的混合物在室温下搅拌8小时。浓缩混合物,并且将残余物用1MNaOH水溶液调节到pH=10~12。然后将混合物用i-PrOH/DCM(1:320mL*3)提取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液,得到3-(5-甲基异噁唑-3-基)哌啶-3-胺(中间体284-4)。LC-MS:$[M+H]^+$=182.0。

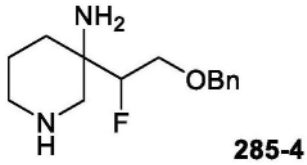
[0551] 中间体284-6:(5-(3-氨基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲醇

[0552] 

[0553] 5-(3-氨基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(中间体284-5)按照类似于实施例177-5中所述的程序且由对应的中间体制备。LC-MS:$[M+H]^+$=428.9,429.8。

[0554] 中间体284-6通过使用类似于实施例177中的中间体177-6的程序通过用中间体284-5替代中间体177-5来制备。LC-MS:$[M+H]^+$=400.9,401.9。

[0555] 中间体285-4:3-(2-(苄氧基)-1-氟乙基)哌啶-3-胺

[0556] 

[0557] 在室温下向2-(苄氧基)乙醛(0.652g,4.34mmol)在0.025M NaOH水溶液(15mL,0.375mmol)中的溶液中添加2-(苄氧基)乙醛(0.652g,4.34mmol)和N,N,N-三甲基十六烷-1-氯化铵(0.139g,0.434mmol),将混合物在室温、N_2气氛下搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc(20ml*3)提取,将合并的有机相用水(20ml)、盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到残余物。残余物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至30%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到3-(2-(苄氧基)-1-羟乙基)-3-硝基哌啶-1-甲酸叔丁酯(285-1)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm.40-7.24(m,6H),5.84(dd,J=28.5,6.2Hz,1H),4.79-4.56(m,1H),4.54-4.44(m,2H),4.07-3.91(m,1H),3.85(s,1H),3.59(ddd,J=27.8,10.5,4.9Hz,1H),3.39(ddd,J=12.0,10.4,6.3Hz,1H),3.18(dd,J=22.8,13.2Hz,1H),2.72(s,1H),2.41(t,J=15.6Hz,1H),1.95-1.77(m,1H),1.61(dt,J=14.0,3.9Hz,1H),1.37(d,J=2.5Hz,9H)。LC-MS:$[M+H-100]^+$=281.2。

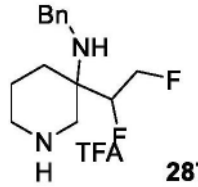
[0558] 在0℃下向3-(2-(苄氧基)-1-羟乙基)-3-硝基哌啶-1-甲酸叔丁酯(285-1)(0.93g,2.445mmol)在DCM(20mL)中的溶液中添加DAST(0.646mL,4.89mmol),将混合物在0℃、N_2气氛下搅拌3小时。然后将反应混合物用水稀释,用EtOAc(20ml*3)提取,并且在水性条件下处理,真空浓缩后得到残余物。残余物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至40%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到3-(2-(苄氧基)-1-氟乙基)-3-硝基哌啶-1-甲酸叔丁酯(285-2)。LC-MS:[M+H-100]+=383.1。

[0559] 在室温下向3-(2-(苄氧基)-1-氟乙基)-3-硝基哌啶-1-甲酸叔丁酯(285-2)(200mg,0.684mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中添加Zn粉(44.7mg,0.684mmol),然后在0℃下逐滴添加4M HCl(2.281mL,6.84mmol),添加后,将混合物在0℃、N_2气氛下搅拌3小时。将反

应混合物过滤并浓缩,得到残余物。残余物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至40%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到3-氨基-3-(2-(苄氧基)-1-氟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(285-3)。LC-MS:$[M+H]^+$=263.2。

[0560] 在室温下向3-氨基-3-(2-(苄氧基)-1-氟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(285-3)(180mg,0.511mmol)在DCM(15mL)中的溶液中添加TFA(5mL,64.9mmol),将混合物在室温、N_2气氛下搅拌1小时。然后真空浓缩混合物,得到TFA盐形式的3-(2-(苄氧基)-1-氟乙基)哌啶-3-胺(中间体285-4)。LC-MS:$[M+H]^+$=253.2。

[0561] 中间体287-6:2,2,2-三氟乙醛化合物与N-苄基-3-(1,2-二氟乙基)哌啶-3-胺(1:1)

[0562] 

287-6

[0563] 将在THF(200mL)中的$AlLiH_4$(13.42g,353.45mmol)在80℃下搅拌2小时。然后在-60℃下将混合物添加到在THF(100mL)中的2-氟乙酸乙酯(150g,1.41mol),并且将其在-60℃下搅拌1小时。在-60℃下混合物通过EtOH(20mL)淬灭,将其倒入冰-水(500mL)和H_2SO_4(50mL)的溶液中,并且用MTBE(150mL*3)提取。真空浓缩有机层(25℃),得到残余物。残余物通过蒸馏(-0.095MPa,25~50℃)纯化,得到1-乙氧基-2-氟乙-1-醇(287-1)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=4.30-4.16(m,2H),3.61(q,J=7.1Hz,2H),1.20-1.18(m,3H)。

[0564] 向3-硝基哌啶-1-甲酸叔丁酯(40g,173.72mmol)在THF(40mL)中的溶液中添加1-乙氧基-2-氟乙-1-醇(287-1)(93.90g,868.58mmol)、K_2CO_3(12.00g,86.86mmol)并且在40℃下搅拌4小时。真空浓缩混合物,得到残余物。残余物通过柱色谱法(PE/EA=50:1~10:1)纯化,得到3-(2-氟-1-羟乙基)-3-硝基哌啶-1-甲酸叔丁酯(287-2)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=4.78-4.62(m,1H),4.60-4.50(m,1H),4.50-4.41(m,1H),4.22-4.02(m,1H),3.99-3.60(m,1H),3.48-2.92(m,2H),2.57-2.37(m,1H),2.34-2.10(m,1H),1.74-1.64(m,2H),1.47(m,9H)。LCMS:$[M+H-56]^+$=237.3。

[0565] 向3-(2-氟-1-羟乙基)-3-硝基哌啶-1-甲酸叔丁酯(287-2)(25g,85.53mmol)在DCM(100mL)中的溶液中添加BAST(85.15g,384.87mmol)并且在50℃下搅拌4小时。将混合物用$NaHCO_3$水溶液(1.0L)淬灭,用EA(200mL*3)提取。真空浓缩有机层,得到残余物。残余物通过柱色谱法(PE:EA=100:1~20:1)纯化,得到3-(1,2-二氟乙基)-3-硝基哌啶-1-甲酸叔丁酯(287-3)。LCMS:$[M+H-56]^+$=239.3。

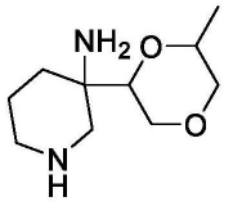
[0566] 向3-(1,2-二氟乙基)-3-硝基哌啶-1-甲酸叔丁酯(287-3)(10.0g,33.98mmol)在MeOH(100mL)中的溶液中添加Pd/C(5.0g,10%纯度)并且在H_2(15Psi)、40℃下搅拌16小时。将混合物过滤并真空浓缩,得到粗3-氨基-3-(1,2-二氟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(287-4)。LCMS:$[M+H-56]^+$=209.3。

[0567] 将3-氨基-3-(1,2-二氟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(287-4)(8.1g,30.65mmol)和苯甲醛(4.88g,45.97mmol)在EtOH(100mL)中的溶液在40℃下搅拌1小时。然后将$NaBH_4$(5.8g,153.23mmol)添加到混合物中并在40℃下搅拌16小时。LCMS检测反应。将混合物通过NH_4Cl水溶液(100mL)淬灭,用H_2O(200mL)稀释,用EA(50mL*3)提取。真空浓缩有机层,得到3-(苄

基氨基)-3-(1,2-二氟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(287-5)。LCMS:$[M+H]^+$=355.4。

[0568] 向3-(苄基氨基)-3-(1,2-二氟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(287-5)(7.0g,19.75mmol)在DCM(20mL)中的溶液中添加TFA(10mL)并在40℃下搅拌3小时。将混合物通过$NaHCO_3$水溶液(200mL)淬灭,用DCM(50mL*3)提取。真空浓缩有机层,得到2,2,2-三氟乙醛化合物与N-苄基-3-(1,2-二氟乙基)哌啶-3-胺(1:1)(中间体287-6)。LCMS:$[M+H]^+$=254.9。

[0569] 中间体288-9:3-(6-甲基-1,4-二噁烷-2-基)哌啶-3-胺

[0570] 

288-9

[0571] 在0℃下向NaH(7.7g,180mmol,1.0当量)在无水THF(120ml)中的搅拌溶液中逐滴添加丙-2-烯-1-醇(10.4g,180mmol,1.0当量)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟,并且在15℃下再搅拌15分钟。此外,在0℃下向NaH(7.7g,180mmol,1.0当量)和THF(60mL)的另一悬浮液中添加无水2-氯乙酸,在0℃下搅拌15分钟后,添加先前制备的溶液,并且将反应混合物在15℃下搅拌12小时。反应混合物通过水(100mL)淬灭,将水层酸化并用EA(200mL*3)提取,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到2-(烯丙氧基)乙酸(288-1)。^1H NMR(400MHz,CDCl3)δppm 5.98-5.85(m,IH),5.39-5.22(m,2H),4.15(s,2H),4.13(m,2H)。LC-MS:$[M+Na]^+$=161.1。

[0572] 在15℃下向2-(烯丙氧基)乙酸(288-1)(9.2g,79.23mmol,1.0当量)在无水DCM(60mL)中的溶液中逐滴添加DMF(115mg,1.58mmol,0.02当量)和$(COCl)_2$(12.1g,95.07mmol,1.2当量)。将反应混合物在15℃下搅拌2小时。真空浓缩反应混合物,得到粗2-(烯丙氧基)乙酰氯(288-2)。LC-MS:$[M+C_7H_9N-HCl+H]+$=206.2。

[0573] 在-78℃下向哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(16.9g,60.94mmol,1.0当量)在无水THF(170mL)中的溶液中逐滴添加LiHMDS溶液(61mL,60.94mmol,1.0当量)。将反应混合物在-78℃下搅拌1小时,在-78℃下逐滴添加2-(烯丙氧基)乙酰氯(288-2)(8.2g,60.94mmmol,1.0当量),将反应物在-78℃下搅拌1小时并且在15℃下再搅拌1小时。将反应混合物用饱和NH_4Cl(200mL)淬灭,用EA(100mL*3)提取,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到粗3-(2-(烯丙氧基)乙酰基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(288-3)。LC-MS:$[M+H]^+$=376.2。

[0574] 在15℃下向3-(2-(烯丙氧基)乙酰基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(288-3)(20.4g,53.34mmol,1.0当量)在MeOH(100mL)中的溶液中逐份添加$NaBH_4$(2.0g,53.34mmol,1.0当量)。将反应物在15℃下搅拌3小时。将反应混合物用饱和NH_4Cl(100mL)淬灭,用2NHCl酸化至PH=4~5,用EtOAc(100ml*3)提取,将合并的有机相用水(100ml)、盐水(100ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到残余物。残余物通过快速色谱法(SiO_2,PE/EA=20:1至1:1)纯化,得到3-(2-(烯丙氧基)-1-羟乙基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(288-4)。LC-MS:$[M+H]^+$=378.3。

[0575] 向3-(2-(烯丙氧基)-1-羟乙基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(288-4)(10.4g,27.55mmol,1.0当量)在无水MeCN(100mL)中的溶液中添加NIS(10.6g,4.684mmol,1.7当量)。将反应混合物在90℃下搅拌3小时。将反应混合物用饱和Na_2SO_3(50mL)淬灭,用EA

(100mL*3)提取,经无水Na_2SO_4干燥,浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO_2,PE/EA=20/1至2/1)纯化,得到3-(6-(碘甲基)-1,4-二噁烷-2-基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(288-5)。LC-MS:$[M+H]^+$=504.2。

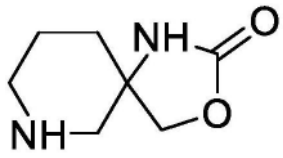
[0576] 向3-(6-(碘甲基)-1,4-二噁烷-2-基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(288-5)(4.3g,8.54mmol,1.0当量)和n-Bu3SnH(2.5g,8.54mmol,1.0当量)在无水甲苯(200mL)中的溶液中添加AIBN(140mg,0.85mmol,0.1当量),将反应混合物在N_2下搅拌16小时。反应混合物通过KF(0.5g,8.54mmol,1.0当量)在H_2O(50mL)中的溶液淬灭,用水(100mL)稀释,用EA(100mL*3)提取,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到残余物。残余物通过柱色谱法(SiO_2,PE/EA=20/1至1/1)纯化,得到3-(6-甲基-1,4-二噁烷-2-基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(288-6)。LC-MS:$[M+H]^+$=378.3。

[0577] 在室温下向3-(6-甲基-1,4-二噁烷-2-基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(288-6)(3.6g,9.54mmol,1.0当量)在MeOH(50mL)中的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(4.0g,95.38mmol,10.0当量)在H_2O(50mL)中的溶液。将反应物在室温下搅拌16小时。将反应混合物真空浓缩以去除大部分MeOH,用20ml水稀释,将水相用EA(10mL*3)洗涤。然后将水相用2N HCl酸化至PH=3~4,用EA(50mL*3)提取,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到1-((苄氧基)羰基)-3-(6-甲基-1,4-二噁烷-2-基)哌啶-3-甲酸(288-7)。LC-MS:$[M+H]^+$=364.3。

[0578] 在20℃下向1-((苄氧基)羰基)-3-(6-甲基-1,4-二噁烷-2-基)哌啶-3-甲酸(288-7)(2.1g,5.78mmol,1.0当量)在无水THF(800mL)中的溶液中添加TEA(1.7g,17.34mmol,3.0当量)和DPPA(2.2g,8.09mmol,1.4当量),将反应混合物在70℃下搅拌2小时并且冷却至20℃,然后添加KOH(1.0g,17.34mmol,3.0当量)在H_2O(10mL)中的溶液。将反应混合物在20℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩,用EA(50mL*3)提取,用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,真空浓缩。粗品通过柱色谱法(SiO_2,PE/EA=20/1至EA)纯化,得到不纯的产物,其通过制备型HPLC进一步纯化,得到3-氨基-3-(6-甲基-1,4-二噁烷-2-基)哌啶-1-甲酸苄酯(288-8)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.39-7.21(m,5H),5.06(m,2H),3.96-2.86(m,10H),1.82-1.61(m,2H),1.52-1.31(m,2H),1.30-0.96(m,3H)。LC-MS:$[M+H]^+$=335.3。

[0579] 向3-氨基-3-(6-甲基-1,4-二噁烷-2-基)哌啶-1-甲酸苄酯(288-8)(1.0g,2.99mmol,1.0当量)在MeOH(10ml)中的溶液中添加$Pd(OH)_2$(104mg,10重量%),将反应混合物在20℃、H_2气氛(16Psi)下搅拌8小时。将反应混合物过滤并真空浓缩,得到粗3-(6-甲基-1,4-二噁烷-2-基)哌啶-3-胺(中间体288-9)。

[0580] 中间体292-3:3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮

[0581] 

292-3

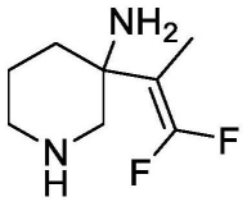
[0582] 在20℃下向3-(羟甲基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-乙酯(中间体22-2)(2.0g,6.97mmol,1.0当量)在THF/MeOH/H_2O(1:1:1,30mL)中的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(0.87g,20.9mmol,3.0当量)。将混合物在20℃下搅拌8小时。添加水(50mL)并且将混合物用EtOAc(100mL*3)提取。水相通过1M HCl酸化至pH=2-3,然后用EtOAc(100mL*3)提取。将合并的有

机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到1-(叔丁氧基羰基)-3-(羟甲基)哌啶-3-甲酸(292-1)。^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ 4.05-3.85(m,1H),3.85-3.65(m,3H),3.45-3.20(m,1H),3.14-2.95(m,1H),1.97-1.85(m,1H),1.80-1.70(m,1H),1.62-1.52(m,2H),1.44(s,9H)。

[0583] 在N_2、20℃下向1-(叔丁氧基羰基)-3-(羟甲基)哌啶-3-甲酸(292-1)(1.8g,6.94mmol,1.0当量)在甲苯(40mL)中的溶液中添加TEA(1.4g,13.9mmol,2.0当量)和DPPA(2.7g,10.4mmol,1.5当量)。然后将反应混合物在110℃下搅拌8小时。添加H_2O(100mL)并且将混合物用EtOAc(100mL*3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(PE:EA=1:1)纯化,得到2-氧代-3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯(292-2)。^{1}H NMR($CDCl_3$400MHz):δ5.87(brs,1H),4.22(d,J=8.8Hz,1H),4.07(d,J=8.8Hz,1H),3.66-3.42(m,2H),3.38-3.18(m,2H),1.85-1.78(m,2H),1.75-1.65(m,1H),1.60-1.52(m,1H),1.48(s,9H)。

[0584] 将2-氧代-3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯(292-2)(0.6g,2.34mmol,1.0当量)在HCl/二噁烷(5mL,4N)中的溶液在20℃下搅拌2小时。浓缩混合物,得到粗3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮(中间体292-3)。

[0585] 中间体293-8:3-(1,1-二氟丙-1-烯-2-基)哌啶-3-胺

[0586] 

293-8

[0587] 在-70℃、N_2气氛下向3-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(25g,119.0mmol,1.0当量)在THF(300mL)中的溶液中逐滴添加LiHMDS(178mL,178.57mmol,1.5当量)。将反应混合物在-70℃下搅拌30分钟,然后添加CH_3CHO(7.85g,178.57mmol,3当量)。将反应物用NH_4Cl水溶液(200mL)淬灭,用EtOAc(100mLx3)提取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过Combi-flash(在PE中的EtOAc,10%~50%)纯化,得到3-(1-羟乙基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(293-1)。

[0588] 向3-(1-羟乙基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体293-1)(9g,35.43mmol,1.0当量)在DCM(150mL)中的溶液中添加DMP(22.5g,53.15mmol,1.5当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将反应物用$NaHCO_3$水溶液(150mL)和Na_2SO_3水溶液(150mL)淬灭,用EtOAc(150mL x3)提取。将合并的有机层用$NaiHCO_3$水溶液(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到3-乙酰基-3-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(293-2)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm4.50-3.85(m,2H),3.20-3.05(m,1H),2.95-2.60(m,1H),2.46(s,3H),2.25-1.70(m,4H),1.48(s,9H)。

[0589] 向3-乙酰基-3-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(293-2)(5g,19.84mmol,1.0当量)在DCM(100mL)中的溶液中添加TFA(15mL)。将混合物在20℃下搅拌2小时。然后浓缩反应混合物。将残余物用EtOAc(150mL)稀释,并且添加$NaHCO_3$水溶液(150mL)。然后添加CbzCl(4.0g,23.81mmol,1.2当量)。将反应混合物在20℃下再搅拌1小时。将产物用EtOAc(50mL x3)提取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过combi-

flash(在PE中的EtOAc,0%-30%)纯化,得到3-乙酰基-3-氰基哌啶-1-甲酸苄酯(293-3)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.45-7.30(m,5H),5.25-5.10(m,2H),4.50-4.05(m,2H),3.20(d,J=13.6MHz,1H),2.95-2.75(m,1H),2.47(d,J=16.8MHz,3H),2.25-1.60(m,4H)。

[0590] 在-70℃、N_2气氛下向3-乙酰基-3-氰基哌啶-1-甲酸苄酯(293-3)(5g,17.46mmol,1.0当量)和2-((二氟甲基)磺酰基)吡啶(5g,26.19mmol,1.5当量)在THF(50mL)中的溶液中逐滴添加KHMDS(26mL,26.19mmol,1.5当量)。将混合物在-70℃下搅拌2小时。将反应物用NH_4Cl水溶液(50mL)淬灭并用EtOAc(50mL x3)提取。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到3-氰基-3-(1,1-二氟-2-羟基-1-(吡啶-2-基磺酰基)丙-2-基)哌啶-1-甲酸苄酯(293-4)。LC-MS:$[M+H]^+$=480.0。

[0591] 向3-氰基-3-(1,1-二氟-2-羟基-1-(吡啶-2-基磺酰基)丙-2-基)哌啶-1-甲酸苄酯(293-4)(12g,粗品)在DMF(30mL)中的溶液中添加饱和NH_4Cl(30mL)和HCl水溶液(30mL,6M)。将反应混合物在80℃下搅拌48小时。将反应物冷却并用H_2O(50mL)稀释。将产物用EtOAc(50mL x3)提取。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过combi-flash(在PE中的EtOAc,0%-20%)纯化,得到3-氰基-3-(1,1-二氟丙-1-烯-2-基)哌啶-1-甲酸苄酯(293-5)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.45-7.30(m,5H),5.30-5.15(m,2H),4.65-4.15(m,2H),3.10-2.70(m,2H),2.25(d,J=11.2MHz,1H),2.10-1.60(m,6H)。LC-MS:$[M+H]^+$=320.9。

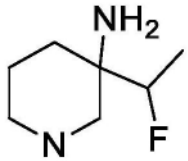
[0592] 向3-氰基-3-(1,1-二氟丙-1-烯-2-基)哌啶-1-甲酸苄酯(293-5)(2.7g,8.44mmol,1.0当量)、1MNaOH溶液(12.6mL,1.5当量)在MeOH(100mL)中的混合物中添加H_2O_2(30%,6.68g,59mmol,7.0当量)。将反应物在18℃下搅拌36小时。将反应物用饱和$Na_2S_2O_3$(50mL)淬灭。将水层用EtOAc(50mL x 3)提取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过combi-flash(在PE中的EtOAc,0-40%)纯化,得到3-氨基甲酰基-3-(1,1-二氟丙-1-烯-2-基)哌啶-1-甲酸苄酯(293-6)。^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δppm 7.42-7.30(m,5H),5.22-5.08(m,2H),4.48(brs,1H),3.99(brs,1H),3.17-2.88(m,2H),2.53(brs,1H),1.76-1.46(m,7H)。

[0593] 在0℃下向3-氨基甲酰基-3-(1,1-二氟丙-1-烯-2-基)哌啶-1-甲酸苄酯(293-6)(1.34g,4mmol,1.0当量)和KOH(560mg,10mmol,2.5当量)在MeOH(30mL)中的溶液中添加$PhI(OAc)_2$(1.53g,4.8mmol,1.2当量)。将所得混合物在15℃下搅拌3小时。将反应物用饱和NH_4Cl溶液(50mL)淬灭。将水层用EtOAc(50mL x3)提取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过combi-flash(在PE中的EtOAc,0-30%)纯化,提供3-(1,1-二氟丙-1-烯-2-基)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯(293-7)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.42-7.30(m,5H),5.24-5.08(m,2H),4.30(d,J=14.2Hz,1H),4.18-4.04(m,1H),3.60(s,3H),2.82(brs,2H),1.73-1.60(m,4H),1.57(s,3H)。LC-MS:$[M+H]^+$=369.0。

[0594] 向3-(1,1-二氟丙-1-烯-2-基)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯(293-7)(600mg,1.63mmol,1.0当量)在DCM(15mL)中的溶液中添加TMSI(977mg,4.89mmol,3.0当量)。将反应物在16℃下搅拌18小时。将反应物用水(10mL)淬灭。水层通过1M HCl溶液调节至pH=4-5。将混合物在DCM与水之间分配。将水层冻干,得到3-(1,1-二氟丙-1-烯-2-基)哌啶-3-胺盐酸盐(中间体293-8)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.73(d,J=13.4Hz,1H),3.17(d,J=12.8Hz,2H),2.98(t,J=10.2Hz,1H),2.27(d,J=13.6Hz,1H),2.01-1.78(m,

2H),1.71(t,J=3.4Hz,3H),1.65-1.50(m,1H)。LC-MS:$[M+H]^+$=177.1

[0595] 中间体295-6:3-(1-氟乙基)哌啶-3-胺

[0596] 

295-6

[0597] 在室温下向3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(160mg,0.41mmol)在MeOH(10ml)中的溶液中添加LiCl(510mg,12.3mmol)和$NaBH_4$(462mg,12.3mmol)。将反应混合物在此温度下搅拌,直至没有起始材料剩余。将反应混合物用EA稀释,用1N HCl和盐水洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗醇。LC-MS:$[M+H-100]^+$=265.0。

[0598] 向所述醇(560mg,1.537mmol)在DCM(15ml)中的溶液中添加戴斯-马丁试剂(782mg,1.844mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用$NaHCO_3$水溶液(10ml)处理并且分离各层。将水层用DCM(10ml*2)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液。将残余物纯化,用在正己烷中的EA(0%至50%)洗脱,得到3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸苄酯(295-1)。LC-MS:$[M+H-100]^+$=624.8。

[0599] 在-78℃下向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸苄酯(295-1)(100mg,0.276mmol)在THF(10ml)中的溶液中逐滴添加在2-Me THF中的CH_3MgBr水溶液(3M,0.138mL,0.414mmol)。将混合物在-78℃下再搅拌1小时,并使其温热至0℃,再历时2小时。将混合物用NH_4Cl水溶液(10ml)淬灭并用EA(20ml*3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液。将残余物纯化,用在正己烷中的EA(0%至50%)洗脱,得到醇。LC-MS:$[M+H-100]^+$=279.0。向所述醇(100mg,0.264mmol)在DCM(3ml)中的溶液中添加TFA(0.5ml)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。真空浓缩混合物(在低于40℃下),得到3-氨基-3-(1-羟乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(295-2)。LC-MS$[M+H]^+$=279.0。

[0600] 向3-氨基-3-(1-羟乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(295-2)(330mg,1.186mmol)、DMAP(14.48mg,0.119mmol)和DIPEA(0.958mL,5.34mmol)在DCM(20mL)中的溶液中分批添加NsCl(657mg,2.96mmol)。将混合物在室温、N_2下搅拌过夜。将反应物用$NaHCO_3$水溶液(20mL)处理。分离各层。将水层用DCM(20mL*2)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液。将残余物纯化,用在EA中的正己烷(0%至30%)洗脱,得到2-甲基-1-((4-硝基苯基)磺酰基)-1,5-二氮杂螺[2.5]辛烷-5-甲酸苄酯(295-3)。LC-MS:$[M+H]^+$=445.8。

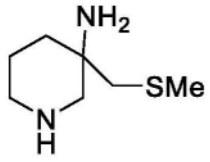
[0601] 在N_2下向2-甲基-1-((4-硝基苯基)磺酰基)-1,5-二氮杂螺[2.5]辛烷-5-甲酸苄酯(295-3)(420mg,0.943mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加在THF中的1M TBAF(0.606mL,0.606mmol)。将混合物加热至45℃过夜。将混合物冷却至室温,并且用EA(15mL)和H_2O(10mL)处理。分离各层并用EA(15mL*3)提取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液浓缩并经由制备型HPLC纯化,得到3-(1-氟乙基)-3-((4-硝基苯基)磺酰氨基)哌啶-1-甲酸苄酯(295-4)。LC-MS:$[M+H]^+$=465.8。

[0602] 将巯基乙酸(71.2mg,0.773mmol)和DBU 235(98mg,1.547mmol)在CH_3CN(10mL)中的混合物在N_2下搅拌5分钟。然后添加在CH_3CN(2mL)中的3-(1-氟乙基)-3-((4-硝基苯基)磺

酰氨基)哌啶-1-甲酸苄酯(295-4)(120mg,0.258mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜并浓缩。将残余物用EA(10ml)处理并用$NaHCO_3$水溶液(5mL*2)、H_2O(10mL)和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液,并且残余物经由制备型HPLC纯化,得到3-氨基-3-(1-氟乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(295-5)。LC-MS:$[M+H]^+$=281.1。

[0603] 在N_2下向3-氨基-3-(1-氟乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(295-5)(120mg,0.428mmol)在MeOH(15ml)中的溶液中添加Pd(OH)2(60mg)。然后将混合物在H_2气球下搅拌3小时。过滤混合物,并且浓缩滤液,得到3-(1-氟乙基)哌啶-3-胺(中间体295-6)。LC-MS:[M+H]+=147.1

[0604] 中间体297-6:3-((甲硫基)甲基)哌啶-3-胺

[0605] 

297-6

[0606] 在0℃下向3-((((三氟甲基)磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-乙酯(22-3)(18.0g,39.7mmol,1.0当量)在THF(200mL)中的溶液中添加MeSNa(11.0g,159mmol,4.0当量)。将所得混合物在15-20℃下搅拌16小时。将反应物用水(300mL)淬灭并用EtOAc(300mLx3)提取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。残余物通过Combi Flash(30%在PE中的EtOAc)纯化,得到3-((甲硫基)甲基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-乙酯(297-1)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.25-7.45(5H,m),5.13(2H,s),4.05-4.25(2H,m),3.80-4.00(1H,m),3.25-3.60(3H,m),2.60-2.85(2H,m),2.00-2.15(4H,m),1.55-1.75(3H,m),1.10-1.30(3H,m)。

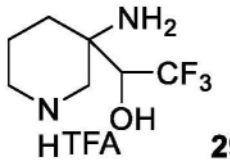
[0607] 将3-((甲硫基)甲基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-乙酯(297-1)(10.0g,28.5mmol,1.0当量)和$LiOH\cdot H_2O$(12.0g,285mmol,10.0当量)在MeOH/THF/H_2O(120mL,v/v/v=1/1/1)中的混合物在20℃下搅拌16小时。真空浓缩反应物。将残余物用水(200mL)稀释,并且用MTBE(100mL)提取。然后水层的pH通过1HHCl调节至5,并且用EtOAc(200mLx3)提取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗1-((苄氧基)羰基)-3-((甲硫基)甲基)哌啶-3-甲酸(297-2)。LC-MS:$[M+H]^+$=324.1。

[0608] 将1-((苄氧基)羰基)-3-((甲硫基)甲基)哌啶-3-甲酸(297-2)(8.00g,24.7mmol,1.0当量)、DPPA(7.50g,27.2mmol,1.1当量)和Et_3N(5.00g,48.5mmol,2.0当量)在甲苯(100mL)中的混合物在80℃、N_2下搅拌1小时。然后真空浓缩反应物。将残余物溶解在二噁烷(50mL)和6N HCl(50mL)中,并且将混合物在25-30℃下搅拌16小时。真空浓缩反应物。水层的pH通过1N NaOH调节至9。然后将混合物用EtOAc(200mLx3)提取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物溶解于DCM(100mL)中,添加DIPEA(10.0g,74.2mmol,3.0当量)和Boc_2O(11.0g,48.4mmol)。将所得混合物在25-30℃下搅拌16小时。真空浓缩反应物。残余物通过Combi Flash(20%在PE中的EtOAc)纯化,得到3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((甲硫基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(297-5)。LC-MS:$[M+H-100]^+$=295.1。

[0609] 在约0℃下向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((甲硫基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(297-5)(2.37g,6.00mmol,1当量)在CH_3CN(50mL)中的溶液中逐滴添加TMSI(3.60g,18mmol,3当量)。添加后,将反应混合物在相同温度下搅拌2小时。将反应混合物用MeOH(20mL)和HCl/二噁烷(5mL,4M)小心地淬灭。浓缩反应混合物。添加水(20mL)并用MTBE

(40mL*4)提取混合物。将水层冻干,得到粗3-((甲硫基)甲基)哌啶-3-胺(中间体297-6)。

[0610] 中间体299-3:2,2,2-三氟乙醛化合物与1-(3-氨基哌啶-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(1:1)

[0611] 

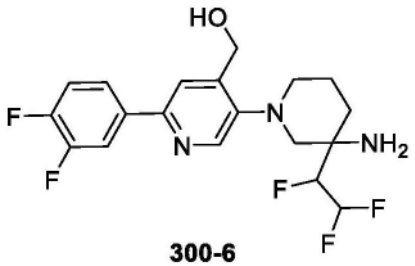
299-3

[0612] 在60℃下向3-硝基哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.0g,21.71mmol,1.0当量)和2,2,2-三氟乙-1,1-二醇(10.08g,86.86mmol,4.0当量)在THF(50mL)中的混合物中添加K_2CO_3(1.8g,13.03mmol,0.6当量),历时16小时。将1N HCl(10mL)添加到混合物中,且用EA(40mL*3)提取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到3-硝基-3-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(299-1)。H NMR:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 5.01-4.71(m,2H),4.67-4.34(m,1H),4.07-3.35(m,2H),2.88-2.13(m,2H),1.95-1.52(m,2H),1.50-1.36(m,9H)。LCMS:$[M+H-56]^+$=273.3。

[0613] 在25℃、N_2下向3-硝基-3-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(299-1)(4.0g,12.89mmol,1.0当量)和NH_4Cl(3.45g,64.45mmol,5.0当量)在EtOH/H_2O(40mL,v/v=4:1)中的溶液中添加Zn(8.43g,128.91mmol,10.0当量)。将混合物在80℃下搅拌16小时,在水性条件下处理,过滤并真空浓缩。粗品通过柱色谱法(PE:EA=10:1)纯化,得到3-氨基-3-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(299-2)。HNMR:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.05-3.93(m,1H),3.69-3.50(m,2H),3.22-2.74(m,2H),1.90-1.70(m,2H),1.68-1.60(m,2H),1.47(s,9H)。

[0614] 在氮气保护下向3-氨基-3-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(299-2)(1.2g,粗品)在DCM(10mL)中的溶液中逐滴添加TFA(2mL),并且将混合物在25℃下搅拌2小时。浓缩混合物,得到2,2,2-三氟乙醛化合物与1-(3-氨基哌啶-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(1:1)(中间体299-3)。

[0615] 中间体300-6:(5-(3-氨基-3-(1,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲醇

[0616] 

300-6

[0617] 向3-硝基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3g,13.03mmol)在THF(30mL)中的溶液中添加K_2CO_3(0.540g,3.91mmol)和1-乙氧基-2,2-二氟乙醇(4.93g,39.1mmol),将反应混合物在55℃、N_2气氛下搅拌18小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc(20ml*3)提取,将合并的有机相用水(20ml)、盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到残余物。残余物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至40%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到3-(2,2-二氟-1-羟乙基)-3-硝基哌啶-1-甲酸叔丁酯(300-1)。LC-MS:$[M+H]^+$=311.1

[0618] 将3-(2,2-二氟-1-羟乙基)-3-硝基哌啶-1-甲酸叔丁酯(300-1)(2.0g,6.45mmol)在BAST(20mL)中的溶液在60℃、N_2气氛下搅拌4小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc提取,将合并的有机相用水、饱和$NaHCO_3$溶液、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。将反应混合物用水稀释,用EtOAc(20ml*3-)提取,将合并的有机相用水(20ml)、盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到残余物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至30%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到3-硝基-3-(1,2,2-三氟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300-2)。LC-MS:$[M+H]^+$=313.1

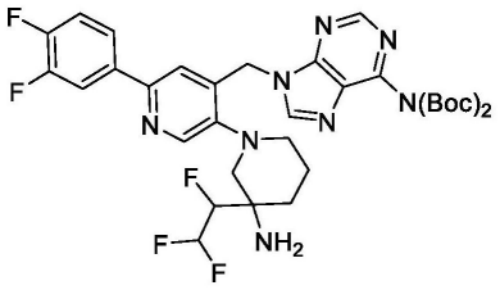
[0619] 向3-硝基-3-(1,2,2-三氟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300-2)(1.36g,4.35mmol)在EtOH(30mL)和水(15mL)中的溶液中添加Fe(2.432g,43.5mmol)和NH_4Cl(1.165g,21.77mmol),将反应混合物在60℃、N_2气氛下搅拌18小时。过滤反应混合物,并且将滤液用水稀释,用EtOAc(30ml*3)提取,将合并的有机相用水(20ml)、盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到残余物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至50%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到3-氨基-3-(1,2,2-三氟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300-3)。LC-MS:$[M+H]^+$=283.2。

[0620] 向3-氨基-3-(1,2,2-三氟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300-3)(700mg,2.480mmol)在DCM(12mL)中的溶液中添加TFA(4mL),将反应混合物在室温、N_2气氛下搅拌1小时。浓缩反应混合物,得到3-(1,2,2-三氟乙基)哌啶-3-胺(300-4)。LC-MS:$[M+H]^+$=183.2。

[0621] 在室温下向2-(3,4-二氟苯基)-5-氟异烟酸甲酯(中间体A)(0.847g,3.17mmol)和3-(1,2,2-三氟乙基)哌啶-3-胺(300-4)(1.3g,3.17mmol)在DMSO(30mL)中的溶液中添加DIPEA(15mL),将反应混合物在80℃、N_2气氛下搅拌8小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc(20ml*3)提取,在水性条件下处理,并且真空浓缩,得到残余物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至30%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到5-(3-氨基-3-(1,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(300-5)。LC-MS:$[M+H]^+$=430.1。

[0622] 在室温下向5-(3-氨基-3-(1,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(300-5)(0.65g,1.514mmol)在THF(20mL)和甲醇(20mL)中的溶液中添加氯化锂(1.284g,30.3mmol)和四氢硼酸钠(1.145g,30.3mmol),将反应混合物在室温、N_2气氛下搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc(20ml*3)提取,将合并的有机相用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到残余物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:10%至40%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到(5-(3-氨基-3-(1,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲醇(中间体300-6)。LC-MS:$[M+H]^+$=402.2。

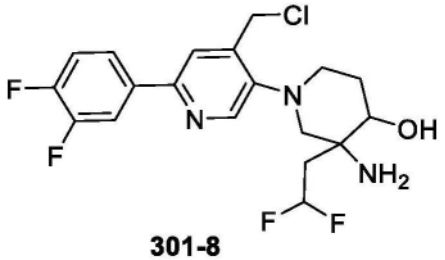
[0623] 中间体300-7

[0624] 

[0625] 在0℃下向(5-(3-氨基-3-(1,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲醇(中间体300-6)(500mg,1.246mmol)、中间体B(501mg,1.495mmol)和三苯基膦

(980mg,3.74mmol)在THF(90mL)中的溶液中逐滴添加DEAD(0.592mL,3.74mmol),将反应混合物在0℃、N_2气氛下搅拌0.5小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc(20ml*3)提取,将合并的有机相用水(20ml)、盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到残余物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至10%在DCM中的MeOH,在50分钟内)纯化,得到中间体300-7。LC-MS:$[M+H]^+$=719.2。

[0626] 中间体301-8:3-氨基-1-(4-(氯甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-醇

[0627] 

301-8

[0628] 在-78℃、N_2气氛下向LDA(6.94mL,13.88mmol)在THF(9mL)中的溶液中添加4-羟基哌啶-1,3-二甲酸1-(叔丁酯)3-甲酯(1.5g,5.78mmol)在THF中的溶液,在此温度下搅拌10分钟后,在-15℃下添加1,1-二氟-2-碘乙烷(1.443g,7.52mmol)在HMPA(5mL,28.7mmol)中的溶液,将反应混合物在室温、N_2气氛下搅拌30分钟。将反应混合物用水稀释,用EtOAc(20ml*3)提取,将合并的有机相用水(20ml)、盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到残余物。残余物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至30%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到3-(2,2-二氟乙基)-4-羟基哌啶-1,3-二甲酸1-(叔丁酯)3-甲酯(301-1)。LC-MS:$[M+H]^+$=324.1。

[0629] 在室温、N_2气氛下向3-(2,2-二氟乙基)-4-羟基哌啶-1,3-二甲酸1-(叔丁酯)3-甲酯(301-1)(0.6g,1.856mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中添加LiOH(700mg,29.2mmol)在水(5mL)中的溶液,将反应物在室温下搅拌5小时。反应混合物的pH通过添加3M HCl溶液调节到4,用EtOAc(20ml*3)提取,将合并的有机相用水(20ml)、盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到粗1-(叔丁氧基羰基)-3-(2,2-二氟乙基)-4-羟基哌啶-3-甲酸(301-2)。LC-MS:$[M+H]^+$=310.1。

[0630] 在室温、N_2气氛下向1-(叔丁氧基羰基)-3-(2,2-二氟乙基)-4-羟基哌啶-3-甲酸(301-2)(0.4g,1.293mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中添加DPPA(0.534g,1.940mmol)和TEA(0.721mL,5.17mmol),将反应物在100℃下搅拌18小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc(20ml*3)提取,将合并的有机相用水(20ml)、盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到残余物。残余物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至50%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到3a-(2,2-二氟乙基)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯(303-3)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.12(s,1H),6.43-5.89(m,1H),4.41-4.15(m,2H),4.13(dt,J=12.9,2.5Hz,1H),3.03-2.75(m,2H),2.03-1.74(m,4H),1.39(s,9H)。LC-MS:$[M+H]^+$=307.1。

[0631] 在室温、N_2气氛下向3a-(2,2-二氟乙基)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯(301-3)(400mg,1.306mmol)在DCM(9mL)中的溶液中添加TFA(3mL,38.9mmol),将反应物在室温下搅拌1小时。真空浓缩反应混合物,得到粗3a-(2,2-二氟乙基)六氢噁唑

并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(301-4)。LC-MS:$[M+H]^+$=207.1。

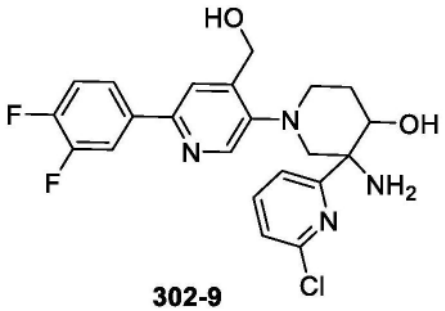
[0632] 在室温、N_2气氛下向2-(3,4-二氟苯基)-5-氟异烟酸甲酯(中间体A)(259mg,0.970mmol)和3a-(2,2-二氟乙基)六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(301-4)在DMSO(10mL)中的溶液中添加DIPEA(10mL,57.3mmol),将反应物在120℃下搅拌18小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc(20ml*3)提取,将合并的有机相用水(20ml*3)、盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到残余物。残余物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至10%在DCM中的MeOH,在30分钟内)纯化,得到5-(3a-(2,2-二氟乙基)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(301-5)。LC-MS:$[M+H]^+$=454.1。

[0633] 在室温、N_2气氛下向5-(3a-(2,2-二氟乙基)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(301-5)(40mg,0.088mmol)在THF(5ml)和甲醇(5ml)中的溶液中添加LiCl(74.8mg,1.764mmol)和$NaBH_4$(33.4mg,0.882mmol),将反应物在室温下搅拌5小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc(20ml*3)提取,将合并的有机相用水(20ml)、盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到残余物。残余物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至10%在DCM中的MeOH,在30分钟内)纯化,得到3a-(2,2-二氟乙基)-5-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(301-6)。LC-MS:$[M+H]^+$=426.2。

[0634] 在室温、N_2气氛下向3a-(2,2-二氟乙基)-5-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(301-6)(100mg,0.235mmol)在MeOH(10mL)和水(10mL)中的溶液中添加KOH(132mg,2.351mmol),将反应物在100℃下搅拌18小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc(20ml*3)提取,将合并的有机相用水(20ml)、盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到残余物。残余物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至10%在DCM中的MeOH,在30分钟内)纯化,得到3-氨基-3-(2,2-二氟乙基)-1-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇(301-7)。LC-MS:$[M+H]^+$=400.1。

[0635] 在0℃、N_2气氛下向3-氨基-3-(2,2-二氟乙基)-1-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇(301-7)(130mg,0.325mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加亚硫酰氯(0.119mL,1.627mmol),将反应物在室温下搅拌5小时。在0℃下将反应物用5ml饱和K_2CO_3水溶液淬灭。将反应混合物用DCM(20ml*3)提取,将合并的有机相用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到粗3-氨基-1-(4-(氯甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-醇(中间体301-8)。LC-MS:$[M+H]^+$=418.1。

[0636] 中间体302-9:3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)-1-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇

[0637] 

302-9

[0638] 在0℃下向m-CPBA(23.17g,94mmol)和2-氯-6-碘吡啶(15g,62.6mmol)在DCM

(450mL)中的溶液中逐滴添加TfOH(22.25mL,251mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌2小时,在0℃下逐滴添加均三甲苯(9.54mL,68.9mmol),将反应混合物在室温、N_2气氛下搅拌18小时。真空去除溶剂,得到粗产物。将粗产物在-20℃下在Et_2O中重结晶,得到(6-氯吡啶-2-基)(均三甲苯基)三氟甲磺酸碘(302-1)。LC-MS:$[M+H]^+$=358。

[0639] 在室温下向4-氧代哌啶-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-甲酯(1.3g,5.05mmol)在DMF(30mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(0.680g,6.06mmol),将反应混合物在室温下搅拌10分钟后,在室温下添加(6-氯吡啶-2-基)(均三甲苯基)三氟甲磺酸碘(中间体302-1)(3.52g,5.56mmol),将反应混合物在室温、N_2气氛下搅拌18小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc提取,将合并的有机相用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至30%在已烷中的EtOAC,在30分钟内)纯化,得到3-(6-氯吡啶-2-基)-4-氧代哌啶-1,3-二甲酸1-(叔丁酯)3-甲酯(302-2)。LC-MS:$[M+H]^+$=369.0

[0640] 在0℃下向3-(6-氯吡啶-2-基)-4-氧代哌啶-1,3-二甲酸1-(叔丁酯)3-甲酯(中间体302-2)(1.0g,2.71mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中添加四氢硼酸钠(0.205g,5.42mmol),将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。将反应混合物用水稀释,用EtOAc提取,将合并的有机相用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至30%在已烷中的EtOAC,在30分钟内)纯化,得到3-(6-氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-1,3-二甲酸1-(叔丁酯)3-甲酯(302-3)。LC-MS:$[M+H]^+$=371.0

[0641] 在室温下向3-(6-氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-1,3-二甲酸1-(叔丁酯)3-甲酯(302-3)(0.9g,2.427mmol)在甲醇(5mL)和水(5mL)中的溶液中添加LiOH(0.581g,24.27mmol),将反应混合物在室温、N_2气氛下搅拌5小时。反应混合物的pH通过添加5MHCl水溶液调节至4,用EtOAc提取,将合并的有机相用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至10%在DCM中的MeOH,在30分钟内)纯化,得到1-(叔丁氧基羰基)-3-(6-氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-3-甲酸(302-4)。LC-MS:$[M+H]^+$=357.1。

[0642] 在室温下向1-(叔丁氧基羰基)-3-(6-氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-3-甲酸(302-4)(0.8g,2.242mmol)在甲苯(20mL)中溶液中添加DPPA(0.926g,3.36mmol)和TEA(1.250mL,8.97mmol),在将反应混合物在100℃、N_2气氛下搅拌3小时后,添加甲醇(0.091mL,2.242mmol),将反应混合物在100℃、N_2气氛下搅拌18小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc提取,将合并的有机相用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至10%在DCM中的MeOH,在30分钟内)纯化,得到3a-(6-氯吡啶-2-基)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯(302-5)。LC-MS:$[M+H]^+$=354.1。

[0643] 在室温下向3a-(6-氯吡啶-2-基)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯(302-5)(400mg,0.113mmol)在DCM(9mL)中的溶液中添加TFA(3ml),将反应混合物在室温下搅拌3小时。浓缩反应混合物,得到粗3a-(6-氯吡啶-2-基)六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(302-6)。LC-MS:$[M+H]^+$=254.1

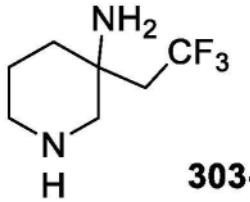
[0644] 向2-(3,4-二氟苯基)-5-氟异烟酸甲酯(中间体A)(87mg,0.326mmol)和3a-(6-氯吡啶-2-基)六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(302-6)(120mg,0.326mmol)在DMSO(5mL)中的溶液中添加DIPEA(5mL),将反应混合物在100℃、N_2气氛下搅拌5小时。将反应混合物用水

稀释,用EtOAc提取,将合并的有机相用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至10%在DCM中的MeOH,在30分钟内)纯化,得到5-(3a-(6-氯吡啶-2-基)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(302-7)。LC-MS:$[M+H]^+$=501.1

[0645] 向5-(3a-(6-氯吡啶-2-基)-2-氧代六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(302-7)(70mg,0.140mmol)在甲醇(5mL)和THF(5mL)中的溶液中添加氯化锂(59.2mg,1.398mmol)和四氢硼酸钠(52.9mg,1.398mmol),将反应混合物在室温、N_2气氛下搅拌5小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc提取,将合并的有机相用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至10%在DCM中的MeOH,在30分钟内)纯化,得到3a-(6-氯吡啶-2-基)-5-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(302-8)。LC-MS:$[M+H]^+$=473.1。

[0646] 在室温下向3a-(6-氯吡啶-2-基)-5-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)六氢噁唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(302-8)(50mg,0.106mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中添加KOH(59.3mg,1.057mmol)在水(5ml)中的溶液,将反应混合物在100℃、N_2气氛下搅拌8小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc提取,将合并的有机相用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至10%在DCM中的MeOH,在30分钟内)纯化,得到3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)-1-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇(中间体302-9)。LC-MS:$[M+H]^+$=447.1

[0647] 中间体303-3:3-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-胺

[0648] 

303-3

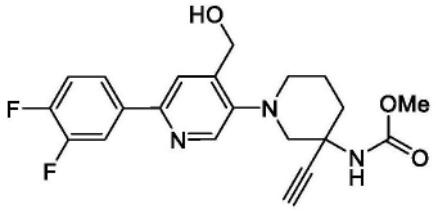
[0649] 在N_2下将Togni试剂(6.42g,19.46mmol)和四(乙腈)六氟磷酸铜(I)(483mg,1.297mmol)溶解在DMA(50ml)中。然后添加试剂1(3g,12.97mmol)和$TMSN_3$(2.99g,25.9mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用EA(50ml)和H_2O(50ml)处理。分离各层,并且将水层用EA(30ml*3)提取。将合并的有机层用盐水(20ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液,并且纯化残余物,用在正己烷中的EA(0%至20%)洗脱,得到3-叠氮基-3-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(303-1)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)7.31-7.51(m,1H),5.03-5.34(m,1H),3.86(d,J=12.80Hz,1H),3.20(d,J=13.55Hz,1H),2.39(br.s.,1H),1.92-2.01(m,1H),1.81(d,J=9.54Hz,2H)),1.54-1.72(m,1H)。

[0650] 向3-叠氮基-3-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(303-1)(1.3g,0.15mmol)在MeOH(20ml)中的溶液中添加铟粉(1.3g,11.4mmol)和NH_4Cl(0.609g,11.38mmol)。将混合物在密封管下加热至回流,历时2小时。将混合物冷却至室温并过滤。浓缩滤液。残余物经由制备型HPLC纯化,得到3-氨基-3-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-甲酸苄酯TFA盐(303-2)。LC-MS:$[M+H]^+$=316.9。

[0651] 在N_2下向3-氨基-3-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(303-2)(500mg,1.58mmol)在MeOH(40ml)中的溶液中添加$Pd(OH)_2$(222mg,1.581mmol)。然后将混合物在H_2气

球下搅拌3小时。过滤混合物,并且浓缩滤液,得到3-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-胺(中间体303-3)。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ:3.57-3.35(m,4H),3.02-2.84(m,2H),2.43(q,J=11.1Hz,2H),2.25(dddd,J=17.3,13.2,8.6,4.2Hz,1H),1.96(d,J=13.1Hz,1H),1.84-1.59(m,2H)LC-MS:$[M+H]^+$=183.0。

[0652] 中间体304-7:(1-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)-3-乙炔基哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯

[0653] 

304-7

[0654] 向3-甲酰基哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-乙酯(6.5g,20.4mmol,1.0当量)和(1-重氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(7.8g,40.8mmol,2.0当量)在无水甲醇(120mL)中的溶液中添加K_2CO_3(8.5g,61.2mmol,3.0当量)。将混合物在1~7℃下搅拌18小时,过滤并浓缩滤液。残余物通过快速色谱法(PE/EA=70/30)纯化,得到3-乙炔基哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(304-1)。^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ 7.48-7.28(m,5H),5.14(s,2H),4.25-4.09(m,1H),4.00-3.84(m,1H),3.73(s,3H),3.48(d,J=12.8Hz,1H),3.14-2.97(m,1H),2.20(s,1H),2.06-1.80(m,3H),1.64-1.60(m,1H)。

[0655] 向3-乙炔基哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-甲酯(中间体304-1)(3.1g,10.3mmol,1.0当量)在THF(50mL)和水(15mL)中的溶液中添加LiOH.H_2O(1.7g,41.1mmol,4.0当量)。将混合物在50℃下搅拌2小时。将混合物用水(100mL)稀释,用EA(80mL)提取。水层用1N HCl(水溶液)酸化至pH=2。将悬浮液用DCM(80mL*2)提取,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到粗1-((苄氧基)羰基)-3-乙炔基哌啶-3-甲酸(304-2)。^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ 10.03(brs,1H),7.40-7.31(m,5H),5.17(s,2H),4.29-4.16(m,1H),4.02-3.88(m,1H),3.49(d,J=12Hz,1H),3.15-2.98(m,1H),2.24(s,1H),2.12-2.06(m,1H),2.04-1.92(m,2H),1.67-1.64(m,1H)。

[0656] 向1-((苄氧基)羰基)-3-乙炔基哌啶-3-甲酸(304-2)(2.7g,9.4mmol,1.0当量)在DCM(125mL)中的溶液中添加NH_4Cl(1g,18.8mmol,2.0当量)、HATU(7.1g,18.8mmol,2.0当量)和DIEA(4.9g,37.6mmol,4当量)。将所得混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物用水(100mL)和盐水(150mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩。残余物通过快速色谱法(PE/EA=50/50)纯化,得到3-氨基甲酰基-3-乙炔基哌啶-1-甲酸苄酯(304-3)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 7.35-7.21(m,5H),6.68-6.59(d,J=36.8Hz,1H),5.87(s,1H),5.11-5.01(m,2H),4.25-4.02(m,2H),3.20-3.14(m,1H),2.89-2.64(m,1H),2.26(d,J=20.8Hz,1H),2.12-1.71(m,3H),1.57(d,J=10Hz,1H)。

[0657] 向3-氨基甲酰基-3-乙炔基哌啶-1-甲酸苄酯(304-3)(2.5g,8.7mmol,1.0当量)在甲醇(100mL)中的溶液中添加KOH(1.2g,21.8mmol,2.5当量)。然后添加$PhI(OAc)_2$(2.8g,8.7mmol,1.0当量)。将所得混合物在3~10℃下搅拌30分钟。颜色从无色变为黄色。将反应物浓缩,用水(150mL)稀释,用EA(100mL*2)提取,经Na_2SO_4干燥并浓缩。残余物通过快速色谱法(PE/EA=70/30)纯化,得到3-乙炔基-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯(304-4)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ7.48-7.30(m,5H),5.20-4.86(m,3H),4.13-3.83(m,2H),3.65(s,

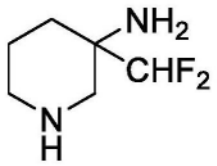
3H),3.51-3.22(m,2H),2.69-2.30(m,2H),1.95-1.64(m,3H)。

[0658] 将3-乙炔基-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯(304-4)(800mg,2.53mmol,1.0当量)和TFA(10mL)在DCM(10mL)中的混合物在75℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并用DCM(20mL)稀释,倒入饱和$NaHCO_3$溶液(50mL)中,用$CHCl_3$/i-PrOH=3/1(50mL*4)提取,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到粗(3-乙炔基哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯(304-5)。LCMS:$[M+H]^+$=182.9。

[0659] 向(3-乙炔基哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯(304-5)(600mg,2.53mmol,1.0当量)和2-(3,4-二氟苯基)-5-氟异烟酸甲酯(中间体A)(670mg,2.53mmol,1.0当量)在DMSO(10mL)中的混合物中添加DIEA(2.3g,7.0当量)。然后将混合物在120℃下搅拌2.5小时。将混合物冷却并用水(100mL)稀释,用EA(50mL*2)提取,用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩。残余物通过快速色谱法(PE/EA=10/1至70/30)纯化,得到2-(3,4-二氟苯基)-5-(3-乙炔基-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)异烟酸甲酯(304-6)。LCMS:$[M+H]^+$=430.2。

[0660] 在0℃、N_2下向2-(3,4-二氟苯基)-5-(3-乙炔基-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)异烟酸甲酯(中间体304-6)(280mg,0.652mmol,1.0当量)在无水THF(12mL)中的溶液中逐滴添加三仲丁基硼氢化锂(L-selectride)(3.9mL)。将溶液在0℃下搅拌30分钟。将混合物用饱和NH_4Cl溶液(30mL)淬灭并且用水(100mL)稀释,用EA(50mL*2)提取,经Na_2SO_4干燥,浓缩。残余物通过快速色谱法(PE/EA=1/1)纯化,得到(1-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)-3-乙炔基哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯(中间体304-7)。LCMS:402.1$[M+H]^+$=402.1。

[0661] 中间体305-5:3-(二氟甲基)哌啶-3-胺

[0662] 

305-5

[0663] 在0℃、N_2气氛下向3-甲酰基哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-乙酯(7.0g,21.9mmol,1.0当量)在DCM(100mL)中的溶液中逐滴添加DAST(14.1g,87.8mmol,4.0当量)。使反应物温热至10℃并搅拌16小时。将反应物冷却至0℃并用$NaHCO_3$水溶液(100mL)小心地淬灭。将混合物用DCM(50mLx3)提取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱(PE/EA=10/1)纯化,得到4.0g粗产物,其通过制备型HPLC(0.1%TFA作为添加剂)进一步纯化,得到3-(二氟甲基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-乙酯(305-1)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.45-7.28(m,5H),5.89(t,J=15.2Hz,1H),5.16(s,2H),4.55-4.37(m,1H),4.27-4.05(m,2H),4.04-3.87(m,1H),3.28-3.10(m,1H),3.05-2.90(m,1H),2.25-2.10(m,1H),1.80-1.60(m,3H),1.30-1.12(m,3H)。

[0664] 向3-(二氟甲基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄酯3-乙酯(305-1)(2.6g,7.62mmol,1当量)在THF(10mL)、MeOH(10mL)和H_2O(10mL)中的混合物中添加$LiOH.H_2O$(3.2g,76.2mmol,10当量)。将反应物在40℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却并用6M HCl酸化至pH=3,然后用DCM(30mLx3)提取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到1-((苄氧基)羰基)-3-(二氟甲基)哌啶-3-甲酸(305-2)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.45-7.25

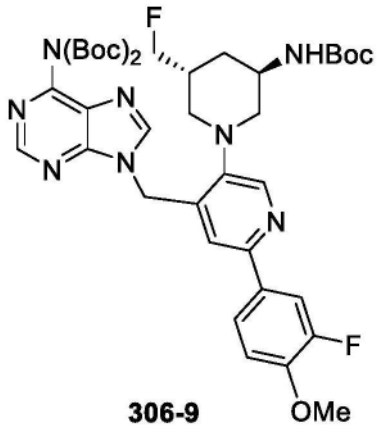
(m,5H),5.93(t,J=15.6Hz,1H),5.17(s,2H),4.55-4.42(m,1H),4.05-3.95(m,1H),3.25-3.15(m,1H),3.05-2.95(m,1H),2.28-2.15(m,1H),1.85-1.68(m,3H)。LCMS:$[M+H]^+$=314。

[0665] 在N_2气氛下向1-((苄氧基)羰基)-3-(二氟甲基)哌啶-3-甲酸(305-2)(3.4g,10.9mmol,1.0当量)和Et_3N(2.2g,21.72mmol,2.0当量)在甲苯(50mL)中的混合物中添加DPPA(3.3g,11.9mmol,1.1当量)。将反应物加热并在60℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却并用EtOAc(100mL)稀释,然后用H_2O(50mLx2)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到粗3-(二氟甲基)-3-异氰酸根合哌啶-1-甲酸苄酯(305-3)。

[0666] 向3-(二氟甲基)-3-异氰酸根合哌啶-1-甲酸苄酯(305-3)(3.4g,10.9mmol,1.0当量)在二噁烷(10mL)中的溶液中添加6M HCl(10mL)。将反应物在40℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩以去除二噁烷,然后用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL)提取。将水相用NaOH水溶液碱化至pH=10。将混合物用DCM(50mLx3)提取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到3-氨基-3-(二氟甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(305-4)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.45-7.28(m,5H),5.56(t,J=16.0Hz,1H),5.15(s,2H),3.88-3.80(m,1H),3.65-3.50(m,1H),3.35-3.00(m,2H),1.87-1.65(m,4H),1.30-1.15(m,2H)。LCMS:$[M+H]^+$=285。

[0667] 将3-氨基-3-(二氟甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(中间体305-4)(1.8g,6.33mmol,1当量)和Pd/C(10%,1.5g)在EtOH(36mL)中的混合物在H_2气球下氢化3小时。将反应混合物过滤并将滤液浓缩至干,得到3-(二氟甲基)哌啶-3-胺(中间体305-5)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δ5.68(t,J=16.4Hz,IH),5.15(s,2H),2.88-2.75(m,1H),2.80-2.65(m,1H),2.63-2.52(m,2H),1.80-1.65(m,2H),1.62-1.51(m,2H)。

[0668] 中间体306-9:(叔丁氧基羰基)(9-((5-((3R,5R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-(氟甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯

[0669] 

306-9

[0670] 将5-溴烟酸乙酯(20.0g,86.9mmol,1当量)、NH_2Boc(12.2g,104mmol,1.2当量)、Xant-Phos(1.60g,2.77mmol,0.03当量)、$Pd2(dba)_3$(1.60g,1.75mmol,0.02当量)和Cs_2CO_3(40.0g,123mmol,1.4当量)和二噁烷(300mL)的混合物在110℃、N_2气氛下搅拌16小时。然后将反应混合物浓缩至干。添加水(800mL)并且将反应混合物用EtOAc(300mL*2)提取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过combi flash(EtOAc/PE=0-40%)纯化,得到5-((叔丁氧基羰基)氨基)烟酸乙酯(306-1)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.89(d,J=2.0Hz,1H),8.72(d,J=2.8Hz,1H),8.47(s,1H),6.99(brs,1H),4.41(q,J=7.6Hz,2H),1.54(s,9H),1.40(t,J=7.2Hz,3H)。

[0671] 在0℃下向LAH(3.05g,80.3mmol,1.6当量)在THF(200mL)中的溶液中逐滴添加5-((叔丁氧基羰基)氨基)烟酸乙酯(306-1)(13.5g,50.7mmol,1当量)在THF(200mL)中的溶液。添加后,将反应混合物在约0℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(3mL)、10%NaOH(3mL)和水(10mL)小心地淬灭。将反应混合物过滤,并且将滤液浓缩至干。残余物通过combi flash(EtOAc/PE=0-100%)纯化,得到(5-(羟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(306-2)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.33(d,J=2.4Hz,1H),8.22(d,J=1.6Hz,1H),8.01(s,1H),7.23(brs,1H),4.69(s,2H),1.53(s,9H)。

[0672] 将(5-(羟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体306-2)(10.0g,44.6mmol,1当量)和PtO_2(3.0g)在AcOH(3mL)和EtOH(300mL)中的混合物在H_2气氛(50psi)、50℃下氢化7天。将反应混合物过滤,并且将滤液浓缩至干,得到(5-(羟甲基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(306-3)。LC-MS:$[M+H]^+$=230.1

[0673] 在约0℃下向(5-(羟甲基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(306-3)(10.0g,不纯,1当量)和$NaHCO_3$(10.9g,130mmol,3当量)在THF(100mL)和H_2O(100mL)中的悬浮液中逐滴添加CbzCl(8.20g,47.4mmol,1.1当量)。添加后,将反应混合物在约20℃下搅拌16小时。将反应混合物倒入水(400mL)中并用EtOAc(200mL*3)提取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。残余物通过combi flash(EtOAc/PE=0-70%)纯化,得到3-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-(羟甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(306-4)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.40-7.25(m,5H),5.25-5.05(m,2H),4.80-4.10(m,3H),3.65-3.40(m,4H),2.60-2.45(m,1H),2.15-2.00(m,1H),1.98-1.65(m,2H),1.43(s,9H),1.15-1.00(m,1H)。LC-MS:$[M+Na]^+$=387.1。

[0674] 向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-(羟甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(306-4)(3.50g,9.60mmol,1.0当量)在THF(60mL)中的混合物中添加Et3N(13.6g,134mmol,14.0当量)、$FSO_2(CF_2)_3CF_3$(5.80g,19.2mmol,2.0当量)和TEA.3HF(6.19g,38.4mmol,4.0当量)。将反应混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:PE/EA 10/1至3/1)纯化,得到3-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-(氟甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(306-5)。LC-MS:$[M+Na]^+$=389.1。

[0675] 向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-(氟甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(306-5)(2.50g,6.83mmol,1.0当量)在MeOH(30mL)中的溶液中添加$Pd(OH)_2/C$(250mg,10重量%)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。过滤混合物并真空浓缩滤液,得到(5-(氟甲基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(305-6)。LC-MS:$[M+H]^+$=233.1。

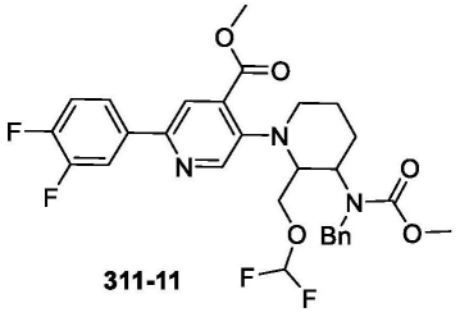
[0676] 向(5-(氟甲基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(306-6)(1.50g,6.51mmol,1.0当量)在DMSO(15mL)中的溶液中添加DIEA(5.89g,45.6mmol,7.0当量)和5-氟-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)异烟酸甲酯(中间体D)(1.82g,6.51mmol,1.0当量)。将反应混合物在120℃、N_2下搅拌3小时。将反应混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(20mLx3)提取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA 10/1至2/1)纯化并通过制备型HPLC(0.05%$NH_3.H_2O$作为添加剂)进一步纯化,得到5-((3R,5R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-5—(氟甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)异烟酸甲酯(306-7)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.45(s,1H),7.93(s,1H),7.76-7.67(m,2H),7.19(t,J=8.4Hz,1H),4.51(d,J=6.0Hz,1H),4.39(d,J=6.0Hz,1H),4.02(s,3H),3.94(s,3H),3.92-3.86(m,1H),3.35-3.24(m,1H),3.20-3.08(m,2H),3.01-2.92(m,1H),2.46-2.31(m,1H),

1.84-1.76(m,1H),1.64-1.54(m,1H),1.42-1.41(m,10H)。LC-MS:$[M+H]^+$=492.2

[0677] 向5-((3R,5R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-(氟甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)异烟酸甲酯(306-7)(120mg,0.24mmol,1.0当量)和LiCl(102mg,2.44mmol,10当量)在THF(2mL)和MeOH(2mL)中的混合物中分小批添加$NaBH_4$(181mg,4.88mmol,20当量)。添加后,将混合物在25℃下搅拌1小时。然后添加水(20mL),并且将混合物用EtOAc(10mLx3)提取。将合并的有机相用盐水(10mLx2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到((3R,5R)-1-(6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)-5-(氟甲基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(306-8)。LC-MS:$[M+H]^+$=464.3

[0678] 向((3R,5R)-1-(6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)-5-(氟甲基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体306-8)(100mg,0.22mmol,1.0当量)、中间体B(109mg,0.32mmol,1.5当量)、n-Bu_3P(66.0mg,0.32mmol,1.5当量)和THF(10mL)的混合物中逐滴添加DIAD(66.0mg,0.32mmol,1.5当量)。添加后,将混合物在25℃、N_2下搅拌12小时。真空浓缩混合物。残余物通过硅胶柱(PE/EA=5:1至1:1)纯化,得到(叔丁氧基羰基)(9-((5-((3R,5R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-(氟甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体306-9)。LC-MS:$[M+Na]^+$=803.4

[0679] 中间体311-11:5-(3-(苄基(甲氧基羰基)氨基)-2-((二氟甲氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯

[0680] 

311-11

[0681] 向3-氨基吡啶甲酸(50g,360mmol,1.0当量)在无水MeOH(500mL)中的溶液中逐滴添加浓H_2SO_4(106g,1090mmol,3.0当量)。将反应物在80℃下搅拌48小时。将$SOCl_2$(130g,1090mmol,3.0当量)添加到反应物中并在80℃下再搅拌48小时。将反应物浓缩并用水(500mL)稀释,用K_2CO_3碱化至PH=9,用EA(500mL×3)提取,用盐水(500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到3-氨基吡啶甲酸甲酯(311-1)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.04(d,J=4.3Hz,1H),7.20(dd,J=4.3,8.4Hz,1H),7.04(dd,J=1.3,8.4Hz,1H),5.76(br s,2H),3.98-3.92(m,3H)。

[0682] 在20℃下向3-氨基吡啶甲酸甲酯(311-1)(27g,180mmol,1.0当量)和K_2CO_3(48g,350mmol,2.0当量)在MeCN(500mL)中的溶液中添加氯甲酸甲酯(33g,350mmol,2.0当量),历时18小时。将反应混合物用水(500mL)稀释,浓缩。将残余物用1NHCl酸化至PH=3,用EA(500mL×3)提取,用饱和$NaHCO_3$(500mL)和盐水(300mE)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到3-((甲氧基羰基)氨基)吡啶甲酸甲酯(311-2)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.39(br s,1H),8.82(dd,J=1.4,8.7Hz,1H),8.34(dd,J=1.5,4.4Hz,1H),7.51-7.40(m,1H),3.99(s,3H),3.78(s,3H)。

[0683] 将3-((甲氧基羰基)氨基)吡啶甲酸甲酯(中间体311-2)(22g,105mmol,1.0当量)

和PtO_2(5g,23重量%)在AcOH(220mL)中的溶液在25℃和5MPa、H_2下搅拌144小时。将反应混合物过滤并浓缩,得到(2S,3R)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-2-甲酸甲酯(311-3)。

[0684] 在20℃下向(2S,3R)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-2-甲酸甲酯(311-3)(30g,约105mmol,1.0当量)在THF(300mL)中的溶液中添加TEA(53g,525mmol,5.0当量)和Boc_2O(69g,315mmol,3.0当量),历时18小时。将反应混合物浓缩并用水(100mL)稀释,用1N HCl酸化至PH=3,用EA(100mL×3)提取,用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩。残余物通过combi-flash(EA%=0%~50%)纯化,得到(2S,3R)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯(311-4)。

[0685] 在-78℃至-10℃下向(2S,3R)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯(311-4)(33g,104mmol,1.0当量)在无水THF(660mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(5.15g,136mmol,1.3当量),历时2小时。将反应混合物倒入饱和NH_4Cl(700mL)中,用1N HCl酸化至PH=5,用EA(500mL×3)提取,用盐水(500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩。残余物通过combi-flash(EA%=0%~70%)纯化,得到(2S,3R)-2-(羟甲基)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(311-5)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:5.70(br s,1H),4.44(br d,J=5.5Hz,1H),3.92(br d,J=10.9Hz,2H),3.86-3.71(m,2H),3.64(br s,3H),2.98-2.64(m,2H),1.92-1.80(m,1H),1.73-1.63(m,1H),1.61-1.50(m,2H),1.44(s,9H)。LC-MS:$[M+H]^+$=289.2。

[0686] 在20℃下向(2S,3R)-2-(羟甲基)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(311-5)(5g,17mmol,1.0当量)、BnBr(12g,69mmol,1.0当量)和TBAI(3.1g,9mmol,0.5当量)在无水THF(50mL)中的混合物中添加NaH(2.6g,65mmol,3.8当量)。添加后,将反应物在60℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入饱和NH_4Cl溶液(200mL)中,用EA(100mL×3)提取,用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩。残余物通过combi-flash(EA%=0%~50%)纯化,得到(2S,3R)-3-(苄基(甲氧基羰基)氨基)-2-((苄氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3儿-6)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.53-6.90(m,10H),4.90-3.31(m,12H),3.08-2.74(m,1H),1.97-1.79(m,1H),1.62-1.50(m,1H),1.50-1.42(m,1H),1.41-1.28(m,9H)。LC-MS:$[M+H]^+$=469.4。

[0687] 将(2S,3R)-3-(苄基(甲氧基羰基)氨基)-2-((苄氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体311-6)(7.2g,15mmol,1.0当量)在DCM(40mL)和TFA(20mL)中的溶液在20℃下搅拌20小时。将反应混合物用H_2O(100mL)稀释,用K_2CO_3碱化至PH=9,用EA(100mL×3)提取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到苄基((2S,3R)-2-((苄氧基)甲基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯(311-7)。LC-MS:$[M+H]^+$=369.5。

[0688] 将2-(3,4-二氟苯基)-5-氟异烟酸甲酯(中间体A)(30g,0.112mmol,1.0当量)和m-CPBA(30g,0.174mmol,1.55当量)在$CDCl_3$(500mL)中的混合物在65℃下搅拌20小时。将更多的m-CPBA(30g,0.174mmol,1.55当量)添加到反应混合物中并且将反应物在65℃下搅拌72小时。将反应混合物用水(300mL)稀释,用K_2CO_3碱化至PH=8,用EA(300mL×3)提取,用盐水(300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。粗品通过用PE/MTBE=1/1(100mL)研磨纯化,得到2-(3,4-二氟苯基)-5-氟-4-(甲氧基羰基)吡啶1-氧化物(311-7A)。LC-MS:$[M+H]^+$=284.2。

[0689] 将苄基((2S,3R)-2-((苄氧基)甲基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯(311-7)(17g,0.06mol,4.0当量)和2-(3,4-二氟苯基)-5-氟-4-(甲氧基羰基)吡啶1-氧化物(311-7A)

(6g,约15mmol,1.0当量)在DIPEA(40mL)和DMSO(40mL)中的混合物在120℃下搅拌5小时。将反应混合物用H_2O(100mL)稀释,用EA(50mL×3)提取,用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩。残余物通过combi-flash(EA%=10%~100%)纯化,得到5-(3-(苄基(甲氧基羰基)氨基)-2-((苄氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(甲氧基羰基)吡啶1-氧化物(311-8)。LCMS:$[M+H]^+$=632.5。

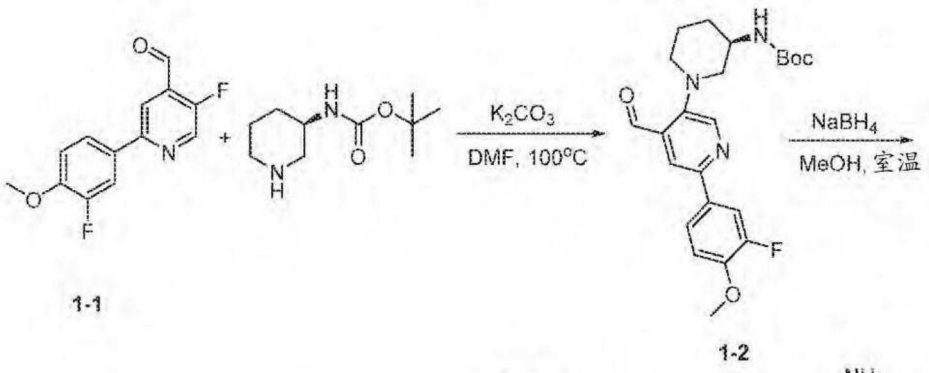
[0690] 将5-(3-(苄基(甲氧基羰基)氨基)-2-((苄氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(甲氧基羰基)吡啶1-氧化物(311-8)(5200mg,约4.69mmol,1.0当量)和$Pd(OH)_2$(2000mg,38重量%)在MeOH(25mL)和EA(25mL)中的混合物在60℃和50Psi下搅拌20小时。将反应混合物过滤并浓缩。残余物通过combi-flash(EA%=0%~60%)纯化,得到5-(3-(苄基(甲氧基羰基)氨基)-2-((苄氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(311-9)。LCMS:$[M+H]^+$=616.7。

[0691] 将5-(3-(苄基(甲氧基羰基)氨基)-2-((苄氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(311-9)(1500mg,2.44mmol,1.0当量)和$Pd(OH)_2$(1500mg,100重量%)在EA(45mL)中的混合物在60℃和50Psi下搅拌18小时。将反应混合物过滤并浓缩。残余物通过combi-flash(EA%=0%~50%)纯化,得到5-(3-(苄基(甲氧基羰基)氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(311-10)。LCMS:$[M+H]^+$=526.5。

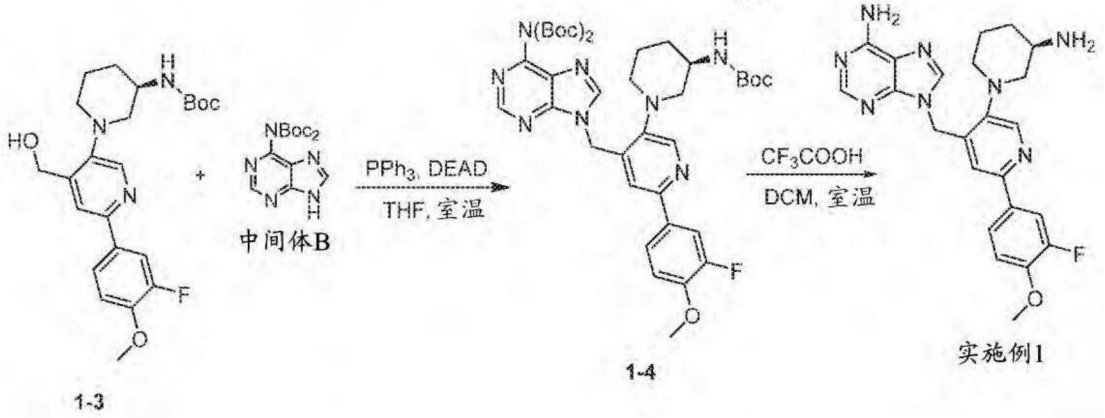
[0692] 在55℃下向5-(3-(苄基(甲氧基羰基)氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(311-10)(300mg,0.571mmol)和CuI(21.74mg,0.114mmol)在MeCN(10mL)中的溶液中逐滴添加2,2-二.氟-2-(氟磺酰基)乙酸(0.113mL,1.142mmol),将反应混合物在55℃下搅拌2小时。将反应混合物用EA稀释,用水和盐水洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至40%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到5-(3-(苄基(甲氧基羰基)氨基)-2-((二氟甲氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(中间体311-11)。LCMS:$[M+H]^+$=576.3。

[0693] 实施例

[0694] 实施例1:(R)-9-((5-(3-氨基哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺



[0695]



[0696] 将5-氟-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)异烟醛(中间体1-1)(800mg,3.21mmol)、(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(643mg,3.21mmol)和碳酸钾(887mg,6.42mmol)在DMF(15mL)中的悬浮液在100℃下搅拌20小时。将混合物用H_2O(30mL)稀释,用EtOAc(20mL*3)提取。将合并的有机层用H_2O(20mL*2)、盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(0-30%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到(R)-(1-(6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-甲酰基吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1-2)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.24(s,1H),8.63(s,1H),8.01(s,1H),7.93-7.83(m,2H),7.27(t,J=8.8Hz,1H),7.04(d,J=7.5Hz,1H),3.90(s,3H),3.63(s,1H),3.42-3.37(m,1H),3.30-3.23(m,1H),3.06-2.94(m,1H),2.84(dd,J=11.7,9.0Hz,1H),1.85(d,J=11.2Hz,2H),1.70(d,J=10.5Hz,1H),1.40(s,10H)。LC-MS:$[M+H]^+$=429.9。

[0697] 向(R)-(1-(6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-甲酰基吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1-2)(260mg,0.605mmol)在MeOH(15mL)中的悬浮液中添加硼氢化钠(22.9mg,0.605mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟并且减压去除溶剂。将残余物再溶解在DCM(30mL)中,在水性条件下处理并浓缩。残余物通过快速色谱法(10-50%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到(R)-(1-(6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1-3)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.26(s,1H),7.93(s,1H),7.75-7.62(m,2H),7.21(t,J=8.5Hz,1H),5.52(s,1H),4.88-4.72(m,2H),3.95(s,3H),3.71(dt,J=9.5,4.8Hz,1H),3.21(dd,J=11.2,3.7Hz,1H),3.07(d,J=11.6Hz,1H),2.83(t,J=10.7Hz,1H),2.66(t,J=10.0Hz,1H),2.06-1.86(m,2H),1.78(q,J=13.1,11.6Hz,1H),1.47(s,9H)。LC-MS:$[M+H]^+$=431.9。

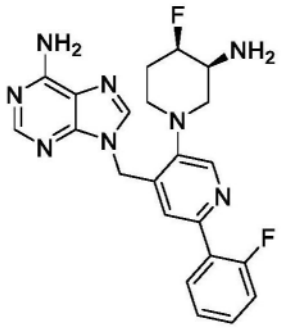
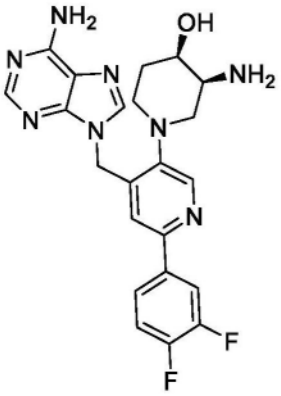
[0698] 在0℃下向(R)-(1-(6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1-3)(370mg,0.857mmol)、中间体B(300mg,0.895mmol)和PPh_3(704mg,

2.68mmol)在THF(15mL)中的溶液中逐滴添加DEAD(0.425mL,2.68mmol),将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物用H_2O(20mL)稀释,用EtOAc(20mL*3)提取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(10-50%在己烷中的EtOAc,在40分钟内)纯化,得到(R)-(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(1-4)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.88(s,1H),8.76(s,1H),8.45(s,1H),7.54-7.44(m,2H),7.26(s,1H),7.13(t,J=8.6Hz,1H),5.90-5.72(m,2H),3.90(s,3H),3.85(d,J=4.6Hz,1H),3.42-3.37(m,1H),3.18-3.09(m,1H),2.99(t,J=10.1Hz,1H),2.88(d,J=10.1Hz,1H),1.97(d,J=10.2Hz,2H),1.82(d,J=6.8Hz,1H),1.64-1.54(m,1H),1.44(s,9H),1.36(s,18H)。LC-MS:$[M+H]^+$=749.0。

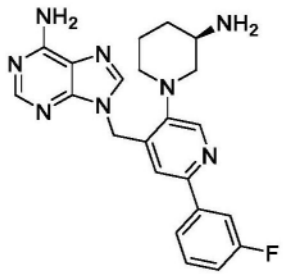
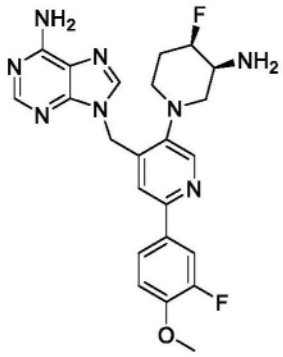
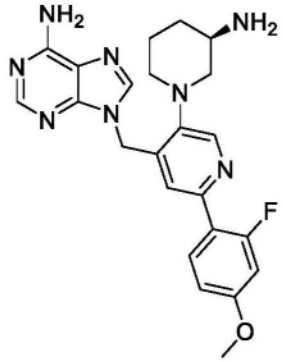
[0699] 向(R)-(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(1-4)(360mg,0.481mmol)在DCM(9mL)中的溶液中添加TFA(3mL)。将混合物在室温下搅拌1小时。真空浓缩混合物。残余物通过制备型HPLC(碱性条件,NH_3H_2O%=0.05%,MECN/H_2O=0-95%,在12分钟内)纯化,得到(R)-9-((5-(3-氨基哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺(实施例1)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.59-8.32(m,3H),7.69-7.53(m,2H),7.37(s,1H),7.17(td,J=8.6,1.7Hz,1H),5.85-5.63(m,2H),3.93(d,J=1.8Hz,3H),3.62(s,1H),3.56-3.44(m,1H),3.19-3.07(m,2H),3.04(d,J=9.5Hz,1H),2.22-2.12(m,1H),2.04(s,1H),1.89(dd,J=9.0,4.2Hz,1H),1.76(d,J=10.1Hz,1H)。LC-MS:$[M+H]^+$=449.1。

[0700] 实施例2-21可以按照类似于实施例1中所述的那些程序的程序制备。

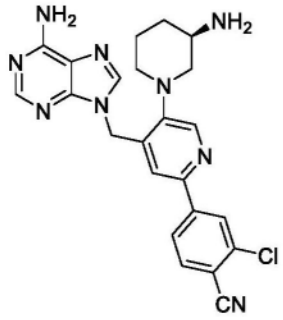
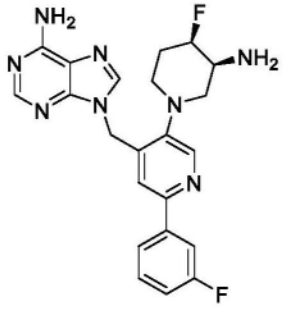
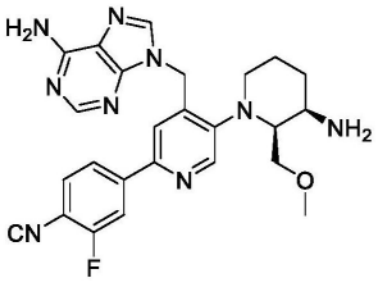
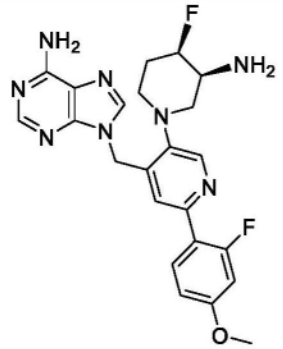
[0701]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
2		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.85 (td, J=8.03, 1.76 Hz, 1 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H) 7.32 (s, 2 H) 7.17 - 7.29 (m, 2 H) 6.97 (s, 1 H) 5.42 - 5.68 (m, 2 H) 4.66 - 4.94 (m, 1 H) 2.86 - 3.19 (m, 4 H) 1.87 - 2.23 (m, 2 H) 1.73 (br. s., 1 H)。LC-MS: [M+H]+ = 436.9, 437.9。
3		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.22 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.73 (ddd, J = 12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (ddt, J = 8.2, 3.8, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 5.63 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 3.90 (dt, J = 7.4, 3.5 Hz, 1H), 3.25 - 2.98 (m, 4H), 2.89 (ddd, J = 11.5, 7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.90 (dddd, J = 33.5, 13.2, 6.7, 3.6 Hz, 2H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 453.2, 454.2。

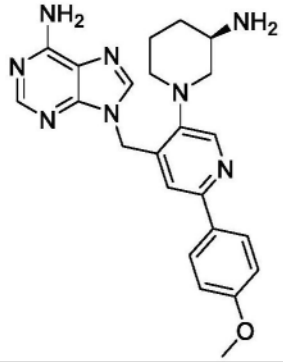
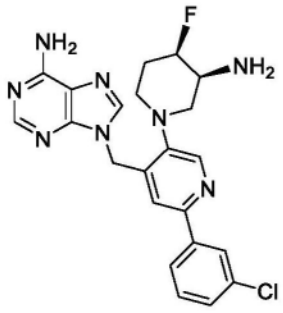
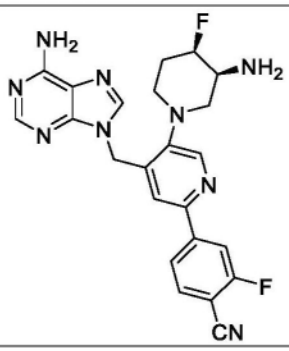
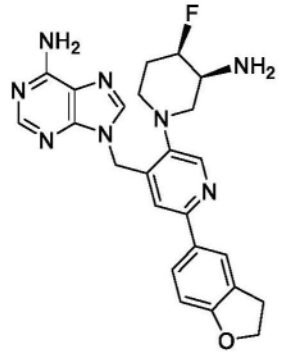
[0702]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
4		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 7.15 (td, J = 8.2, 7.7, 2.3 Hz, 1H), 5.85 – 5.67 (m, 2H), 3.62 (tt, J = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.14 (dq, J = 10.5, 6.5, 4.5 Hz, 2H), 3.05 (td, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 2.24 – 2.11 (m, 1H), 2.05 (dtt, J = 9.5, 6.1, 3.1 Hz, 1H), 1.90 (ddq, J = 13.2, 8.8, 4.0 Hz, 1H), 1.82 – 1.69 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 418.9。
5		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 12.6, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 8.5, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.79 (dd, J = 5.4, 2.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.22 – 3.02 (m, 4H), 3.02 – 2.88 (m, 1H), 2.20 (ddd, J = 15.0, 9.6, 4.9 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 36.1, 14.0, 10.3 Hz, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 466.9, 467.9。
6		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.71 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 13.3, 2.5 Hz, 1H), 5.84 – 5.67 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (dt, J = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 3.55 – 3.48 (m, 1H), 3.19 – 3.11 (m, 2H), 3.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.91 (ddq, J = 13.2, 8.6, 4.3 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 448.9。

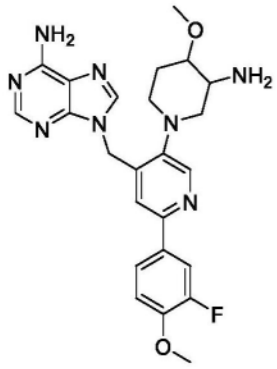
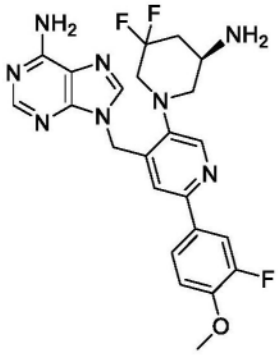
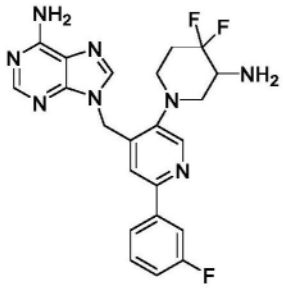
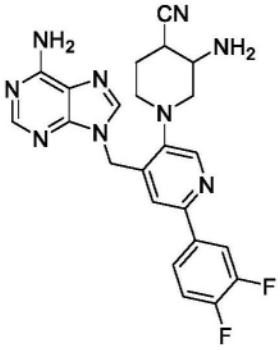
[0703]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
7		1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : 8.61 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.92 – 5.49 (m, 2H), 3.60 (tt, J = 7.7, 3.5 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 3.23 – 2.97 (m, 3H), 2.09 (dddd, J = 41.4, 10.0, 7.1, 3.5 Hz, 2H), 1.92 – 1.62 (m, 2H) LC-MS: [M+H]+=459.8
8		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.24 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.43 (td, J = 8.3, 6.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.12 (tt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.80 – 4.57 (m, 1H), 3.25 – 3.06 (m, 4H), 3.06 – 2.91 (m, 1H), 2.21 (td, J = 11.0, 10.3, 5.7 Hz, 1H), 2.04 (ddd, J = 36.2, 14.1, 10.4 Hz, 1H) 。 LC-MS: [M+H]+ = 436.9, 437.9。
9		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 10.8, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.2, 6.7 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.64 – 3.50 (m, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.11 – 2.95 (m, 2H), 2.15 – 1.97 (m, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 1H), 1.57 – 1.39 (m, 1H) 。 LC-MS: [M+H]+ = 487.9, 488.9。
10		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.91 – 6.71 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 4.81 (ddt, J = 49.4, 5.4, 2.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.18 – 2.83 (m, 5H), 2.20 – 1.88 (m, 2H), 1.85 – 1.58 (m, 2H)。 LC-MS: [M+H]+ = 466.9, 470.9。

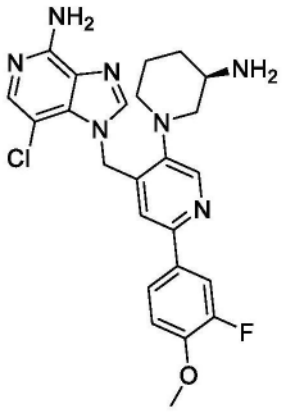
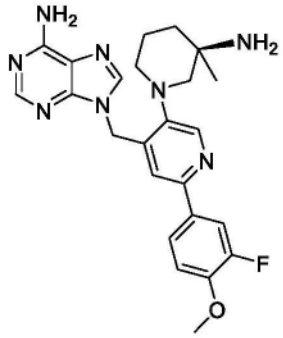
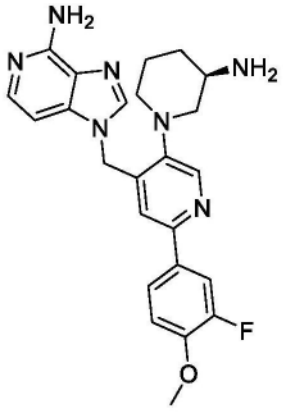
[0704]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
11		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.50 (d, J = 26.4 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.14 – 6.93 (m, 2H), 5.93 – 5.62 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (ddd, J = 44.7, 9.9, 3.8 Hz, 2H), 3.22 – 3.01 (m, 3H), 2.22 – 1.99 (m, 2H), 1.94 – 1.69 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]+ =430.9
12		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.32 – 8.17 (m, 2H), 7.87 (p, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (ddt, J = 5.1, 3.2, 1.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 3H), 5.65 (s, 2H), 5.15 – 4.95 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 39.0, 22.1 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 3.04 (dq, J = 12.6, 4.5 Hz, 1H), 2.32 – 2.04 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]+ = 452.9, 453.9。
13		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.6 (s, 1H), 8.23 (d, 2H), 7.9 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 5.6 (s, 2H), 4.9 4.81 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.21 – 3.12 (m, 4H), 3.05 – 3.01 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.14 – 1.88 (m, 1H)。LC-MS: [M+H]+ = 461.9, 462.9。
14		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.58 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.20 – 3.04 (m, 4H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 2.26 – 2.13 (m, 1H), 2.12 – 1.93 (m, 1H)。LC-MS: [M+H]+ = 460.9, 461.9。

[0705]

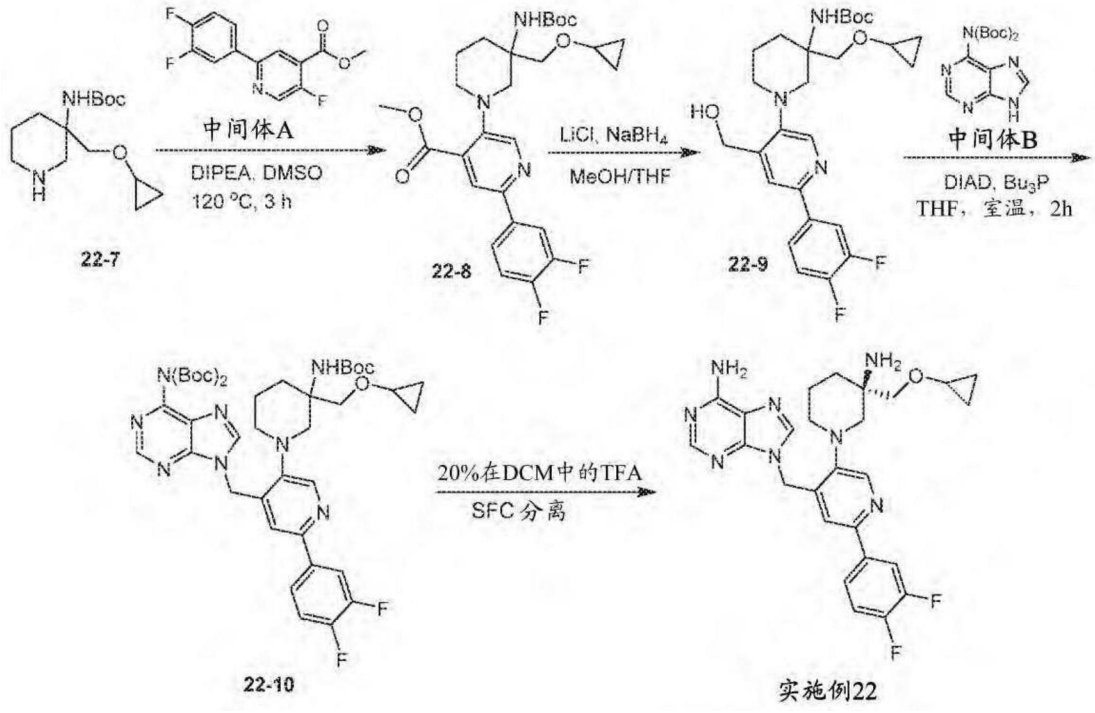
实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
15		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 12.7, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.5, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.48 (dt, J = 7.1, 3.3 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.22 – 2.95 (m, 4H), 2.85 (ddd, J = 11.4, 7.4, 3.6 Hz, 1H), 2.06 (ddt, J = 18.0, 7.4, 3.0 Hz, 1H), 1.87 – 1.73 (m, 1H) 。 LC-MS: [M+H]+ = 478.9, 479.9。
16		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8.52 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 13.0, 2.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 – 7.07 (m, 2H), 5.50 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.32 – 3.09 (m, 3H), 2.71 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.09 – 1.54 (m, 3H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 1H) LC-MS: [M+H]+ = 485.1
17		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 8.64 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.35 (m, 2H), 7.22 – 7.02 (m, 1H), 5.87 – 5.64 (m, 2H), 4.10 (ddt, J = 18.1, 9.6, 4.6 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 1H), 3.32 – 3.26 (m, 2H), 2.57 – 2.37 (m, 2H) LC-MS: [M+H]+ = 454.9
18		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): d 8.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 1H), 7.49 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 3.27-3.15 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 3H), 1.95-1.80 (m, 1H)。 LC-MS: [M+H]+ = 462.3

[0706]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
19		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 8.54 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.79 – 7.45 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.92 – 5.61 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.62 – 3.51 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 3.12 (dq, J = 14.0, 4.9, 4.0 Hz, 2H), 3.04 – 2.94 (m, 1H), 2.17 (dt, J = 10.4, 5.0 Hz, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.97 – 1.81 (m, 1H), 1.72 (d, J = 10.5 Hz, 1H) LC-MS: [M+H]+ = 447.8
20		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 12.6, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (dt, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.76 (q, *J* = 16.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 2.96 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.98 (t, *J* = 10.9 Hz, 3H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.52 (s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 462.9。
21		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 8.54 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.66 – 7.41 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.89 – 5.68 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (tt, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 11.3, 3.5 Hz, 1H), 3.20 – 3.08 (m, 2H), 3.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.17 (dt, J = 10.4, 5.0 Hz, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.90 (qt, J = 9.4, 4.2 Hz, 1H), 1.80 – 1.62 (m, 1H)。LC-MS: [M+H]+ = 447.8

[0707] 实施例22：(R)-9-((5-(3-氨基-3-(环丙氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺

[0708]



[0709] 将(3-(环丙氧基甲基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体22-7)(300mg,1.11mmol,1.0当量)、2-(3,4-二氟苯基)-5-氟异烟酸甲酯(中间体A)(296mg,1.11mmol,1.0当量)和DIPEA(1.00g,7.77mmol,7.0当量)在DMSO(3mL)中的混合物在120℃、N_2下搅拌3小时。在10℃下将混合物用水(200mL)淬灭,并用EtOAc(100mLx3)提取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。残余物通过Combi Flash(20%在PE中的EtOAc)纯化,得到5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(环丙氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(22-8)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.48(1H,s),7.86(1H,s),7.83(1H,dd,J=10.0,2.0Hz),7.67(1H,d,J=8.4Hz),7.23(1H,dd,J=8.4,1.6Hz),5.63(1H,brs),3.80-4.05(4H,m),3.57(1H,d,J=9.6Hz),3.15-3.35(3H,m),2.80-2.95(2H,m),2.30-2.45(1H,m),1.85-2.00(1H,m),1.65-1.75(1H,m),1.46(9H,s),1.25-1.40(1H,m),0.40-0.60(4H,m)。

[0710] 在15-20℃下向5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(环丙氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(22-8)(330mg,0.638mmol,1.0当量)在THF/MeOH(10mL,v/v=1/1)中的溶液中添加LiCl(270mg,6.38mmol,10.0当量),然后添加$NaBH_4$(480mg,12.75mmol,20.0当量)。将所得混合物在30℃下搅拌2小时。将反应物用水(100mL)淬灭并用EtOAc(100mLx3)提取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗(3-(环丙氧基甲基)-1-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(22-9)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.43(1H,s),7.75-7.85(1H,m),7.60-7.70(2H,m),7.15-7.25(1H,m),4.79(2H,s),4.76(1H,brs),3.65-3.85(3H,m),3.35-3.45(1H,m),3.25-3.35(1H,m),3.05-3.15(1H,m),2.80-2.95(2H,m),2.05-2.15(1H,m),1.85-1.95(1H,m),1.65-1.75(1H,m),1.55-1.60(1H,m),1.44(9H,s),0.40-0.60(4H,m)。

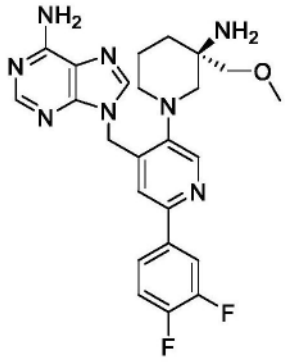
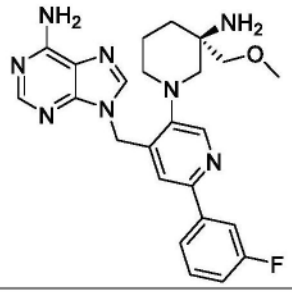
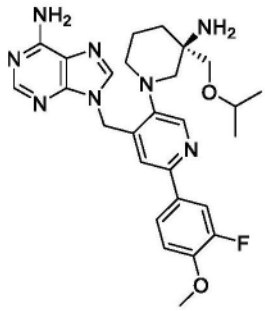
[0711] 在0℃下向(3-(环丙氧基甲基)-1-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(22-9)(300mg,0.613mmol,1.0当量)、中间体B(310mg,0.919mmol,1.5当量)和Bu_3P(372mg,1.84mmol,3.0当量)在THF(10mL)中的溶液中添加DIAD(372mg,1.84mmol,3.0当量)。将混合物在20-30℃下搅拌2小时。真空浓缩反应物。残余物通

过Combi Flash(30-40％在PE中的EtOAc)纯化,得到(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(环丙氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(22-10)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.88(1H,s),8.52(1H,s),8.25(1H,s),7.60-7.70(1H,m),7.35-7.45(1H,m),7.10-7.25(2H,m),5.70(1H,d,J＝15.6Hz),5.53(1H,d,J＝15.6Hz),5.19(1H,brs),3.75-3.90(2H,m),3.40-3中间体.50(1H,m),3.25-3.35(1H,m),2.90-3.10(3H,m),2.15-2.30(1H,m),1.90-2.00(1H,m),1.70-1.80(1H,m),1.55-1.65(1H,m),1.45(18H,s),1.35(9H,s),0.40-0.60(4H,m)。

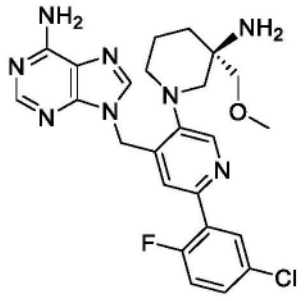
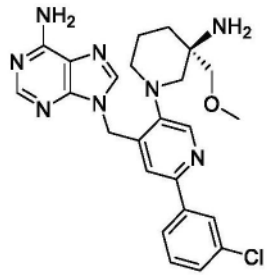
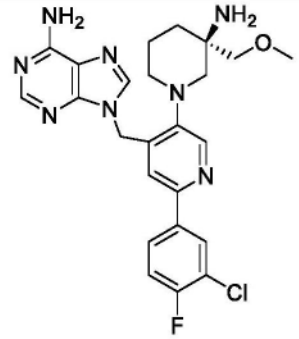
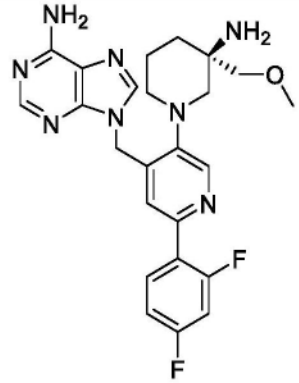
[0712] 将(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(环丙氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(22-10)(270mg,0.335mmol)在20％TFA的DCM溶液(7.5mL)中的溶液在15-20℃下搅拌2小时。然后反应物的pH通过$NH_3.H_2O$调节至8-9,并且用DCM(100mLx3)提取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC(0.1％$NH_3.H_2O$作为添加剂)和SFC纯化,得到(R)-9-((5-(3-氨基-3-(环丙氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺(实施例22)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.51(1H,s),8.25(1H,d,J＝4.0Hz),7.70-7.80(1H,m),7.50-7.60(1H,m),7.25-7.40(2H,m),5.66(2H,s),3.60-3.80(1H,m),3.45-3.55(1H,d,J＝9.6Hz),2.90-3.15(4H,m),1.55-2.00(4H,m),1.25-1.40(1H,m),0.35-0.65(4H,m)。LC-MS:$[M+H]^+$＝506.8。

[0713] 实施例23-46可以按照类似于实施例22中所述的那些程序的程序制备。

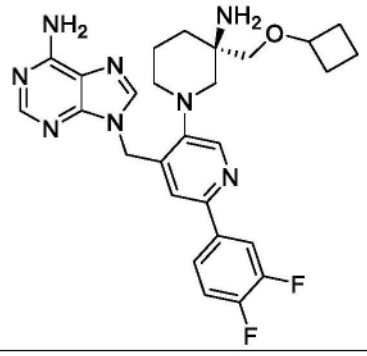
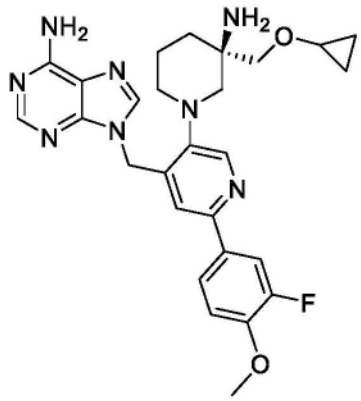
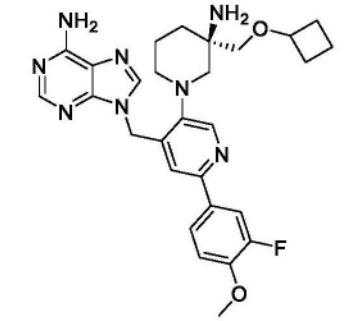
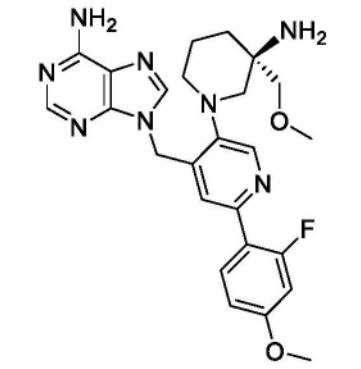
[0714]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
23		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.76-7.91 (m, 2H), 7.65 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 5.71 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 5.47 (br s, 1H), 3.58-3.70 (m, 2H), 3.54 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.93-3.06 (m, 1H), 2.86 (br s, 2H), 2.28 (br d, J=14.3 Hz, 1H), 2.05 (br s, 1H), 1.75 (br d, J=13.8 Hz, 1H), 1.56-1.68 (m, 1H), 1.18-1.39 (m, 3H), 0.80-0.95 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 480.9。
24		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.40-1.82 (4H, m), 2.68-3.05 (4H, m), 3.20 (1H, t), 3.26 (3H, s), 3.42 (1H, d), 5.56 (3H, t), 7.01 (1H, t), 7.15 (1H, s), 7.25-7.44 (2H, m), 8.12 (2H, d), 8.38 (1H, s)。LC-MS: $[M+H]^+$ =463.1。
25		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J* = 12.8, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (dt, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.74 – 3.53 (m, 2H), 3.14 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.10 – 2.93 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.00 – 1.74 (m, 2H), 1.73 – 1.48 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 520.8, 521.8。

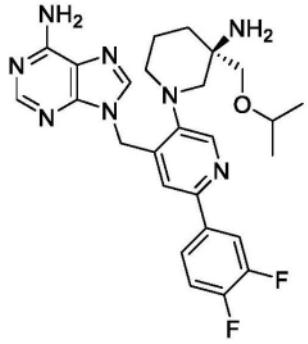
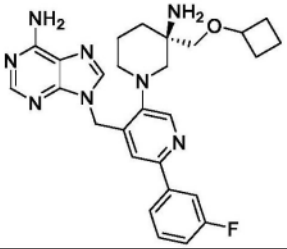
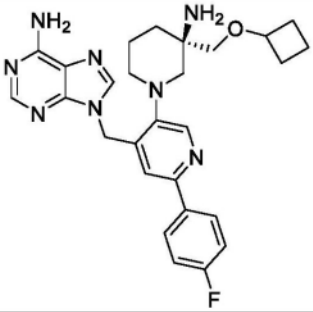
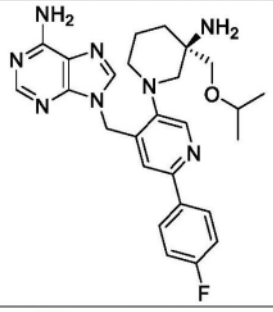
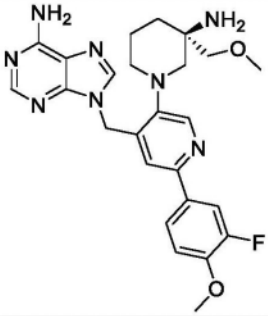
[0715]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
26		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.7, 4.1, 2.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.22 (m, 3H), 7.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.63 – 5.47 (m, 2H), 3.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.08 – 2.93 (m, 3H), 2.75 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.61 (td, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 1.40 (dt, J = 12.6, 5.2 Hz, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 496.8, 497.8。
27		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 2H), 7.32 (d, J = 13.0 Hz, 3H), 5.61 – 5.42 (m, 2H), 3.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.04 – 2.86 (m, 3H), 2.73 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.92 – 1.52 (m, 5H), 1.37 (ddt, J = 10.6, 8.0, 3.9 Hz, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 478.9, 479.9。
28		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.22-8.27 (m, 2H), 7.96 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.57 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 3.36-3.39 (m, 4H), 3.04-3.16 (m, 2H), 2.86-3.04 (m, 2H), 1.75-1.93 (m, 2H), 1.50-1.73 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =496.8。
29		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (td, J=8.8, 6.7 Hz, 1H), 6.96 (td, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J=11.3, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.48-5.65 (m, 2H), 3.53-3.61 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.29-3.35 (m, 1H), 2.91-3.09 (m, 4H), 1.88-2.01 (m, 2H), 1.63 (br s, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =480.9。

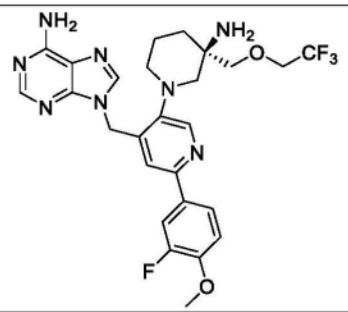
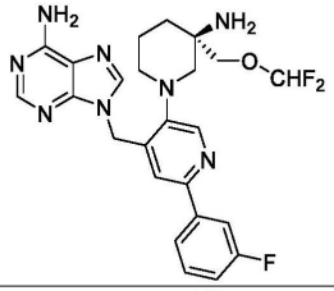
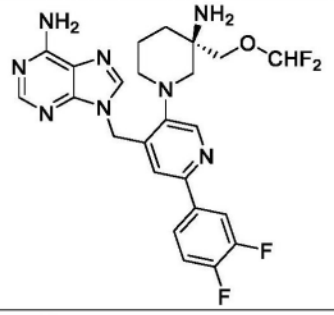
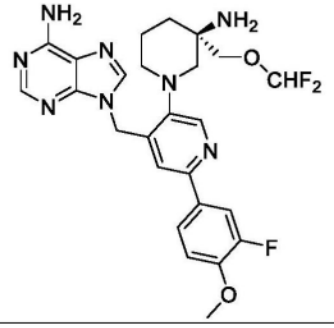
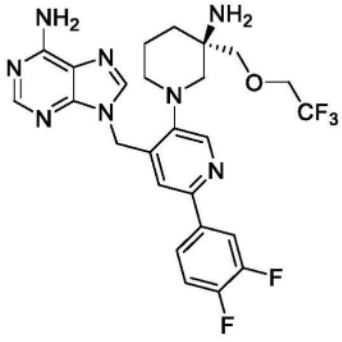
[0716]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
30		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.32 (d, J = 6.Hz, 1H), 3.12 – 2.94 (m, 3H), 1.93 –1.50 (m, 8H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =520.7。
31		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.44 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J = 13.2, 2.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (2H, brs), 7.15-7.25 (2H, m), 5.45-5.60 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.53 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.20-3.35 (2H, m), 2.85-2.95 (3H, m), 2.68 (1H, d, J = 11.2 Hz), 1.25-1.85 (6H, m), 0.25-0.50 (4H, m)。LC-MS: $[M+H]^+$ =519.1。
32		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 2.0, 12.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.59-5.50 (m, 2H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 8.8 Hz), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.75-2.72 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 3H), 1.68-1.16 (m, 5H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =533.2。
33		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.90 – 6.75 (m, 3H), 5.61 – 5.43 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 11.8 Hz, 3H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.60 (ddd, J = 13.0, 8.6, 4.3 Hz, 1H), 1.39 (ddd, J = 12.3, 7.4, 4.4 Hz, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 492.9, 493.9。

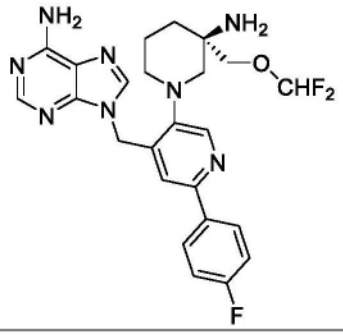
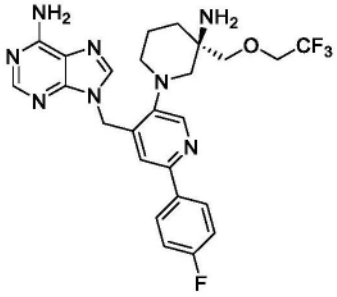
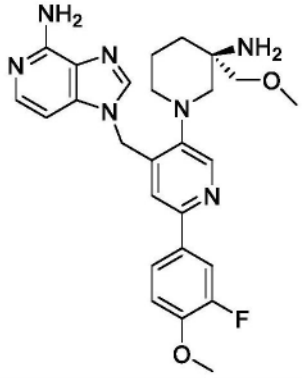
[0717]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
34		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (ddd, J = 12.2, 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (dt, J = 10.8, 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 5.64 – 5.38 (m, 2H), 3.60 – 3.41 (m, 2H), 3.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.08 – 2.85 (m, 3H), 2.70 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (ddd, J = 13.0, 8.7, 4.2 Hz, 1H), 1.46 – 1.31 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 508.9, 509.9。
35		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.73-2.05 (7H, m), 2.84-2.90 (1H, m), 3.03-3.07 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H,s), 5.49-5.59 (2H, m), 7.01 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.21 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.38 (1H, s)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 503.3。
36		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (t, J = 6.8Hz, 2H), 5.69 (dd, $J1$=13.2Hz, $J2$=15.2Hz, 2H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.58 (br, 1H), 3.25 (d, J = 7.2Hz, 1H), 3.22 – 3.15 (m, 1H), 3.13-2.97 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.97 – 1.75 (m, 4H), 1.72 – 1.45 (m, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =503.2。
37		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.86 – 7.70 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.21 – 7.08 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 3.78 – 3.55 (m, 2H), 3.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 3.11 – 2.86 (m, 3H), 2.01 – 1.77 (m, 2H), 1.71 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 2H), 1.17 (dd, J = 18.3, 6.0 Hz, 6H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 490.9, 491.9。
38		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.46-1.85 (4H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.20 (1H, t), 3.26 (3H, s), 3.46 (1H, d), 3.78 (3H, s), 5.53 (3H, s), 7.00 (1H, t), 7.09 (1H, s), 7.33-7.46 (2H, m), 8.12 (2H, d), 8.34 (1H, s)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 493.1。

[0718]

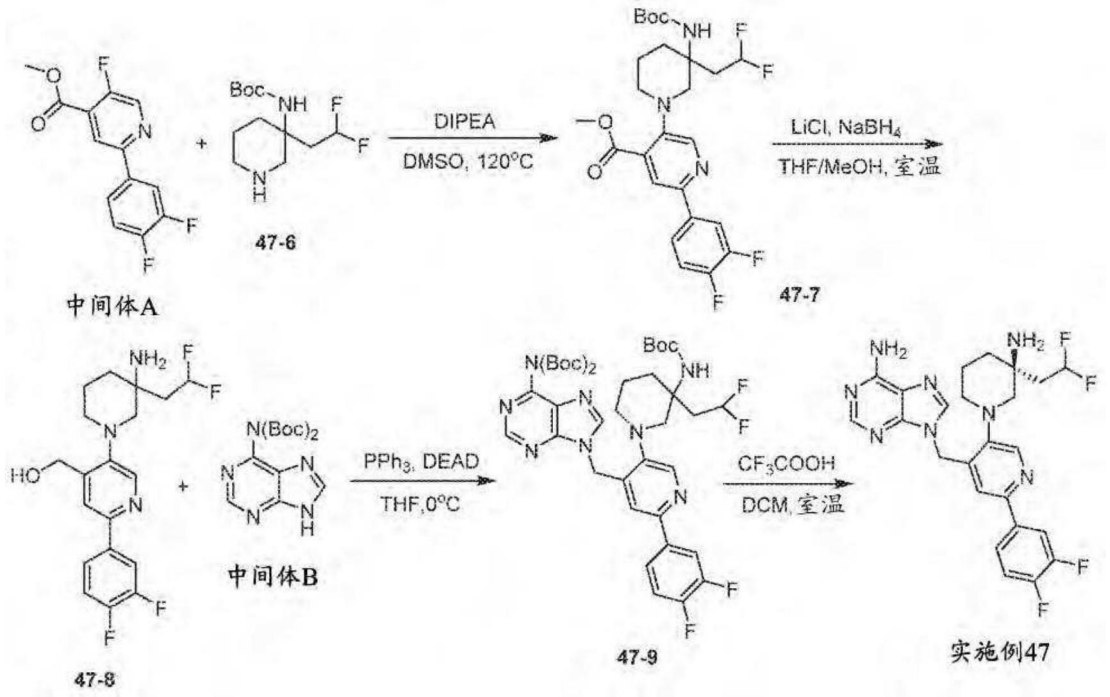
实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
39		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J* = 12.8, 2.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.02 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.10 – 2.86 (m, 3H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.85 – 1.50 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 560.8, 561.8。
40		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm1.60-1.92 (4H, m), 2.94-3.14 (4H, m), 3.84-4.04(2H, dd), 5.66 (2H, s), 6.46 (1H, t), 7.07-7.11 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.37-7.54 (3H, m), 8.23(2H, d), 8.50 (1H, s)。LC-MS: [M+H]+ = 499.1。
41		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.54-6.17 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.90-2.84 (m, 3H), 1.80-1.48 (m, 4H)。LC-MS: [M+H]+ =517.2。
42		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.58-1.90 (4H, m), 2.98-3.14 (4H, m), 3.84-4.05(5H, m), 5.65 (2H, s), 6.46 (1H, t), 7.11 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.55 (2H, q), 8.23(2H, d), 8.46 (1H, s)。LC-MS: [M+H]+ =529.1。
43		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.75 (ddd, J = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (ddt, J = 8.2, 4.0, 1.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.02 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.11 – 2.83 (m, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.86 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.51 (m, 1H)。LC-MS: [M+H]+ = 548.8, 549.8。

[0719]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
44		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.59-1.94 (4H, m), 2.95-3.15 (4H, m), 3.85-4.05(2H, dd), 5.66 (2H, s), 6.46 (1H, t), 7.10-7.15 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.73-7.76 (2H, m), 8.23(2H, d), 8.49 (1H, s)。LC-MS: [M+H]+ =499.1。
45		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.82 – 7.70 (m, 2H), 7.23 – 7.09 (m, 3H), 5.67 (s, 2H), 4.03 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.09 – 2.85 (m, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.86 – 1.51 (m, 3H)。LC-MS: [M+H]+ = 530.8, 531.8。
46		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.34 (s ,1H), 8.12 (d ,2H), 7.46 -7.33 (m ,2H), 7.09 (s ,1H), 7.00 (t ,1H), 5.53 (s ,3H), 3.78 (s ,3H), 3.46 (d ,1H), 3.26 (s, 3H), 3.20 (t ,1H), 3.00 -2.80 (m ,4H), 1.85 - 1.46 (m, 4H)。LC-MS: [M+H]+ =493.1。

[0720] 实施例47：(S)-9-((5-(3-氨基-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺

[0721]



[0722] 在室温下向2-(3,4-二氟苯基)-5-氟异烟酸甲酯(中间体A)(1.35g,5.05mmol)和(3-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体47-6)(1.3g,5.05mmol)在DMSO(30mL)中的溶液中添加DIPEA(20mL),将反应混合物在120℃、N_2气氛下搅拌8小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc(20mL*3)提取,将合并的有机相用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至30%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到5-(3.((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(47-7)。LC-MS:$[M+H]^+$=512.0。

[0723] 在室温下向5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(47-7)(1.2g,2.346mmol)在THF(30mL)和甲醇(30mL)中的溶液中添加氯化锂(1.97g,46.9mmol)和四氢硼酸钠(1.78g,46.9mmol),将反应混合物在室温、N_2气氛下搅拌5小时。将反应混合物用水(20mL)稀释,用EtOAc(20mL*3)提取,将合并的有机相用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,得到残余物。残余物通过快速色谱法(洗脱梯度:10%至50%在己烷中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到(3-(2,2-二氟乙基)-1-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(47-8)。LC-MS:$[M+H]^+$=484.2。

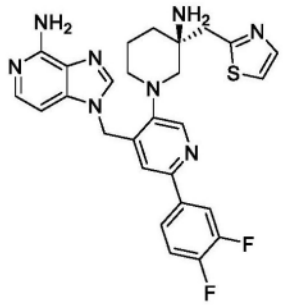
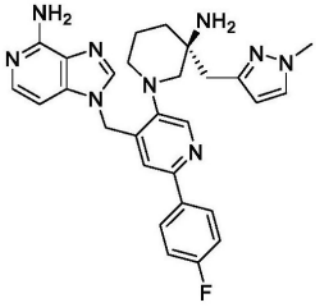
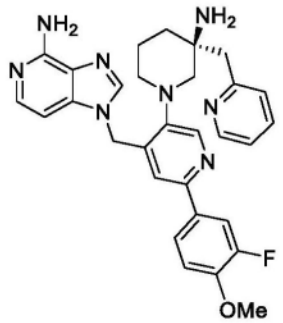
[0724] 在0℃下向(3-(2,2-二氟乙基)-1-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(47-8)(865mg,1.789mmol)、中间体B(600mg,1.789mmol)和三苯基膦(939mg,3.58mmol)在THF(20mL)中的溶液中逐滴添加DEAD(0.567mL,3.58mmol),将反应混合物在0℃、N_2气氛下搅拌0.5小时。将反应混合物用水(20mL)稀释,用EtOAc(20mL*3)提取,将合并的有机相用水(10mL)、盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至10%在DCM中的MeOH,在30分钟内)纯化,得到(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(47-9)。LC-MS:$[M+H]^+$=801.1。

[0725] 向(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-

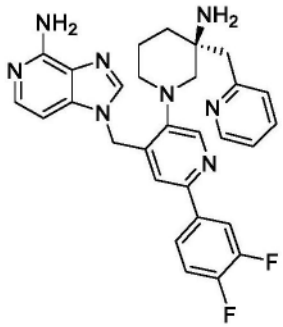
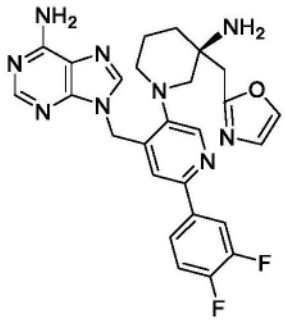
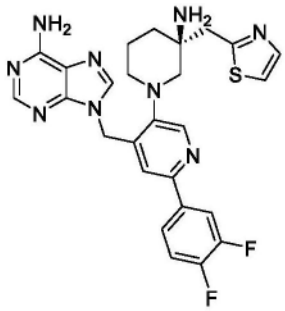
1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(47-9)(700mg,0.875mmol)在DCM(18mL)中的溶液中添加TFA(6mL),将反应混合物在室温、N_2气氛下搅拌2小时。真空浓缩反应混合物,得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC(碱性条件,NH_3H_2O%=0.05%,MECN/H_2O=0-95%,在12分钟内)纯化,得到纯外消旋产物。外消旋产物通过SFC分离,得到(S)-9-((5-(3-氨基-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺(实施例47)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.49(s,1H),8.23(d,J=3.9Hz,2H),7.75(ddd,J=12.2,7.8,2.2Hz,1H),7.53(s,1H),7.34-7.22(m,2H),6.38-6.02(m,1H),5.73-5.52(m,2H),3.00(d,J=9.4Hz,3H),2.92(d,J=10.5Hz,1H),2.11(q,J=18.5,18.0Hz,2H),1.92(s,1H),1.73(d,J=28.9Hz,3H)。LC-MS:$[M+H]^+$=501.3。

[0726] 实施例48-77可以按照类似于实施例47中所述的那些程序的程序由对应的中间体制备。

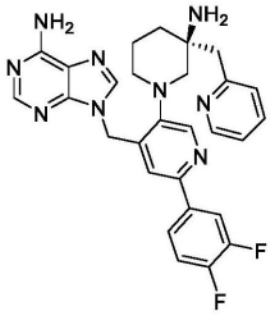
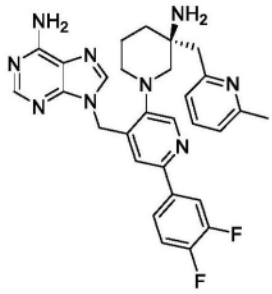
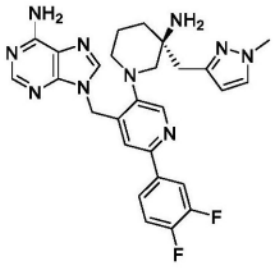
[0727]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
48		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 8.47-8.58 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.76 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.24 (dt, J=10.3, 8.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.64-5.77 (m, 2H), 3.25-3.42 (m, 4H), 3.13 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 2.93-3.05 (m, 3H), 1.86-1.99 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 1H), 1.52-1.64 (m, 1H)。LC-MS: [M+H]+ =533.1。
49		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.69 (q, J = 4.1, 2.3 Hz, 3H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 – 6.94 (m, 3H), 6.69 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 11.7, 6.3 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 21.9 Hz, 4H), 1.92 (dtq, J = 29.4, 10.3, 5.0, 4.6 Hz, 2H), 1.63 (dtd, J = 29.5, 13.2, 4.8 Hz, 2H)。LC-MS: [M+H]+ = 512.1, 513.0。
50		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 12.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.13-3.00 (m, 4H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.72-1.52 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]+ =539.3。

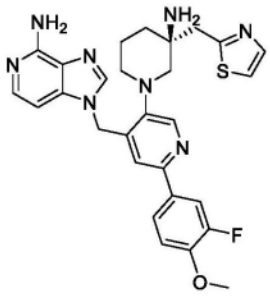
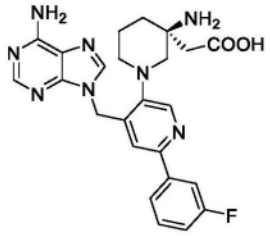
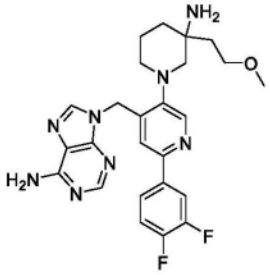
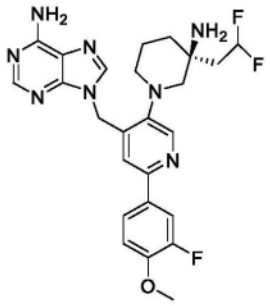
[0728]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
51		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.55-8.46 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.16-3.02 (m, 4H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.02-1.81 (m, 2H), 1.71-1.54 (m, 2H)。 LC-MS: [M+H]+ =527.2 [M+H]+。
52		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 – 7.80 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 1H), 7.31 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 7.13 (s, 1H), 5.71 – 5.44 (m, 2H), 3.13 – 2.82 (m, 6H), 2.06 – 1.63 (m, 4H), 1.65 – 1.40 (m, 2H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 518.2, 519.2。
53		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.71 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.30 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 5.61-5.59 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.18 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.95-2.82 (m, 4H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 1H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ =534.1。

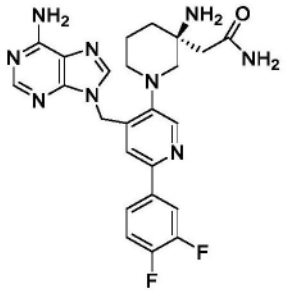
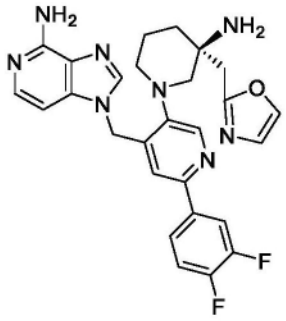
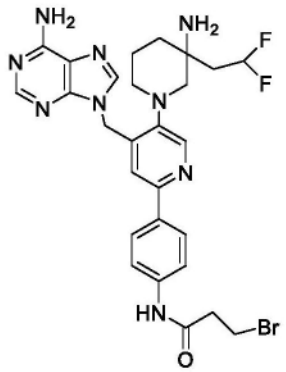
[0729]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
54		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.66 (dt, J = 2.0 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 5.55 (q, J = 16.4 Hz, 2H), 3.01-2.75 (m, 6H), 2.05 (brs, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 1H) 。 LC-MS: $[M+H]^+$ =528.2。
55		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.34-2.16 (m, 3H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H) 。 LC-MS: $[M+H]^+$ =509.3。
56		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.74 (ddd, J = 12.1, 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 14.3, 4.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 6.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.74 – 5.56 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.03 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 26.8 Hz, 4H), 2.00 – 1.74 (m, 2H), 1.62 (q, J = 5.8, 5.4 Hz, 2H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 531.0, 532.0。

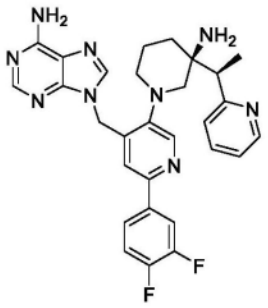
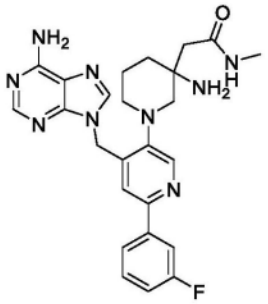
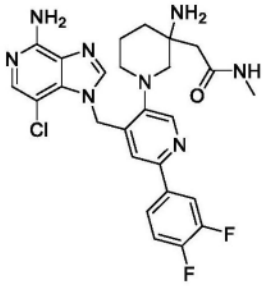
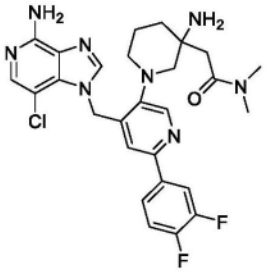
[0730]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
57		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.50-7.49 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.72-5.59 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.05 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.95-2.85 (m, 3H), 1.95-1.76 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H)。LC-MS: [M+H]+ =545.2
58		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.52-7.47 (m, 2 H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.20 (s, 1 H), 7.11-7.07 (m, 1H), 5.72-5.63 (m, 2 H), 3.15-2.94 (m, 4 H), 2.56-2.47 (m, 2 H), 1.96-1.64 (m, 4 H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =477.1。
60		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.76 (ddd, J = 12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 1H), 7.39 – 7.16 (m, 2H), 5.89 – 5.55 (m, 2H), 3.60 (td, J = 6.4, 2.3 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.97 (dp, J = 24.6, 11.2 Hz, 4H), 2.04 – 1.71 (m, 4H), 1.65 (d, J = 7.3 Hz, 2H)。LC-MS: [M+H]+ = 495.2
61		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.32 – 8.16 (m, 2H), 7.58 (dt, *J* = 12.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 – 6.97 (m, 1H), 6.41 – 6.00 (m, 1H), 5.83 – 5.51 (m, 2H), 3.90 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 3.07 – 2.80 (m, 4H), 2.33 – 1.99

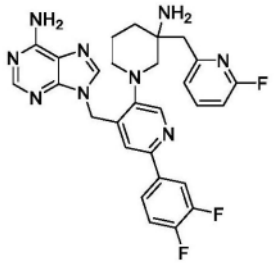
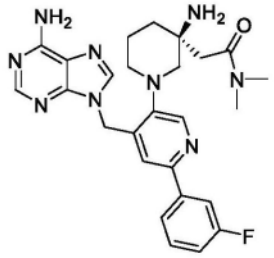
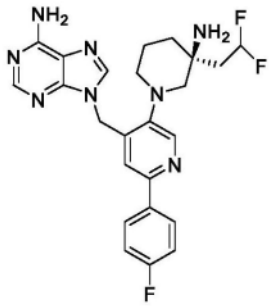
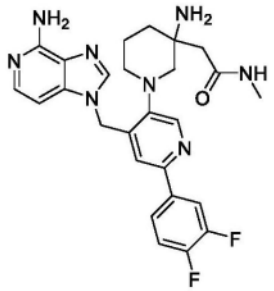
[0731]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
		(m, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.82 – 1.55 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 512.8, 513.8。
62		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66-7.77 (m, 2H), 7.48 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.76 (br s, 2H), 5.47-5.58 (m, 2H), 2.92-3.12 (m, 4H), 2.42-2.49 (m, 1H), 2.15 (d, J=4.3 Hz, 1H), 1.59-1.79 (m, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =493.8。
63		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 2H), 7.45 (ddt, J = 8.3, 4.0, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 10.6, 8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.80 – 5.60 (m, 2H), 3.24 – 3.04 (m, 4H), 3.04 – 2.99 (m, 2H), 2.01 – 1.88 (m, 2H), 1.68 (dp, J = 28.2, 7.3, 6.5 Hz, 2H)。LC-MS: [M+H]+ = 517.2, 518.2。
64		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55-8.61 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.21-6.53 (m, 1H), 5.85 (br d, J=12.5 Hz, 2H), 3.73 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.01 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.42-2.62 (m, 2H), 1.94-2.18 (m, 4H), 1.35-1.41 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]+ =613.9。

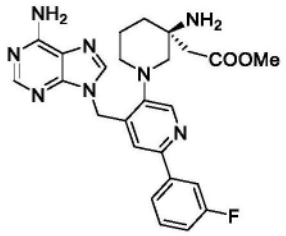
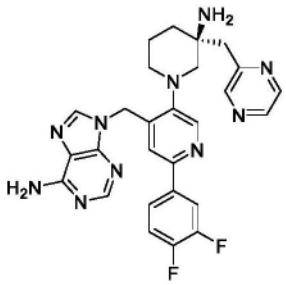
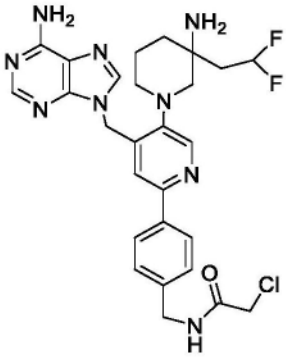
[0732]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
65		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.62 – 8.40 (m, 2H), 8.25 (s, 2H), 7.77 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.56 (q, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.14 (m, 4H), 5.82 – 5.55 (m, 2H), 3.18 – 3.08 (m, 2H), 3.00 (dd, *J* = 11.9, 6.2 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.88 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 1H), 1.55 (td, *J* = 12.3, 10.9, 4.5 Hz, 1H), 1.34 (t, *J* = 11.2 Hz, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 542.0, 543.0。
66		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 5.72-5.63 (m, 2H), 3.10-2.94 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.49 (s, 2H), 1.90-1.66 (m, 4H)。LC-MS: [M+H]+ = 490.2
67		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 8.49 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.73 – 7.55 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.19 – 2.99 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.55 (q, J = 14.9 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 39.7 Hz, 2H), 1.70 (s, 2H)。LC-MS: [M+H]+ = 540.8
68		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.63 (h, J = 6.6 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.07 (dd, J = 14.0, 7.4 Hz, 7H), 2.96 – 2.75 (m, 4H), 2.61 (dd, J = 16.5, 6.4 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 25.0 Hz, 2H), 1.74 (s, 2H)。LC-

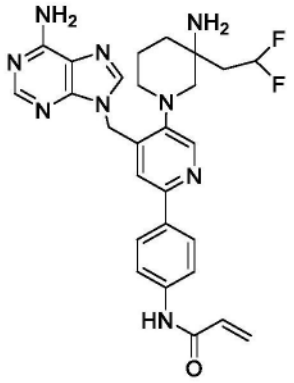
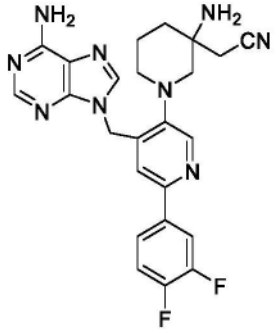
[0733]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
		MS: [M+H]+ = 554.8, 556.7。
69		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 3H), 6.90 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 5.76-5.58 (m, 2H), 3.09-2.86 (m, 6H), 1.96-1.76 (m, 2H), 1.72-1.51 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]+ =546.4。
70		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 5.54-5.51 (m, 2H), 3.09-2.92 (m, 6H), 2.88-2.78 (m, 4H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 1H), 1.88-1.57 (m, 4H)。LC-MS: [M+H]+ =504.2。
71		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.24 (t, J = 3.0 Hz, 2H), 7.78 (dt, J = 8.4, 4.3 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.22 (tt, J = 56.3, 4.7 Hz, 1H), 5.93 – 5.53 (m, 2H), 3.13 – 2.79 (m, 4H), 2.34 – 1.86 (m, 3H), 1.86 – 1.54 (m, 3H)。LC-MS: [M+H]+ = 482.9, 483.9。
72		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.76 – 7.63 (m, 2H), 7.44 (ddt, J = 8.3, 3.9, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 10.5, 8.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.21 – 2.91 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 1.97 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 4.7 Hz, 2H)。LC-MS:

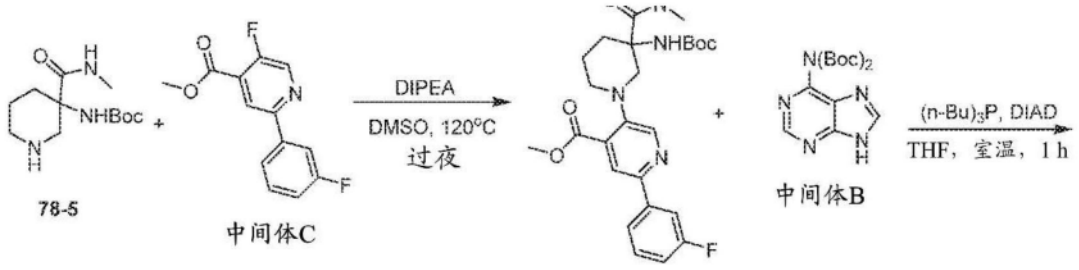
[0734]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
		[M+H]+ = 506.9, 507.9。
73		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.37 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.44-7.39 (m, 2 H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.18 (s, 1 H), 7.00-6.96 (m, 1H), 5.60-5.49 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 2.98-2.86 (m, 4 H), 2.56-2.45 (m, 2 H), 1.82-1.56 (m, 4 H)。LC-MS: [M+H]+ =491.2。
74		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.68 – 8.56 (m, 2H), 8.56 – 8.43 (m, 2H), 8.24 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 7.76 (ddd, J = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (ddt, J = 8.2, 3.8, 1.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.17 (m, 2H), 5.82 – 5.51 (m, 2H), 3.21 – 3.05 (m, 3H), 2.97 (t, J = 8.5 Hz, 3H), 1.88 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 1.70 (dt, J = 13.8, 6.5 Hz, 1H), 1.61 (q, J = 7.6, 6.4 Hz, 1H) 。 LC-MS: [M+H]+ = 529.2, 530.2。
75		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.79 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 6.20-6.53 (m, 1H), 5.65 (br d, J=3.0 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.06 (br s, 2H), 2.98 (br s, 2H), 2.40-2.54 (m, 2H), 1.87-2.03 (m, 4H)。LC-MS: [M+H]+ =570.0。

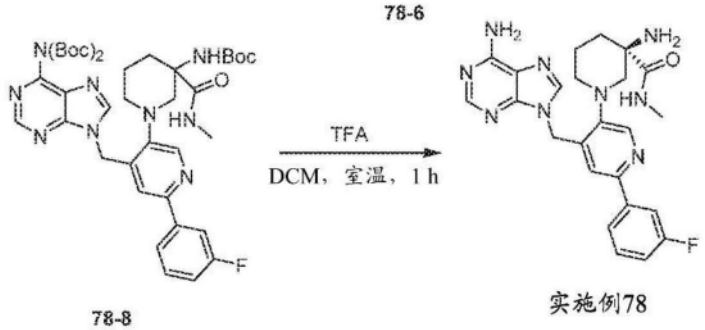
[0735]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
76		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55-8.59 (m, 1H), 8.47-8.51 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.73-7.81 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 6.42-6.48 (m, 1H), 6.41 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.21-6.39 (m, 1H), 5.77-5.84 (m, 3H), 3.40 (br d, J=4.3 Hz, 2H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.01-3.09 (m, 1H), 2.43-2.60 (m, 2H), 2.04 (br d, J=11.0 Hz, 4H) LC-MS: [M+H]+ =534.0。
77		^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, J = 20.9 Hz, 2H), 7.80 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 – 7.23 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.22 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.08 – 2.86 (m, 4H), 2.23 (s, 2H), 1.90 (d, J = 8.8 Hz, 4H) LC-MS: [M+H]+ = 475.8

[0736] 实施例78:(R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-氟苯基)吡啶-3-基)-N-甲基哌啶-3-甲酰胺



[0737]



[0738] 在室温下向3-(甲基氨基甲酰基)哌啶-3-基氨基甲酸甲基叔丁酯(中间体78-5)(200mg,0.777mmol)、5-氟-2-(3-氟苯基)异烟酸甲酯(中间体C)(161mg,0.648mmol)在DMSO(4mL)中的溶液中添加DIPEA(4mL),将反应混合物在120℃下搅拌过夜。将反应混合物用水

稀释,用EtOAc提取,将合并的有机相用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,得到残余物。残余物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至30%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到5-(3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)-2-(3-氟苯基)异烟酸甲酯(78-6)。LC-MS:$[M+H]^+$=487.3。

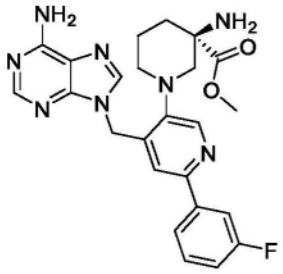
[0739] 向5-(3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)-2-(3-氟苯基)异烟酸甲酯(78-6)(150mg,0.308mmol)、LiCl(130mg,3.08mmol)、THF(5mL)和MeOH(5mL)的混合物中逐份添加$NaBH_4$(232mg,6.16mmol)。添加后,将混合物在室温下搅拌3小时。然后添加水(10mL)以使反应物淬灭,用EtOAc提取,将合并的有机相用水(20mL)、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,得到残余物。残余物通过快速色谱法(洗脱梯度:10%至50%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到1-(6-(3-氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)-3-(甲基氨基甲酰基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(78-7)。LC-MS:$[M+H]^+$=459.2。

[0740] 在室温、N_2气氛下向1-(6-(3-氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)-3-(甲基氨基甲酰基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(78-7)(129mg,0.282mmol)、中间体B(142mg,0.423mmol)、n-Bu3P(171mg,0.845mmol)在THF(5mL)中的溶液中逐滴添加DIAD(171mg,0.845mmol),添加后,将混合物在室温、N_2下搅拌1小时,用水淬灭并用EtOAc提取。将合并的有机相在水性条件下处理并浓缩,得到残余物。残余物通过快速色谱法(洗脱梯度:10%至70%在PE中的EtOAc,在30分钟内)纯化,得到(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)-2-(3-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(78-8)。LC-MS:$[M+H]^+$=776.3

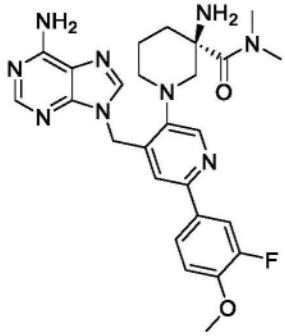
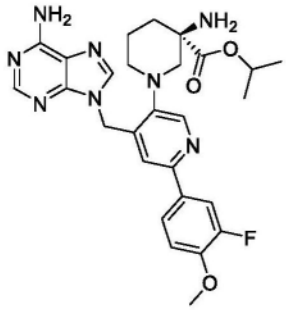
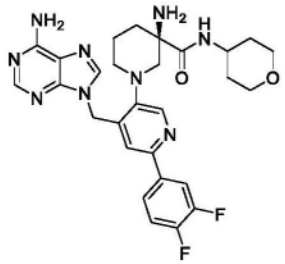
[0741] 在室温下向(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)-2-(3-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(78-8)(100mg,0.232mmol)在DCM(9mL)中的溶液中添加TFA(3mL)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。真空浓缩混合物,得到残余物。残余物通过制备型HPLC(碱性条件,NH_3H_2O%=0.05%,MEOH/H_2O=0-95%,在12分钟内)纯化,得到40mg纯外消旋产物。外消旋产物通过SFC分离,得到(R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-氟苯基)吡啶-3-基)-N-甲基哌啶-3-甲酰胺(实施例78)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.39(s,1H),8.17(s,1H),8.11(s,1H),7.44-7.39(m,2H),7.32-7.27(m,1H),7.18(s,1H),7.01-6.97(m,1H),5.62-5.51(m,2H),3.32-3.29(m,1H),3.02-2.99(m,1H),2.91-2.78(m,2H),2.69(s,3H),2.09-2.01(m,1H),1.97-1.87(m,1H),1.70-1.67(m,1H),1.55-1.51(m,1H)。LC-MS:$[M+H]^+$=476.2

[0742] 实施例79-88可以按照类似于实施例78中所述的那些程序的程序制备。

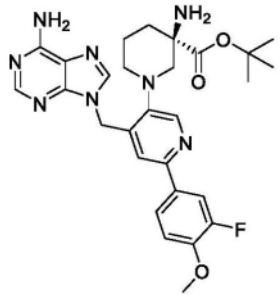
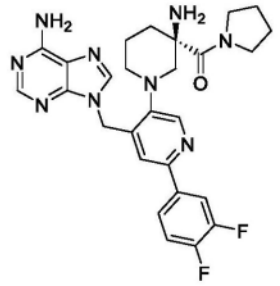
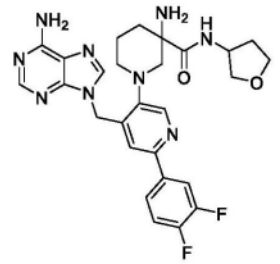
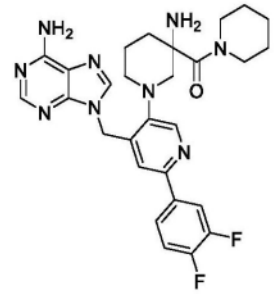
[0743]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
79		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.04 (td, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.60 – 5.46 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 13.7, 8.4 Hz, 3H), 2.21 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.04 – 1.86 (m, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =477.1。

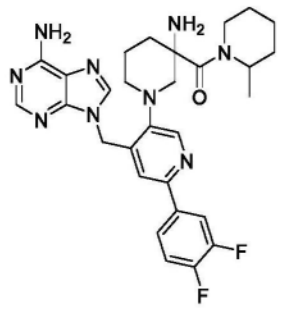
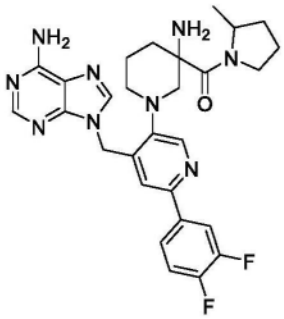
[0744]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
80		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37(1H, s), 8.17 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.45 (1H, dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz), 7.35 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.12 (1H, s), 6.99 (1H, t, *J* = 8.8 Hz), 5.48-5.62 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.34-3.37 (1H, m), 2.98-3.20 (8H, m), 2.68-2.74 (1H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 1.67-1.82 (2H, m)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 520.2。
81		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 5.56-5.47 (m, 2H), 4.98-4.92 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.89-2.86 (m, 3H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.59-1.57 (m, 1H), 1.19-1.16 (m, 6H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 535.2。
82		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H), 7.74 (ddd, *J* = 12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (ddt, *J* = 7.5, 3.5, 1.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 2H), 6.05 – 5.41 (m, 2H), 3.90 (tdd, *J* = 15.3, 7.9, 4.1 Hz, 3H), 3.62 – 3.33 (m, 3H), 3.15 – 3.04 (m, 1H), 3.00 – 2.79 (m, 2H), 2.27 – 1.91 (m, 2H), 1.90 – 1.73 (m, 3H), 1.57 (dddd, *J* = 17.4, 15.8, 8.9, 5.2 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 564.2, 565.2。

[0745]

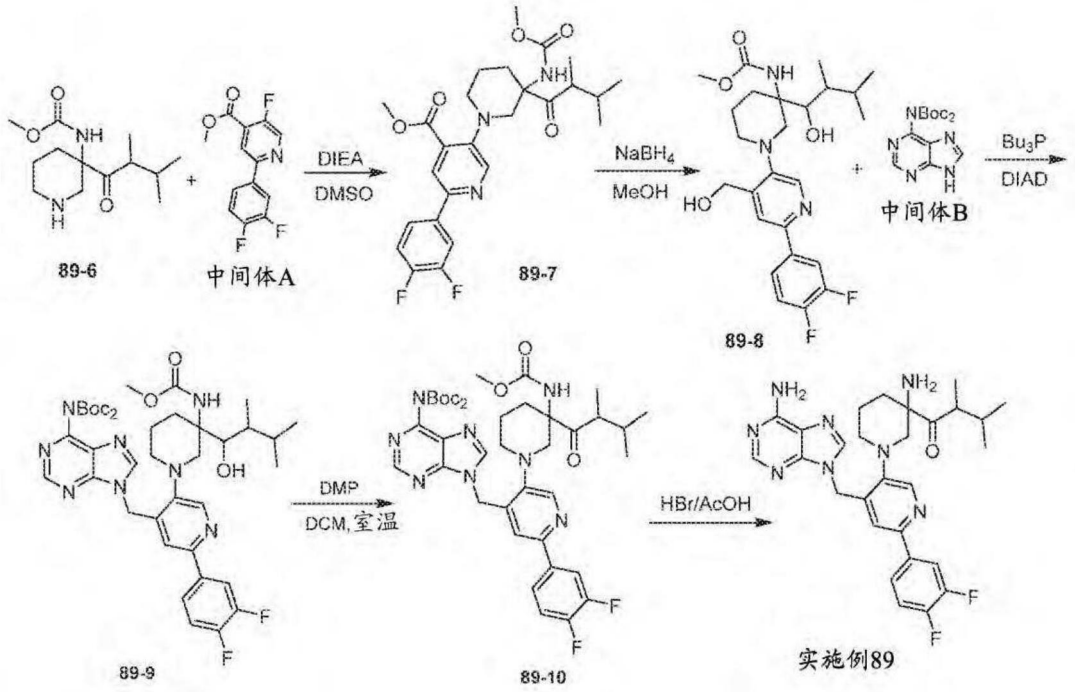
实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
83		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 12.7, 2.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.73 – 5.52 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.46 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.08 – 2.88 (m, 3H), 2.14 (s, 1H), 1.91 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.51 (s, 9H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 549.1。
84		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.39 – 8.14 (m, 2H), 7.64 (d, J = 86.3 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 5.65 (q, J = 15.9 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 55.4 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 3.11 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.86 (s, 1H), 1.89 (d, J = 47.7 Hz, 8H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 534.3, 535.3。
85		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81-7.63 (m, 1H), 7.55-7.44 (m, 1H), 7.36-7.19 (m, 2H), 5.77-5.57 (m, 2H), 4.44-4.32 (m, 1H), 3.97-3.74 (m, 3H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.39 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.13-2.81 (m, 3H), 2.31-1.54 (m, 6H)。LC-MS: $[M+Na]^+$ =572.1
86		1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.52 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.34-7.22 (m, 2H), 5.75-5.56 (m, 2H), 3.81 (br s, 4H), 3.46 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.20-3.06 (m, 2H), 2.92-2.74 (m, 1H), 2.10-1.54 (m, 10H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 548.1。

[0746]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
87		1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.52 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80-7.67 (m, 1H), 7.58-7.45 (m, 1H), 7.34-7.21 (m, 2H), 5.77-5.55 (m, 2H), 5.47-4.90(m, 1H), 4.83-4.22 (m, 1H), 3.53-3.35 (m, 1H), 3.19-2.68 (m, 4H), 2.10-1.17 (m, 13H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 562.2
88		1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.79 – 8.49 (m, 1H), 8.27 (dd, J = 31.2, 5.8 Hz, 2H), 7.86 – 7.50 (m, 2H), 7.34 (s, 2H), 5.65 (q, J = 16.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.90 – 3.73 (m, 1H), 3.57 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.23 – 3.04 (m, 2H), 2.92 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.11 – 1.80 (m, 7H), 1.55 (s, 1H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 548.3, 549.3。

[0747] 实施例89:1-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,3-二甲基丁-1-酮

[0748]



[0749] 向(3-(2,3-二甲基丁酰基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯(中间体89-6)(367mg,1.4mmol,1.0当量)和2-(3,4-二氟苯基)-5-氟异烟酸甲酯(中间体A)(383mg,1.4mmol,1.0当量)在DMSO(10mL)中的溶液中添加DIPEA(724mg,5.6mmol,4.0当量)。将混合物在120℃、N_2气氛下搅拌5小时。将混合物用H_2O(20mL)稀释,用EtOAc(20mL*2)提取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(30%在PE中的EtOAc)纯化,得到2-(3,4-二氟苯基)-5-(3-(2,3-二甲基丁酰基)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)异烟酸甲酯(89-7)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm8.52(s,0.5H),8.50(s,0.5H),8.02(s,0.5H),7.98(s,0.5H),7.94-7.86(m,1H),7.80-7.73(m,1H),7.39-7.30(m,1H),4.00(s,1.5H),3.99(s,1.5H),3.75(d,J=12.4Hz,0.5H),3.67(d,J=12.0Hz,0.5H),3.59(s,1.5H),3.54(s,1.5H),3.42-3.34(m,1H),3.23(d,J=12.4Hz,0.5H),3.13-3.00(m,1.5H),2.97-2.88(m,1H),2.30-2.20(m,1H),2.01-1.82(m,3H),1.78-1.66(m,1H),0.99-0.94(m,3H),0.90-0.84(m,6H)。LC-MS:$[M+H]^+$=504.2。

[0750] 在室温下向2-(3,4-二氟苯基)-5-(3-(2,3-二甲基丁酰基)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)异烟酸甲酯(89-7)(416mg,0.82mmol,1.0当量)在CH_3OH(10mL)中的混合物中添加$NaBH_4$(312mg,8.2mmol,10当量)。将混合物在室温下搅拌20分钟。另外添加NaBH4(312mg,8.2mmol,10当量)并将混合物在室温下再搅拌20分钟。将混合物用H_2O(20mL)稀释,用EtOAc(20mL*2)提取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(30%在已烷中的EtOAc)纯化,得到(1-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)-3-(1-羟基-2,3-二甲基丁基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯(89-8)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.34(s,0.4H),8.33(s,0.6H),7.91(s,0.4H),7.90(s,0.6H),7.88-7.81(m,1H),7.76-7.70(m,1H),7.39-7.32(m,1H),4.84-4.69(m,1H),3.90-3.64(m,1H),3.63-3.55(m,3H),3.49-3.43(m,0.3H),3.28-3.23(m,0.6H),3.18-3.02(m,2H),2.86-2.76(m,1H),2.31-2.15(m,1H),2.00-1.86(m,1H),1.82-1.54(m,3H),1.21-1.20(m,1H),0.95-0.78(m,9H)。LC-MS:$[M+H]^+$=478.2。

[0751] 在0℃、N_2下向(1-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)-3-(1-羟基-2,3-二甲基丁基)哌啶-3-基)氨基甲酸甲酯(中间体89-8)(273mg,0.57mmol,1.0当量)、中间体B(192mg0.57mmol1.0当量)和Bu_3P(578mg,2.86mmol,5.0当量)在THF(15mL)中的溶液中逐滴添加DIEA(578mg,2.86mmol,5.0当量)。然后将反应混合物在室温、N_2下搅拌1小时。将混合物用H_2O(20mL)稀释,用EtOAc(20mL*2)提取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(50%在PE中的EtOAc)纯化,得到(叔丁氧基羰基)(9-((2-(3,4-二氟苯基)-5-(3-(1-羟基-2,3-二甲基丁基)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(89-9)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm8.91-8.81(m,1H),8.80-8.70(m,1H),8.56-8.50(m,1H),7.76-7.67(m,1H),7.59-7.51(m,1H),7.36-7.23(m,2H),5.92-5.64(m,2H),4.04-3.65(m,2H),3.60-3.48(m,3H),3.30-2.75(m,3H),2.33-2.13(m,2H),1.88-1.70(m,4H),1.36(s,18H),0.98-0.93(m,9H)。LC-MS:$[M+H]^+$=795.3。

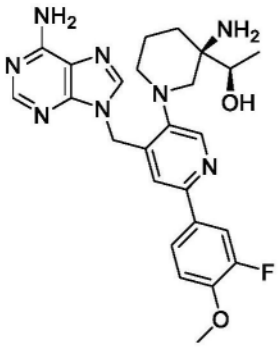
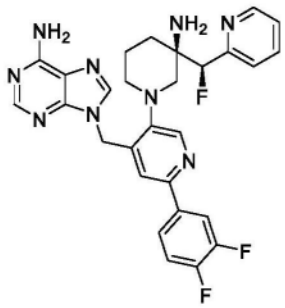
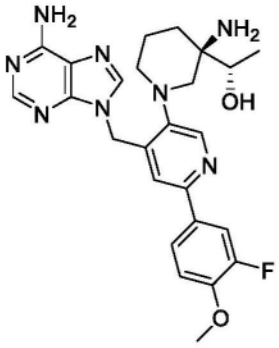
[0752] 将(叔丁氧基羰基)(9-((2-(3,4-二氟苯基)-5-(3-(1-羟基-2,3-二甲基丁基)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(89-9)(279mg,0.37mmol,1.0当量)和DMP(237mg0.56mmol,1.5当量)在DCM(10ml)中的混合物在室

温下搅拌4小时。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)淬灭,用DCM(30mL*2)提取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL*2)、盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物。残余物通过硅胶柱色谱法(50%在PE中的EtOAc)纯化,得到(叔丁氧基羰基)(9-((2-(3,4-二氟苯基)-5-(3-(2,3-二甲基丁酰基)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(89-10)。LC-MS:$[M+H]^+$=793.5。

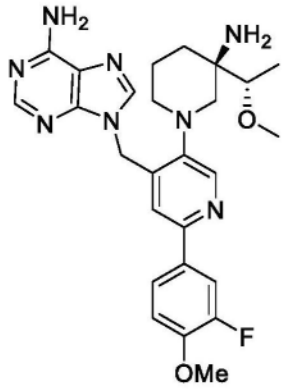
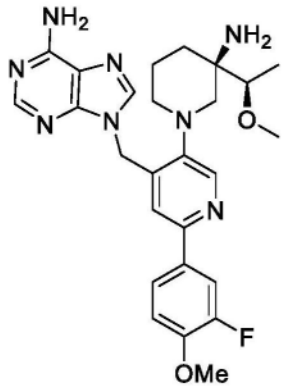
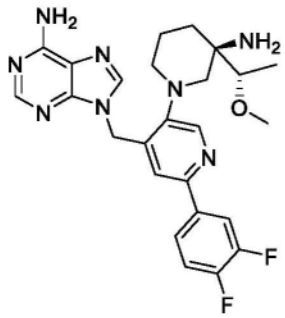
[0753] 将(叔丁氧基羰基)(9-((2-(3,4-二氟苯基)-5-(3-(2,3-二甲基丁酰基)-3-((甲氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(89-10)(280mg,粗品,0.34mmol,1当量)和10ml的35%HBr的乙酸溶液的混合物在室温下搅拌20小时。LC-MS显示大部分起始材料被消耗。将反应混合物真空浓缩并用H_2O(30mL)稀释,用EtOAc(30mL*3)洗涤以去除杂质。水层通过$NH_3.H_2O$碱化至pH=11,用EtOAc(30mL*2)提取,将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,粗产物通过制备型HPLC纯化,得到1-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,3-二甲基丁-1-酮(实施例89)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.52(d,J=4.0Hz,1H),8.32-8.17(m,2H),7.83-7.65(m,1H),7.60-7.48(m,1H),7.37-7.15(m,2H),5.67(d,J=3.6Hz,2H),3.41(t,J=12.0Hz,1H),3.14-2.87(m,4H),2.08-1.61(m,5H),1.06(t,J=8.0Hz,3H),0.95(d,J=6.8Hz,3H),0.90(d,J=6.8Hz,3H)。LC-MS:$[M+H]^+$=535.3。

[0754] 实施例90-112可以按照类似于实施例89中所述的那些程序的程序制备。

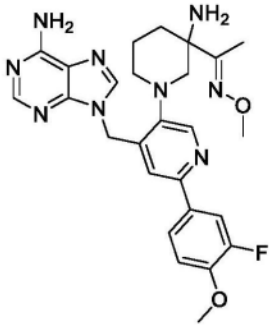
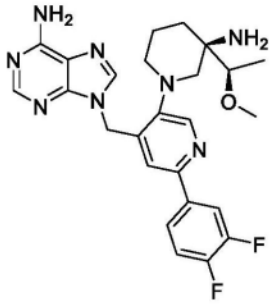
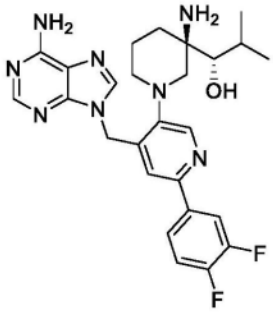
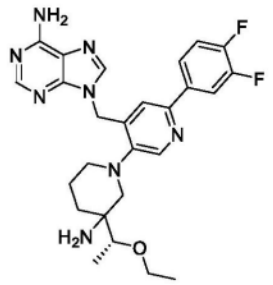
[0755]

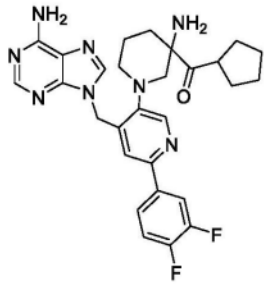
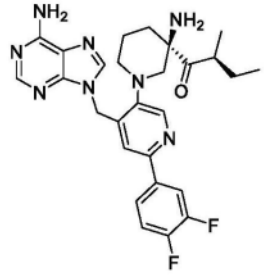
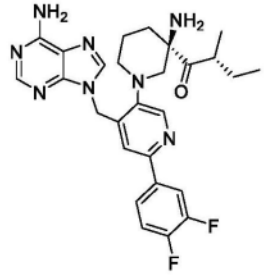
实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
90		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (dd, J = 13.4, 7.8 Hz, 1H), 8.36 – 8.15 (m, 2H), 7.66 – 7.36 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 13.5, 7.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 5.77 – 5.51 (m, 2H), 4.02 – 3.82 (m, 3H), 3.70 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.21 – 3.00 (m, 2H), 3.00 – 2.75 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.73 (d, J = 37.1 Hz, 3H), 1.25 (p, J = 7.4, 6.2 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 493.0
91		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 – 8.51 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 12.0, 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz,1H), 7.51 (dddd, *J* = 8.5, 3.9, 2.2, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 7.7, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 5.77 – 5.56 (m, 3H), 3.18 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.96 (tq, *J* = 18.3, 9.1, 8.2 Hz, 3H),2.02 – 1.82 (m, 3H), 1.71 (dd, *J* = 11.0, 6.0 Hz, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 546.3
92		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 8.27 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.06 (d, J = 16.7 Hz, 3H), 2.92 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 21.6 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 1.62 (s, 2H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。LC-MS: [M+H]+ = 493.0

[0756]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
93		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.83 – 5.52 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.04 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 2.91 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.07 – 1.83 (m, 1H), 1.75 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.59 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 506.8, 507.8。
94		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 12.8, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.85 – 5.44 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.25 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 23.5, 11.4 Hz, 2H), 2.96 – 2.70 (m, 2H), 1.92 (dd, *J* = 15.7, 9.1 Hz, 1H), 1.69 (tdd, *J* = 24.3, 10.4, 6.2 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 506.8, 507.8。
95		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (ddd, *J* = 12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (ddt, *J* = 8.0, 3.8, 1.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 5.73 – 5.61 (m, 2H), 3.47 – 3.39 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 1.91 (tt, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 1H), 1.59 (dt, *J* = 10.4, 5.3 Hz, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 495.2。

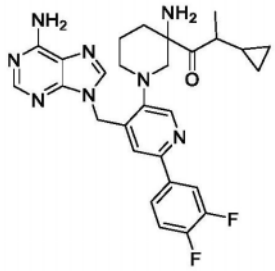
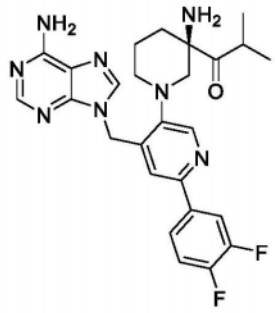
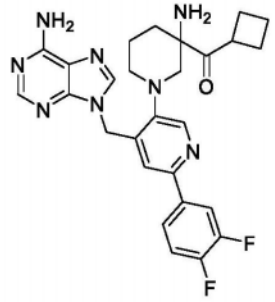
[0757]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
96		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.65-1.74 (2H, m), 1.79-1.91 (5H, m), 2.73-2.83 (1H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.23-3.27 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.77-3.78 (3H, m), 5.48-5.60 (2H, m), 6.96-7.05 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.38 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.47 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 1.6 Hz), 8.14 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 8.37 (1H, s)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 520.3。
97		^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.50 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.86 – 7.52 (m, 2H), 7.46 – 7.12 (m, 2H), 5.88 – 5.49 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.30 – 3.14 (m, 2H), 3.15 – 2.65 (m, 4H), 2.06 – 1.47 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H) LC-MS: [M+H]+ =495.2
98		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (ddd, J = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 1H), 7.33 – 7.19 (m, 2H), 5.65 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.48 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.16 – 2.97 (m, 3H), 2.86 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.11 – 1.88 (m, 2H), 1.81 – 1.57 (m, 3H), 1.02 (dd, J = 18.3, 6.8 Hz, 6H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 509.3, 510.3。
99		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 5.64 (q, J = 12 Hz, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 1H), 1.79-

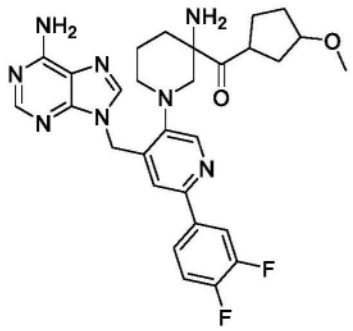
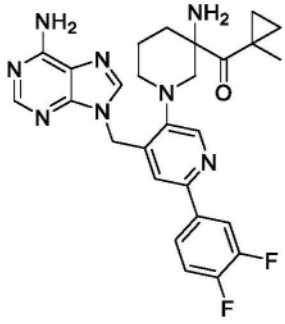
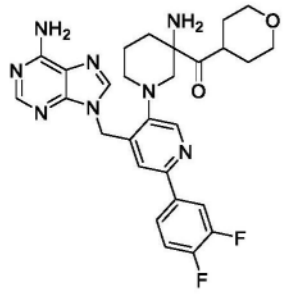
实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
		1.57 (m, 3H), 1.23-1.11 (m, 6H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =509.2。
100		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 7.75 (ddd, *J* = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 1H), 7.37 – 7.16 (m, 2H), 5.65 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 3.57 – 3.42 (m, 2H), 2.99 (h, *J* = 10.8, 9.9 Hz, 3H), 2.10 – 1.94 (m, 2H), 1.94 – 1.79 (m, 3H), 1.79 – 1.57 (m, 7H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =533.3
101		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 7.74 (ddd, *J* = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dddd, *J* = 8.8, 3.9, 2.3, 1.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.08 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.44 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.24 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.10 – 2.85 (m, 3H), 2.22 – 1.87 (m, 2H), 1.87 – 1.62 (m, 3H), 1.39 (dt, *J* = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 521.3, 522.3。
102		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 15.4 Hz, 2H), 7.75 (ddd, *J* = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (ddt, *J* = 8.2, 3.4, 1.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.14 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.42 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.23 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.12 – 2.90 (m, 3H), 2.12 – 1.94 (m, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 2H), 1.39 (dp, *J* = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 1.08

[0758]

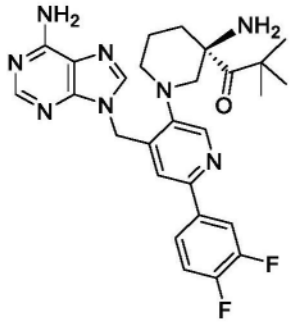
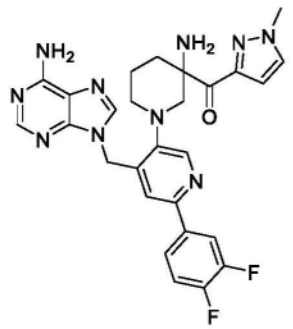
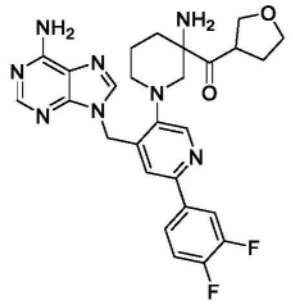
[0759]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
		(d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 521.3, 522.3。
103		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 5.72-5.61 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.06-2.92 (m, 3H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 2H), 1.19 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.03-0.95 (m, 1H), 0.58-0.38 (m, 2H), 0.31-0.17 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =533.1。
104		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75 (ddd, J = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (ddt, J = 7.9, 3.8, 1.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.21 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.51 – 3.36 (m, 2H), 3.01 (q, J = 12.6, 12.2 Hz, 3H), 2.13 – 1.92 (m, 2H), 1.85 – 1.67 (m, 2H), 1.10 (dd, J = 6.7, 4.1 Hz, 6H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 507.3, 508.3。
105		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.82-7.70 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.35-7.21 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.06-3.87 (m, 1H), 3.40 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.08-2.86 (m, 3H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.19-1.95 (m, 5H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.68-1.59

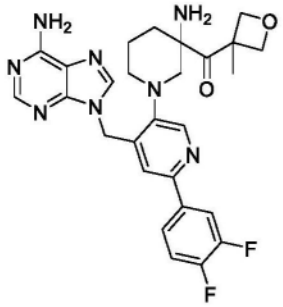
[0760]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
		(m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =519.1。
106		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80-7.69 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.37-7.23 (m, 2H), 5.71-5.56 (m, 2H), 3.99-3.84 (m, 1H), 3.78-3.42 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 3H), 3.08-2.91 (m, 3H), 2.32-1.60 (m, 10H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =563.1。
107		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.50 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 5.70-5.60 (m, 2H), 3.45 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.28-1.12 (m, 2H), 0.67-0.60 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =519.2。
108		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 5.69-5.60 (m, 2H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.55-3.41 (m, 4H), 3.05-2.93 (m, 3H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.84-1.60 (m, 6H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =549.1。

[0761]

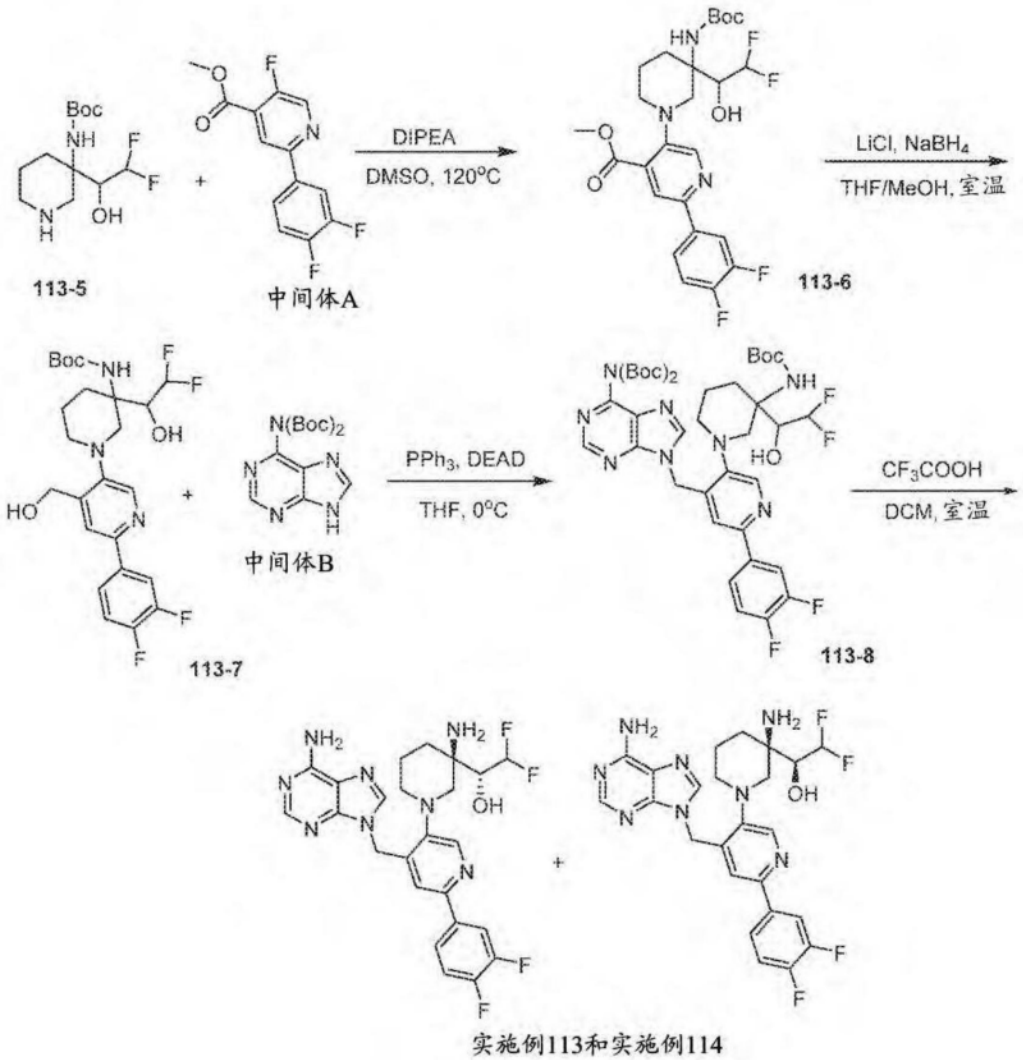
实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
109		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (ddd, J = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (ddt, J = 7.9, 3.8, 1.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.17 (m, 2H), 5.75 – 5.55 (m, 2H), 3.37 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.14 – 3.00 (m, 2H), 2.84 (td, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 2.15 – 1.97 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 1H), 1.74 (dq, J = 11.9, 3.2, 2.5 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 521.3, 522.3。
110		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.24-3.21 (m, 1H), 3.13-3.00 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =545.4。
111		1H NMR (CD_3OD) δ: 8.57 – 8.43 (m, 1H), 8.31 – 8.06 (m, 2H), 7.78 (dddd, J = 12.7, 7.5, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 9.0, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.19 (m, 2H), 5.75 – 5.44 (m, 2H), 3.84 (ddd, J = 13.8, 11.2, 5.7 Hz, 1H), 3.63 – 3.45 (m, 1H), 3.43 – 3.32 (m, 1H), 3.24 (dt, J = 12.6, 4.1 Hz, 2H), 3.05 – 2.74 (m, 4H), 2.42 – 1.97 (m, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 2H), 1.58 – 1.37 (m, 1H) LC-MS: $[M+H]^+$ = 535.3

[0762]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
112		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.79-7.67 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.34-7.19 (m, 2H), 5.84-5.48 (m, 2H), 3.82-3.67 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 4H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.12-1.81 (m, 4H), 1.13 (s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 535.0

[0763] 实施例113和实施例114:(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇和(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇

[0764]



实施例113和实施例114

[0765] 在室温下向(3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体113-5)(1.2g,4.28mmol)和2-(3,4-二氟苯基)-5-氟异烟酸甲酯(中间体A)(1.144g,4.28mmol)在DMSO(30mL)中的溶液中添加DIPEA(14.95mL,86mmol),将反应混合物在120℃、N_2气氛下搅拌8小时。将反应混合物用水(40mL)稀释,用EtOAc(30mL*3)提取。将合并的有机层用水(20mL*3)、盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物。残余物通过快速色谱法(洗脱梯度:10%至50%在PE中的EtOAc,在40分钟内)纯化,得到5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(113-6)。LC-MS:$[M+H]^+$=528.2。

[0766] 在0℃下向5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)异烟酸甲酯(113-6)(1.2g,2.275mmol)在THF(30mL)和MeOH(30mL)中的溶液中添加氯化锂(1.929g,45.5mmol)和四氢硼酸钠(1.721g,45.5mmol),将反应混合物在室温、N_2气氛下搅拌4小时。将反应混合物用30ml水稀释,用EtOAc(20mL*3)提取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:20%至70%在PE中的EtOAc,在40分钟内)纯化,得到(3-(2,2-二氟-1-羟乙基)-1-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(113-7)。LC-MS:$[M+H]^+$=500.2。

[0767] 在0℃下向(3-(2,2-二氟-1-羟乙基)-1-(6-(3,4-二氟苯基)-4-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体113-7)(800mg,1.602mmol)、中间体B(645mg,1.922mmol)和三苯基膦(1260mg,4.80mmol)在THF(20mL)中的溶液中逐滴添加DEAD(0.761mL,4.80mmol),添加后,将反应混合物在0℃、N_2气氛下搅拌0.5小时。将反应混合物用20ml水稀释,用EtOAc(20mL*3)提取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:20%至70%在PE中的EtOAc,在50分钟内)纯化,得到(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(113-8)。LC-MS:$[M+H]^+$=817.2。

[0768] 向(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(113-8)(600mg,0.735mmol)在DCM(30mL)中的溶液中添加TFA(10mL),将反应混合物在室温、N_2气氛下搅拌2小时。真空浓缩反应混合物,得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC(碱性条件,NH3H2O%=0.05%,MEOH/H2O=0-95%,在10分钟内)纯化,得到330mg纯外消旋产物。外消旋产物通过SFC分离,得到(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇(实施例113)和(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇(实施例114)。

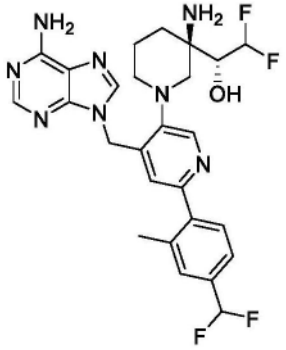
[0769] 实施例113:^{1}H NMR(CD_3OD,400M Hz)δ(ppm):8.48(s,1H),8.22(d,2H),7.71-7.77(m,1H),7.51-7.54(m,1H),7.29(s,1H),7.24-7.27(t,1H),5.91-6.19(t,1H),5.65(s,2H),3.65(br,1H),3.20(d,1H),2.99(m,2H),2.84(t,1H),1.93-1.99(m,1H),1.66~1.86(m,3H)。LC-MS:$[M+H]^+$=517.2。

[0770] 实施例114:^{1}H NMR(CD_3OD-d6,400M Hz)δ(ppm):8.49(s,1H),8.22(d,2H),7.69-

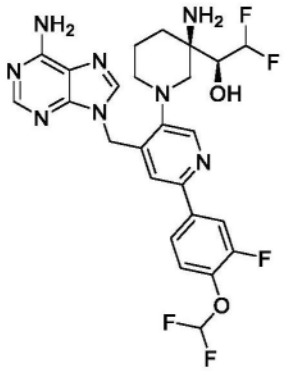
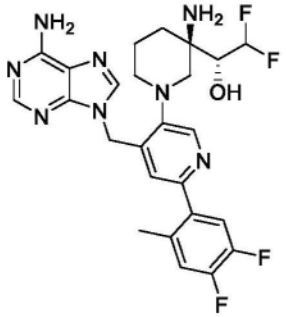
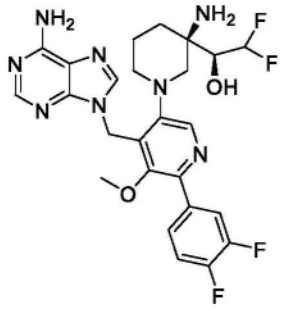
7.75(m,1H),7.48-7.51(m,1H),7.24-7.31(t,1H),7.21(s,1H),5.89-6.18(t,1H),5.65(s,2H),3.95(br,1H),3.25(d,1H),2.90-3.10(b,3H),1.82-1.88(m,3H),1.63(br,1H)。LC-MS:$[M+H]^+$=517.2。

[0771] 实施例115-155可以按照类似于实施例113和114中所述的那些程序的程序制备。

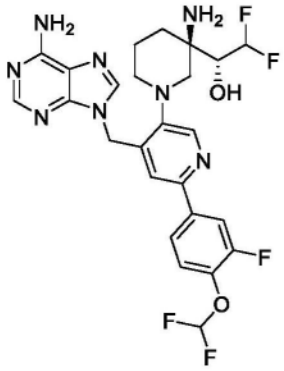
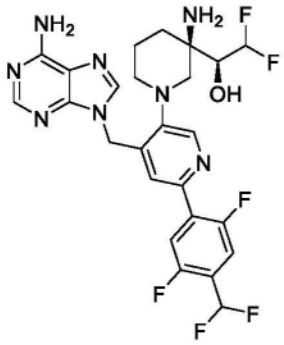
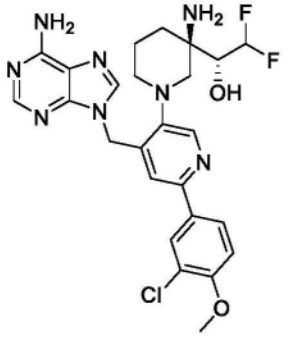
[0772]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
115		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.49 (s, 1H), 8.23-8.20 (d, J = 104 Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 6.86-6.58 (m, 2H), 6.22-5.93 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 545.4.

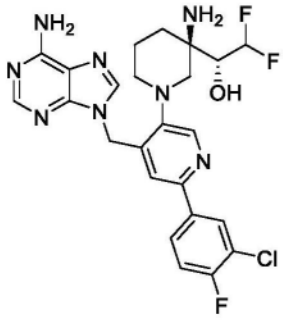
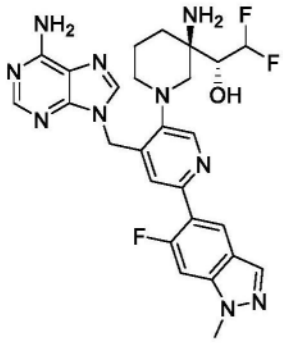
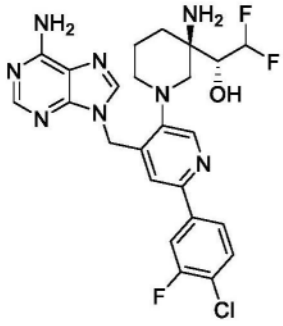
[0773]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
116		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.17 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 7.81-7.39 (m, 2H), 7.31-7.11 (m, 2H), 6.80 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 5.98 (td, J = 55.4, 4.4 Hz,1H), 5.60(s,2H), 3.90 (s, 1H), 3.17 (d,J = 11.3Hz,1H), 3.02-2.79 (m,3H), 1.92-1.51(m,4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 565.2, 566.2。
117		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.50 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.15 (dt, *J*=8.0, 11.2 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.26 - 5.92 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.83 - 3.65 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 531.4。
118		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (ddd, *J*=2.1, 7.9, 11.6 Hz, 1H), 7.67 (br d, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 6.18 - 5.84 (m, 1H), 5.62 (q, *J*=14.1 Hz, 2H), 3.82 (br s, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.99 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 1.91 - 1.60 (m, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 547.5。

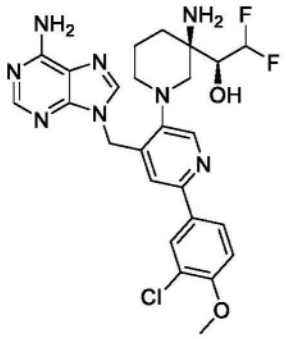
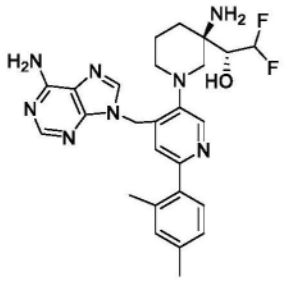
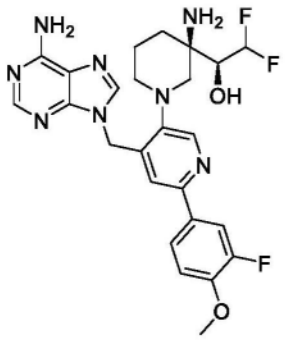
[0774]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
119		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.85 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.18 (m, 2H), 6.86 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 6.05 (td, J = 55.1, 3.9 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.67 (dd, J = 16.5, 6.6 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.62 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 565.2, 566.2。
120		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.57 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (br dd, *J*=5.9, 10.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=5.6, 10.7 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.12 - 6.79 (m, 1H), 6.23 - 5.88 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.99 (br s, 1H), 3.27 (br s, 1H), 3.16 - 2.90 (m, 3H), 2.03 - 1.79 (m, 3H), 1.66 (br s, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =567.4。
121		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.24 (d, J=2.1 Hz, 2H), 7.82 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.23 - 5.86 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.20 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.88=275 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.60 (m, 3H) 。 LC-MS: $[M+H]^+$ =545.4。

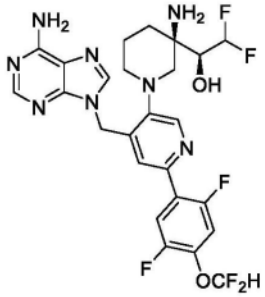
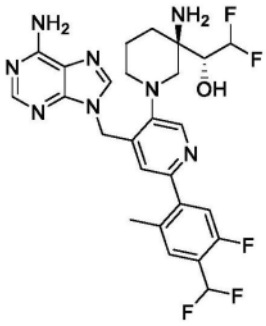
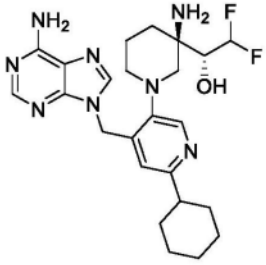
[0775]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
122		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.24 (d, 2H), 7.93 (t , 1H), 7.65-7.7.68 (m, 1H), 7.32 (s, H), 7.24 (t, H), , 5.90-6.19 (t, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.65 (br, 1H), 3.2 (d, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.83 (t, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.66~1.86 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 532.9, 533.9。
123		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.51 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=3.7 Hz, 2H), 8.10 - 7.97 (m, 2H), 7.31 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 6.27 - 5.90 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.78 - 3.64 (m, 1H), 3.24 (br d, *J*=11.5 Hz, 1H), 3.13 (br d, *J*=10.9 Hz, 1H), 3.05 (br d, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.89 (br t, *J*=10.3 Hz, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.70 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =553.5。
124		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.24-8.23 (d, *J*= 6.0 Hz, 2H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.19-5.91 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.23-3.21 (d, *J*= 11.6 Hz, 1H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =533.4。

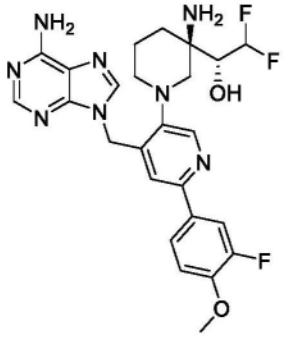
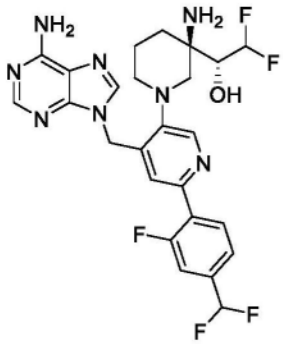
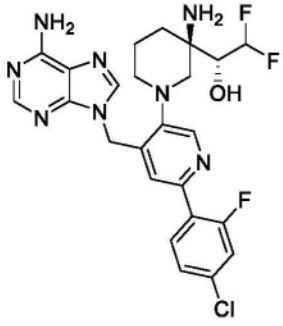
[0776]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
125		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=2.1, 8.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.22 - 5.86 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.05-3.85 (m, 4H), 3.21 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 3.05-2.90 (m, 3H), 1.96 - 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.56 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =545.4。
126		^{1}H NMR (400MHz,CD_3OD): δ 8.44 (s, 1H), 8.22-8.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.22-5.93 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.11-2.09 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.89-1.70 (m, 3H) 。 LC-MS: $[M+H]^+$=509.4
127		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 12.7, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 17.6, 9.0 Hz, 2H), 6.04 (td, J = 55.4, 4.5 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 15.1 Hz, 3H), 1.86 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 1.64 (s, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 529.0, 530.0。

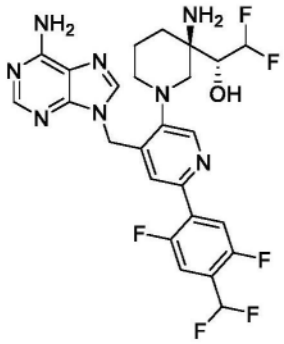
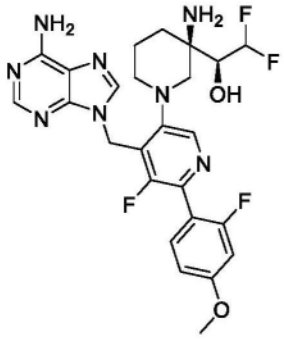
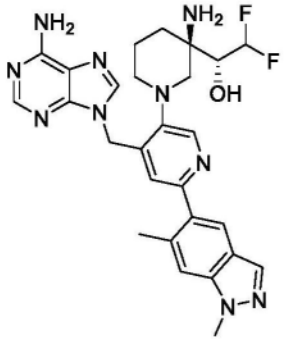
[0777]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
128		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 11.5, 7.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.04 (m, 4H), 6.98 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.18 (td, *J* = 55.8, 4.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.08 (dd, *J* = 30.6, 8.8 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.80 (q, *J* = 27.0, 21.6 Hz, 5H), 1.48 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 582.9, 583.8。
129		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.42 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.75 (m, 2H), 6.24 - 5.90 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.70 (ddd, *J*=4.1, 8.3, 12.2 Hz, 1H), 3.24 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 3.13 (br d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.06 (br d, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.72 (br d, *J*=15.3 Hz, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 563.4。
130		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.03 (td, *J* = 55.1, 3.9 Hz, 1H), 5.71 - 5.33 (m, 2H), 3.65 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 11.4 Hz,1H), 2.95 (dd, *J* = 19.0, 11.6 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.62 - 2.48 (m, 1H), 1.95 (q, *J* = 11.3, 10.8 Hz, 1H), 1.74 (d, *J* = 18.8 Hz, 7H), 1.40 - 1.24 (m, 5H), 1.22 - 0.84 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =

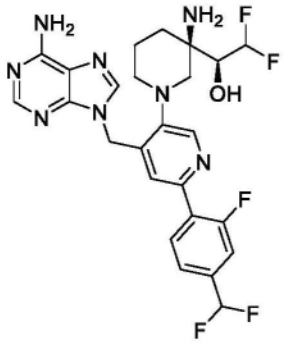
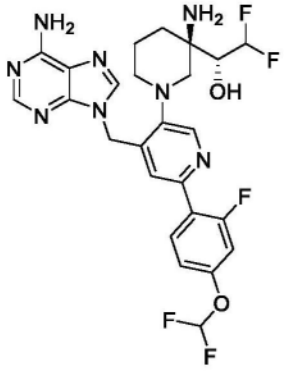
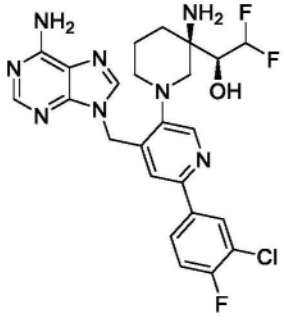
[0778]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
		487.3, 488.3。
131		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J* = 12.7, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.6, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.05 (td, *J* = 55.1, 3.9 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.75 - 3.60 (m, 1H), 3.20 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.00 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.88 - 1.61 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 529.0, 530.0。
132		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.54 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.94 - 6.60 (m, 1H), 6.23 - 5.92 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.79 - 3.64 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.18 - 3.03 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.67 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 549.5。
133		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.11 (d, J=4.3 Hz, 2H), 7.78 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.07 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.15 - 5.80 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.68 - 3.50 (m, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.14 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.03 (d, J=10.9 Hz, 1H), 2.96 (d, J=11.4 Hz, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 1H), 2.01-1.82 (m, 1H), 1.91 - 1.63 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =533.4。

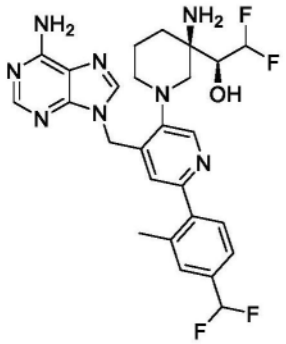
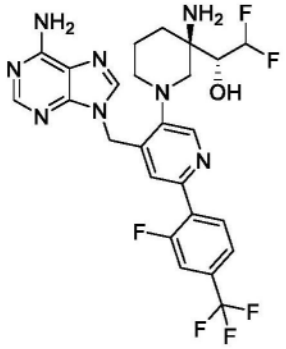
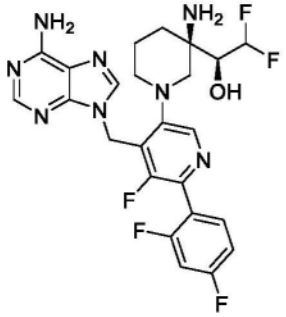
[0779]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
134		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.58 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 - 6.80 (m, 1H), 6.26 - 5.94 (m, 1H), 5.77 - 5.61 (m, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 3.28 - 3.09 (m, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 3H) LC-MS: $[M+H]^+$ =567.4,
135		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J*=2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J*=2.4, 12.2 Hz, 1H), 6.21 - 5.88 (m, 1H), 5.77 - 5.58 (m, 2H), 3.97 - 3.77 (m, 4H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.86 - 1.66 (m, 3H) 。). LC-MS: $[M+H]^+$ = 547.5。
136		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.23 - 8.21 (m, 1H), 7.00 - 6.85 (m, 3H), 6.27 - 5.93 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.84 - 3.67 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.21 - 3.15 (m, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 1H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 549.4。

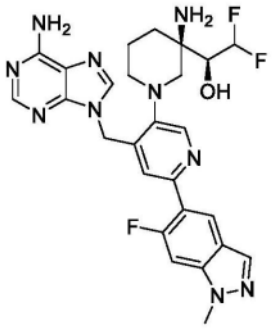
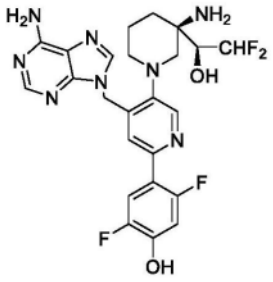
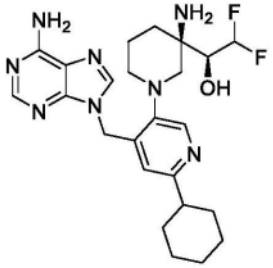
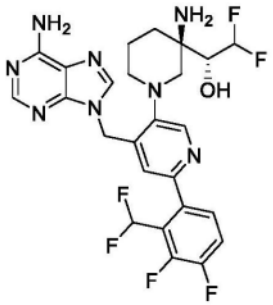
[0780]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
137		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.57 (s, 1H), 8.30 - 8.20 (m, 2H), 7.92 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 - 6.64 (m, 1H), 6.26 - 5.92 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.17 - 3.93 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.16 - 2.94 (m, 3H), 2.06 - 1.82 (m, 3H), 1.75-1.59 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =549.4。
138		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.81 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.08 - 6.71 (m, 3H), 6.06 (td, *J* = 55.1, 3.9 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.70 (dd, *J* = 15.8, 8.2 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.88 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.02 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 565.2, 566.2。
139		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.21-8.24 (d, 2H), 7.91-7.93 (t, 1H), 7.65 (br, 1H), 7.22-7.28 (br, 2H), 5.89-6.18 (t, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.94 (br, 1H), 3.25 (d, 1H), 2.95 (b, 3H), 1.88 (m, 3H), 1.63 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 532.9, 533.9。

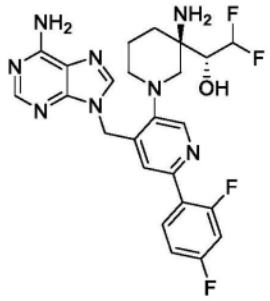
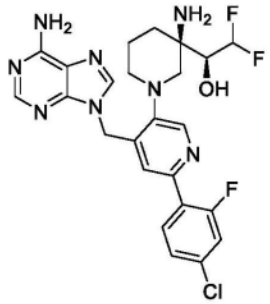
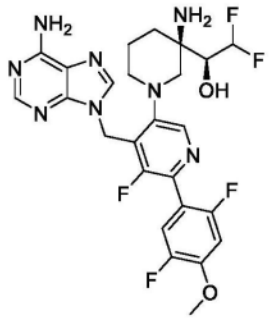
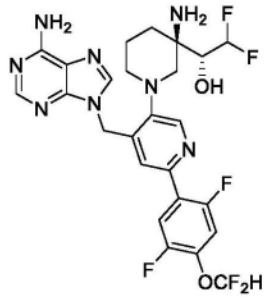
[0781]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
140		^{1}H NMR: (400MHz, CD_3CN): δ 8.51 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 3H), 6.91 - 6.59 (m, 2H), 6.19 - 5.87 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 545.5。
141		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.56-7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.45 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.22-5.93 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.27-3.24 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.16-3.14 (m, 1H), 3.09-3.06 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 567.4。
142		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.58 (dt, *J*=6.5, 8.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 6.31 - 5.98 (m, 1H), 5.76 - 5.57 (m, 2H), 4.08 - 3.91 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.11 - 1.82 (m, 4H) 。 LC-MS: $[M+H]^+$ =535.4。

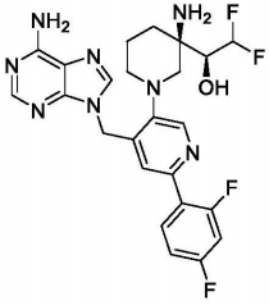
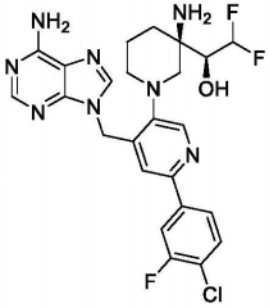
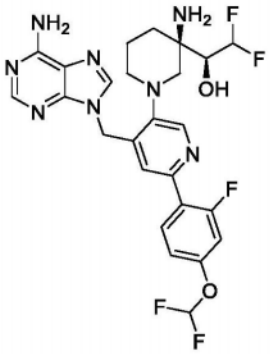
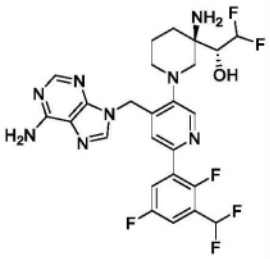
[0782]

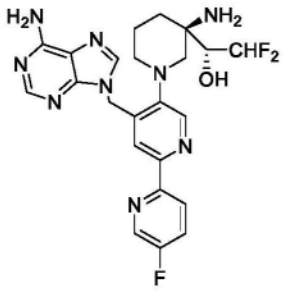
实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
143		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.52 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 7.31 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.24 - 5.88 (m, 1H), 5.74 - 5.67 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.16 - 2.91 (m, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 3H), 1.74 - 1.57 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 553.4。
144		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.45 (s, 1H), 8.20 (d, *J*=9.6 Hz, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.58 (m, 1H) , 6.20 - 5.92 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.0 (s, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.01-2.99 (m, 3H), 1.91 - 1.88 (m, 3H), 1.70 (br s, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 533.3。
145		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.03 (td, *J* = 55.4, 4.3 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 18.5 Hz, 3H), 2.62 - 2.45 (m, 1H), 1.89 - 1.61 (m, 9H), 1.36 - 1.22 (m, 5H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 487.3, 488.3。
146		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.56 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=10.0 Hz, 2H), 7.70 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.43 (br t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.16 - 6.85 (m, 1H), 6.24 - 5.91 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.78 - 3.63 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.19 - 3.04 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.65 (m, 1H), 1.93 - 1.65 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =

[0783]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
		567.4。
147		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 7.78 (td, J = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.15 – 6.70 (m, 3H), 6.05 (td, J = 55.4, 4.4 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.15 – 2.81 (m, 3H), 1.89 (d, J = 16.2 Hz, 3H), 1.65 (s, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 517.2, 518.2。
148		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.21 (d, J=13.9 Hz, 2H), 7.77 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.24 - 5.88 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.11 - 3.88 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.16 - 2.90 (m, 3H), 1.90 (m, 3H), 1.67 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =533.4。
149		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.28 (dd, J=6.7, 11.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=7.1, 11.4 Hz, 1H), 6.23 - 5.88 (m, 1H), 5.76 - 5.56 (m, 2H), 4.0-3.80 (m, 4H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.66 (m, 3H) LCMS: $[M+H]^+$ =565.4
150		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 11.5, 7.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.07 (m, 4H), 7.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.19 (td, J = 55.4, 3.1 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.54 (dd, J = 17.7, 9.3 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.94 – 2.75 (m, 2H), 1.98 (d,

[0784]

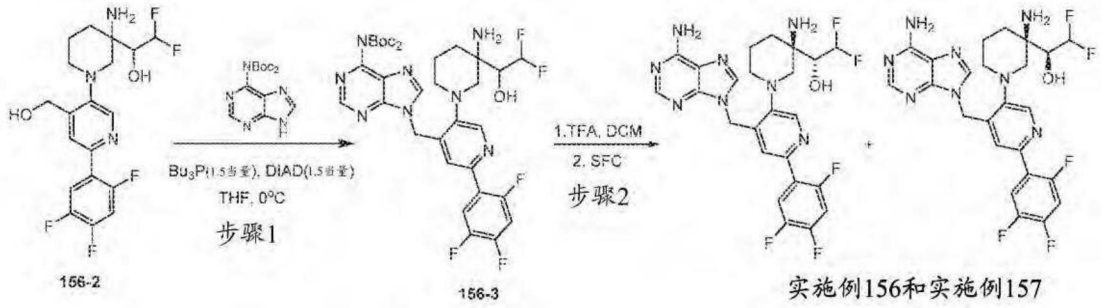
实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
		J = 12.5 Hz, 3H), 1.76 – 1.64 (m, 2H), 1.54 (d, J = 12.8 Hz, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 582.9, 583.8。
151		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 7.78 (td, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 7.09 – 6.87 (m, 3H), 6.05 (td, J = 55.4, 4.5 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.12 – 2.83 (m, 3H), 2.02 – 1.77 (m, 3H), 1.65 (s, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 517.2, 518.2。
152		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.25-8.22 (d, J= 10.8 Hz, 2H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.18-5.90 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.24-3.22 (d, J= 11.2 Hz, 1H), 2.98 (m, 3H), 1.89-1.83 (m, 3H), 1.66 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =533.4。
153		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 7.80 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 - 6.67 (m, 4H), 6.05 (td, J = 55.5, 4.4 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.26 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 29.4, 14.5 Hz, 3H), 1.89 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 1.65 (s, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 565.2, 566.2。
154		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.59 (s, 1H), 8.35-8.25 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.12 - 6.78 (m, 1H), 6.32 - 5.88 (m, 1H), 5.82 - 5.58 (m, 2H), 3.97-3.80 (m, 1H), 3.33 - 3.32 (m,

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
		1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 1H), 2.18 - 1.79 (m, 4H) LC-MS: $[M+H]^+$ = 567.4,
155		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.50 (s, 1H), 8.39 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=4.6, 8.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (dt, J=2.9, 8.6 Hz, 1H), 6.24 - 5.93 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.78 - 3.63 (m, 1H), 3.26 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.18 – 3.12 (m, 1H), 3.10 – 3.04 (m, 1H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 1H) 。 LC-MS: $[M+H]^+$ =500.2。

[0785]

[0786] 实施例156和实施例157:(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,4,5-三氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇和(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,4,5-三氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇

[0787]



[0788] 步骤1.在氮气、0℃下向1-(3-氨基-1-(4-(羟甲基)-6-(2,4,5-三氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇(中间体156-2)(700mg,1.677mmol,1.0当量)、中间体B(80mg,0.240mmol,1.5当量)和n-Bu_3P(509mg,2.516mmol,1.5当量)在无水THF(7mL)中的溶液中添加DIAD(509mg,2.516mmol,1.5当量)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。将反应混合物真空浓缩并且残余物通过制备型HPLC(碱)纯化,得到中间体156-3。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.93-8.85(m,1H),8.57(s,1H),8.22-8.14(m,1H),7.92-7.76(m,1H),7.45-7.32(m,1H),7.01-6.83(m,1H),6.20-5.80(m,1H),5.72-5.53(m,2H),3.82-3.63(m,1H),3.26-3.06(m,2H),3.05-2.89(m,2H),2.28-2.12(m,1H),1.89-1.79(m,2H),1.75-1.63(m,1H),1.49-1.36(m,18H)。LCMS:$[M+H]^+$=735.5。

[0789] 步骤2.向中间体156-3(630mg,0.858mmol)在无水DCM(15mL)中的溶液中添加TFA

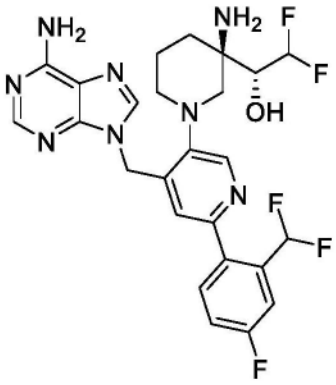
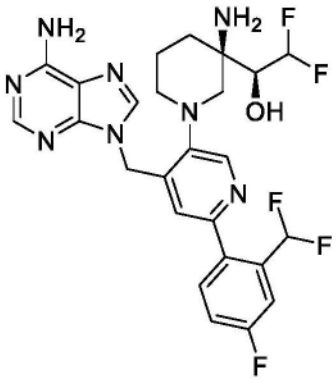
(5mL)并且将反应物在20℃下搅拌3小时。将反应混合物真空浓缩并用氢氧化铵碱化至pH＝8,真空浓缩。残余物通过制备型HPLC(碱)和SFC纯化,得到(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,4,5-三氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇(实施例156)和(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,4,5-三氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇(实施例157)。

[0790] 实施例156:^{1}H NMR(400MHz,CD3OD)δppm 8.52(d,J＝1.9Hz,1H),8.20(dd,J＝5.6,2.0Hz,2H),7.78(dddd,J＝11.4,9.2,7.1,2.0Hz,1H),7.42-7.05(m,2H),6.35-5.80(m,1H),5.67(d,J＝2.0Hz,2H),3.68(d,J＝14.0Hz,1H),3.22(s,1H),3.14-3.00(m,2H),2.88(t,J＝11.2Hz,1H),2.03(t,J＝11.5Hz,1H),1.82(t,J＝12.9Hz,2H),1.71(d,J＝13.0Hz,1H)。LC-MS:[M+H]+＝535.2。

[0791] 实施例157:^{1}H NMR(400MHz,CD3OD)δppm 8.55(s,1H),8.25(s,1H),8.21(s,1H),7.87-7.74(m,1H),7.25-7.15(m,1H),7.09(s,1H),6.26-5.88(m,1H),5.70(s,2H),4.10-3.90(m,1H),3.30-3.20(m,1H),3.17-2.87(m,3H),2.03-1.80(m,3H),1.75-1.60(m,1H)。LC-MS:[M+H]+＝535.4。

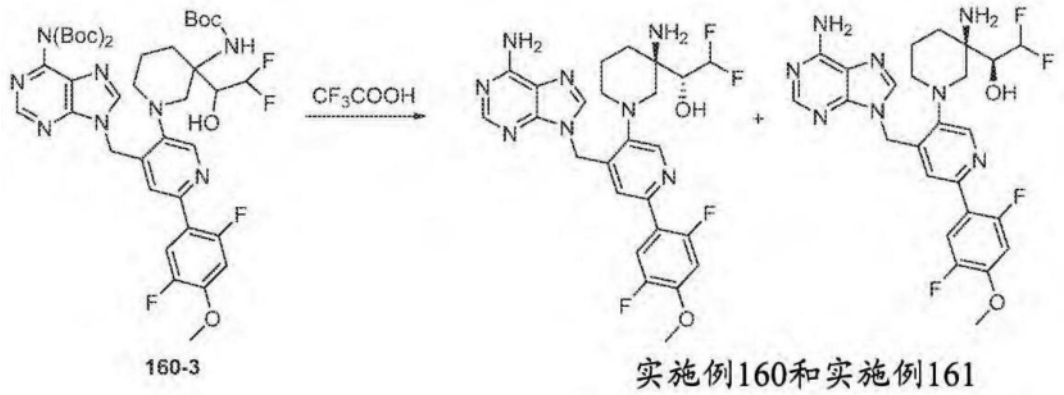
[0792] 实施例158和159按照类似于实施例156和157(步骤2)的制备的程序制备。

[0793]

实施例编号		^{1}H NMR
158	 或 	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 7.27 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.63 (m, 2H), 6.06 (td, J = 55.1, 3.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.78 - 3.57 (m, 1H), 3.23 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.02 (dd, J = 13.6, 9.3 Hz, 1H), 1.83 (td, J = 14.9, 13.8, 6.8 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 14.7 Hz, 1H)。LC-MS: [M+H]+ = 549.2。
159		^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.27 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.62 (m, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.02 (dt, J = 27.3, 9.5 Hz, 3H), 1.89 (d, J = 15.4 Hz, 3H), 1.65 (s, 1H)。LC-MS: [M+H]+ = 549.2。

[0794] 实施例160和实施例161:(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇和(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇

[0795]



[0796] 向(叔丁氧基羰基)(9-((5-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-2-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体160-3)(200mg,0.237mmol)在DCM(18mL)中的溶液中添加TFA(36mL),并且将反应混合物在室温、N_2气氛下搅拌30分钟。真空浓缩反应混合物,得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC和SFC纯化,得到(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇(实施例160)和(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-氟乙-1-醇(实施例161)。

[0797] 实施例160:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.48(s,1H),8.20(d,J=1.6Hz,2H),7.58(dd,J=12.2,7.3Hz,1H),7.11(d,J=1.3Hz,1H),6.90(dd,J=12.6,7.1Hz,1H),6.06(td,J=55.1,3.9Hz,1H),5.67(s,2H),3.87(s,3H),3.75-3.58(m,1H),3.25-2.75(m,4H),2.26-1.60(m,4H)。LC-MS:$[M+H]^+$=547.2,548.2。

[0798] 实施例161:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=8.51-8.44(m,1H),8.24-8.16(m,2H),7.62-7.48(m,1H),7.03(s,1H),6.93-6.79(m,1H),6.25-5.86(m,1H),5.71-5.59(m,2H),4.00(m,1H),3.88-3.80(m,3H),3.28-2.87(m,4H),1.99-1.56(m,4H)。LC-MS:$[M+H]^+$=547.4。

[0799] 实施例162和实施例163:(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇和(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇

[0800] 

[0801] 向中间体162-2(57mg,0.129mmol)、中间体B(43.1mg,0.129mmol)和PPh_3(101mg,0.386mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加DEAD(0.061mL,0.386mmol)。将反应混合物在0℃、N_2气氛下搅拌30分钟。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc提取,将合并的有机相用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至10%在DCM中的MeOH,在30分钟内)纯化,得到中间体。LC-MS:$[M+H]^+$=761。

[0802] 向中间体(200mg,0.263mmol)在DCM(18mL)中的溶液中添加TFA(36mL,467mmol),将反应混合物在室温、N_2气氛下搅拌30分钟。粗产物通过制备型HPLC(碱性条件,NH_3H_2O%=0.05%,MeOH/H_2O=0-95%,在10分钟内)纯化,得到纯产物,然后进一步纯化,得到(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇(实施例162)和(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇(实施例163)。

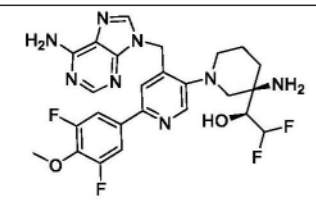
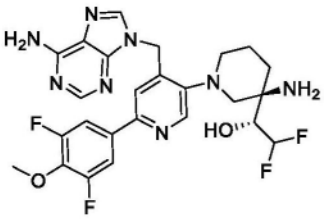
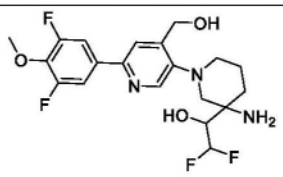
[0803] 实施例162:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.48(s,1H),8.21(d,J=3.7Hz,2H),7.34-7.26(m,1H),7.17(d,J=2.6Hz,1H),7.07(dt,J=8.6,1.8Hz,1H),6.95-6.61(m,2H),6.07(td,J=55.1,3.9Hz,1H),5.68(s,2H),3.76-3.61(m,1H),3.22(d,J=11.4Hz,1H),

3.17-3.08(m,1H),3.04(d,J=11.4Hz,1H),2.93-2.81(m,1H),2.02(dd,J=13.9,8.9Hz,1H),1.91-1.75(m,2H),1.70(d,J=12.7Hz,1H)。LC-MS:[M+H]+=560.9,562.0。

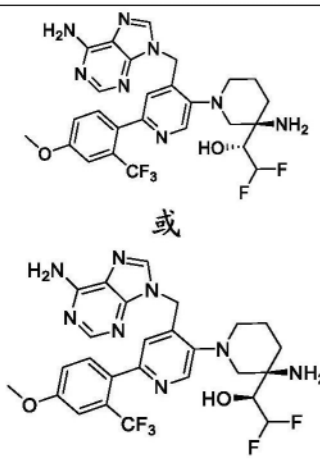
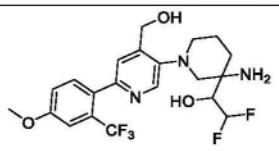
[0804] 实施例163:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.55(s,1H),8.30(d,J=14.6Hz,2H),7.34(d,J=8.6Hz,1H),7.20(d,J=2.6Hz,1H),7.10(dd,J=8.6,2.6Hz,1H),7.01(s,1H),6.85(t,J=55.3Hz,1H),6.19(td,J=53.9,2.6Hz,1H),5.68(d,J=3.3Hz,2H),4.20(s,1H),3.50-3.34(m,2H),3.19-2.98(m,2H),2.02(d,J=42.5Hz,4H)。LC-MS:[M+H]+=560.9,562.0。

[0805] 实施例164-167按照类似于实施例162和163的制备的程序由中间体B和对应的中间体制备。

[0806]

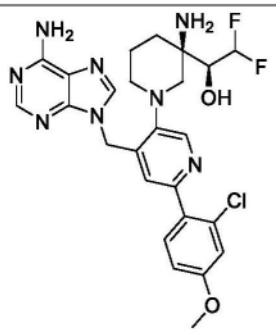
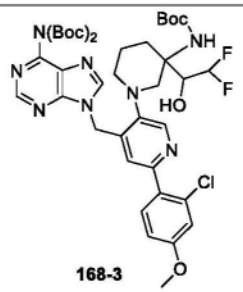
实施例编号		中间体	LC-MS 和/或 ^{1}H NMR
164	 或 	 164-2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.23 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.56 – 7.37 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.05 (td, J = 55.1, 3.9 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.66 (ddd, J = 16.7, 8.5, 3.6 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.09 – 2.89 (m, 2H), 2.82 (td, J = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 2.10 – 1.86 (m, 1H), 1.85 – 1.58 (m, 3H)。LC-MS: [M+H]+ = 547.2, 548.2
165			^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.23 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.03 (td, J = 55.5, 4.5 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.22 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 3H), 1.84 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 1.63 (s, 1H)。LC-MS: [M+H]+ = 547.2, 548.2

[0807]

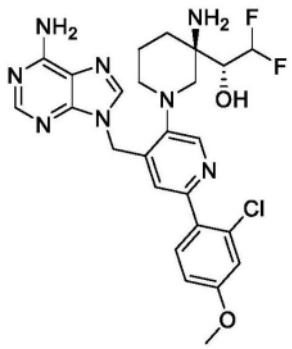
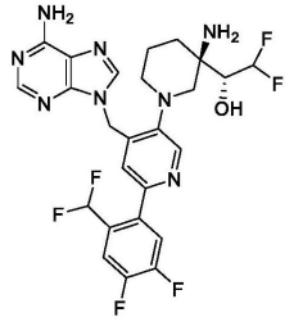
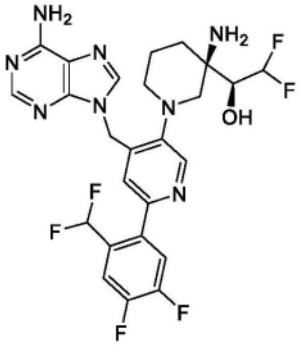
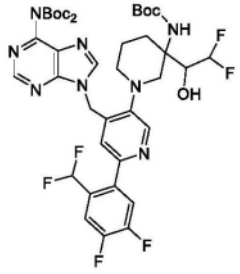
166		 166-2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.64 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 7.75 (ddd, J = 12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.48 (m, 2H), 7.38 – 7.17 (m, 2H), 5.70 – 5.47 (m, 2H), 3.62 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.35 – 1.97 (m, 2H), 1.89 – 1.68 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]+ = 579.2, 580.2
167			^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.51-7.00 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.08 (td, J = 55.0, 3.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79-3.53 (m, 1H), 3.28-3.03 (m, 3H), 2.88 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.94-1.59 (m, 3H)。LC-MS: [M+H]+ = 579.2, 580.2。

[0808] 实施例168-176按照类似于实施例168和实施例169的制备的程序由对应的中间体制备。

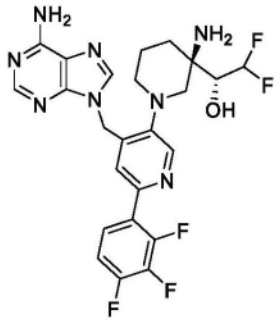
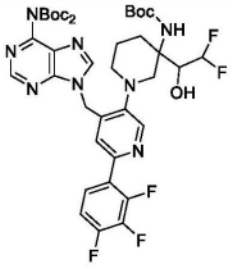
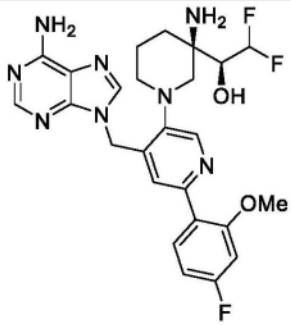
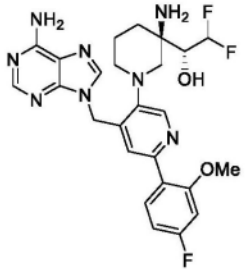
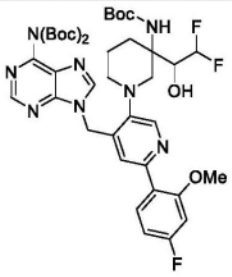
[0809]

实施例编号		中间体	LC-MS 和/或 ^{1}H NMR
168		 168-3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.29 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (d, J = 55.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.01 (m, 1H), 5.67 (d, J =

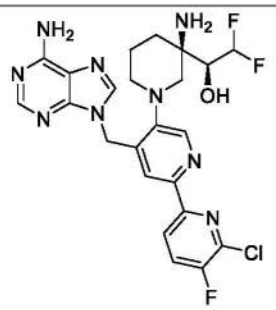
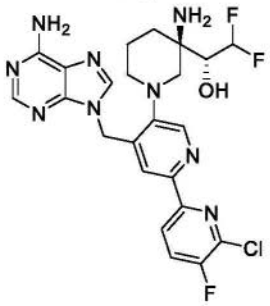
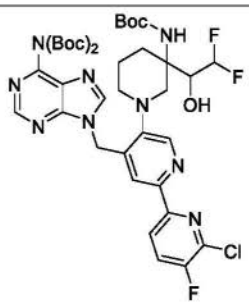
[0810]

实施例编号		中间体	LC-MS 和/或 ^{1}H NMR
	或 		2.2 Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.49 - 3.37 (m, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 2.02 (d, J = 43.7 Hz, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 545.2, 546.2。
169			^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 – 6.87 (m, 3H), 6.08 (td, J = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (d, J= 14.0 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.18 – 3.11 (m, 1H), 3.05 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 24.0, 9.4 Hz, 1H), 1.84 (q, J = 13.7 Hz, 2H), 1.72 (d, J =14.5 Hz, 1H)。$[M+H]^+$ = 545.2, 546.2。
170	 或 	 170-4	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 6.95-6.68 (m, 2H), 6.21-5.93 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 2H), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 567.2。
171			^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.54 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 6.94-6.66 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 3H), 1.93-1.71 (m, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =

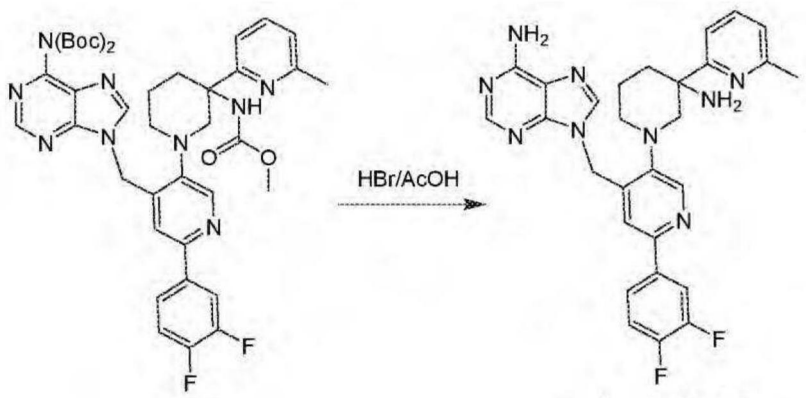
[0811]

实施例编号		中间体	LC-MS 和/或 ^{1}H NMR
			567.2。
172		 172-4	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.13 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 6.26 - 5.92 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.15 - 1.99 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 535.4。
173	 或 	 173-3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (td, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.19 (td, J = 55.8, 4.0 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.54 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.17 – 2.98 (m, 2H), 2.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.05 – 1.62 (m, 5H), 1.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H) 。LC-MS: $[M+H]^+$ = 529.0, 530.0。
174			^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (td, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.20 (td, J = 55.4, 3.1 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.53 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.46 (s,

[0812]

实施例编号		中间体	LC-MS 和/或 ^{1}H NMR
			3H), 3.06 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.95 – 2.71 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.68 (dd, J = 13.1, 8.3 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 12.6 Hz, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 529.0, 530.0。
175	 或 	 175-3	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.73 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.21 - 5.89 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.07 – 3.90 (m, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 3.12 - 2.92 (m, 3H), 2.00 – 1.88 (m, 3H), 1.72 – 1.58 (m, 1H) LC-MS: $[M+H]^+$ = 534.2。
176			^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.33 - 8.25 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 6.24 - 5.92 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.78 - 3.64 (m, 1H), 3.26 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.19 – 3.10 (m, 1H), 3.10 – 3.03 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 1H) 。 LC-MS: $[M+H]^+$ =534.4。

[0813] 实施例177:9-((5-(3-氨基-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺

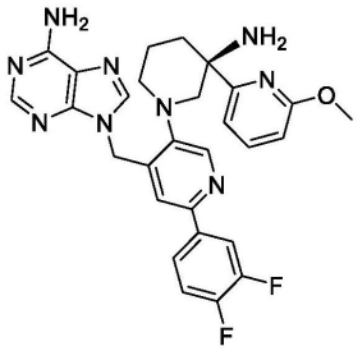
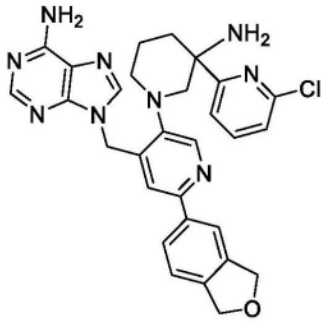
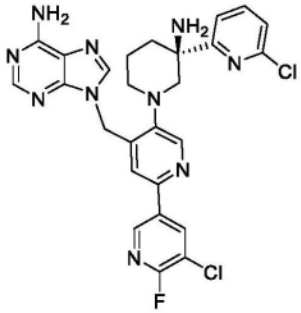
[0814] 

177-7 实施例177

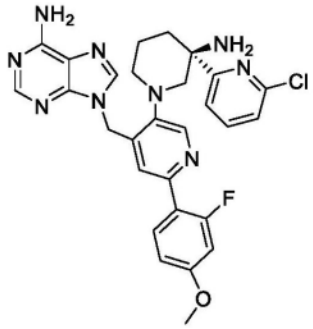
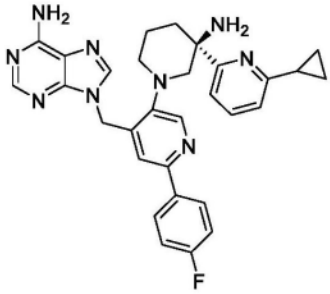
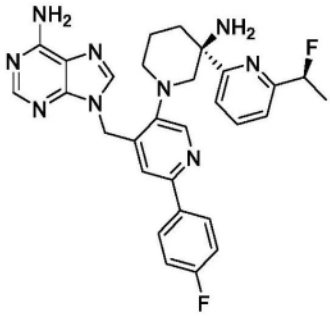
[0815] 将(叔丁氧基羰基)(9-((2-(3,4-二氟苯基)-5-(3-((甲氧基羰基)氨基)-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(177-7)(700mg,0.89mmol,1.0当量)在HBr/AcOH(33%,10mL)中的溶液在25-30℃下搅拌16小时。真空浓缩反应物。残余物通过制备型HPLC(0.1%NH_4HCO_3作为添加剂)纯化,得到9-((5-(3-氨基-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺(实施例177)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.53(s,1H),8.29(s,1H),8.14(s,1H),7.93-7.82(m,1H),7.72-7.65(m,1H),7.64-7.59(m,1H),7.56(d,J=7.6Hz,1H),7.52-7.42(m,1H),7.37(s,1H),7.29(brs,2H),7.12(d,J=7.6Hz,1H),5.55(dd,J=16.0Hz,28.4Hz,2H),3.44(d,J=11.2Hz,1H),3.17-3.08(m,1H),3.06-3.01(m,1H),3.00-2.90(m,1H),2.47(s,3H),2.24-2.14(m,1H),2.13-1.99(m,1H),1.77-1.65(m,1H)。LC-MS:$[M+H]^+$=528.3。

[0816] 实施例178-284按照类似于实施例177的制备的程序且由对应的中间体制备。

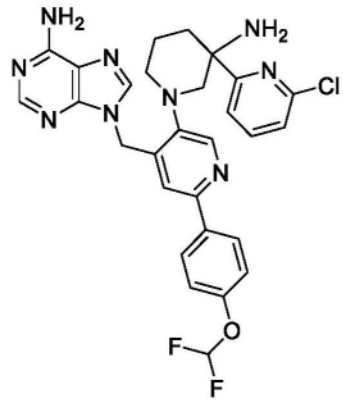
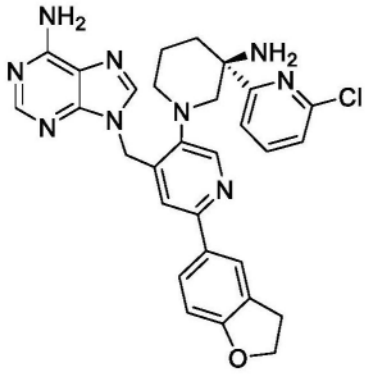
[0817]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
178		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (ddd, J = 12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 10.2, 5.0, 2.9 Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.69 – 5.53 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.54 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 2H), 2.97 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.27 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.16 – 2.01 (m, 1H), 1.97 – 1.80 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 544.3, 545.3
179		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.20 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 7.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 5.74 – 5.54 (m, 2H), 5.07 (s, 4H), 3.61 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 3.01 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.15 – 1.99 (m, 1H), 1.86 (dq, J = 9.5, 4.8 Hz, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 514.2, 516.1。
180		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 - 8.37 (m, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.61 - 5.42 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.55 (d, J=11.1 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.08 - 2.91 (m, 2H), 2.32 - 1.75 (m, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =565.3。

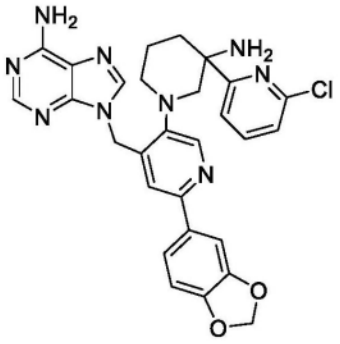
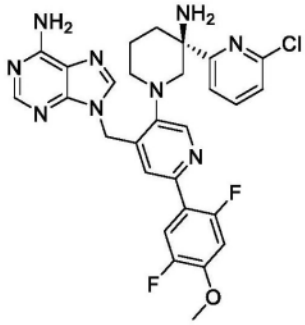
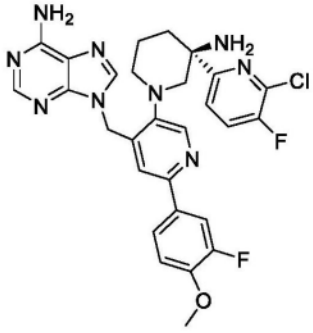
[0818]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
181		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.19 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 7.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 – 7.59 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 13.3, 2.5 Hz, 1H), 5.65 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.66 – 3.54 (m, 1H), 3.18 (dt, J = 18.0, 7.7 Hz, 2H), 3.03 (dt, J = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.88 (q, J = 6.8, 5.8 Hz, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 560.3, 561.3。
182		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 3H), 5.59 (s, 2H), 3.50 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 15.6, 11.4 Hz, 2H), 3.02 – 2.84 (m, 1H), 2.31 – 2.15 (m, 1H), 2.15 – 1.95 (m, 2H), 1.87 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.07 – 0.86 (m, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 536.3, 537.3。
183		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.62 – 8.39 (m, 1H), 8.22 (q, J = 3.4 Hz, 1H), 8.19 – 8.04 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 9.7, 5.6 Hz, 1H), 7.74 (qd, J = 7.7, 6.5, 3.8 Hz, 2H), 7.62 (q, J = 7.3, 5.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.18 – 6.96 (m, 2H), 5.80 – 5.47 (m, 3H), 3.68

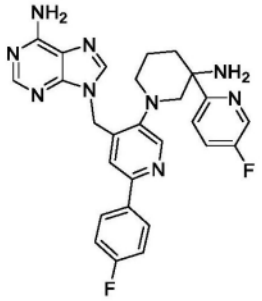
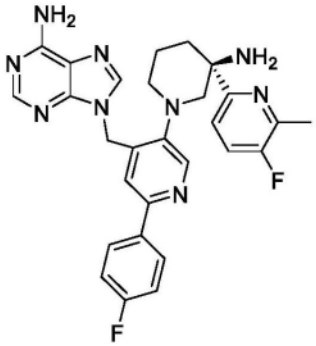
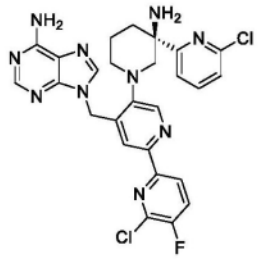
[0819]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
		– 3.47 (m, 1H), 3.17 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.73 – 1.54 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 542.3, 543.3
184		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.32 – 8.06 (m, 3H), 7.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 – 7.58 (m, 3H), 7.43 – 7.22 (m, 2H), 5.65 (q, J = 16.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.06 – 2.88 (m, 1H), 2.28 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.05 (dq, J = 13.6, 5.3, 4.2 Hz, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 566.3, 568.3。
185		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.20 (d, J = 25.6 Hz, 2H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 – 7.55 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.61 (q, J = 16.3 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 2.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 1H), 1.92 – 1.77 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 554.3, 555.2。

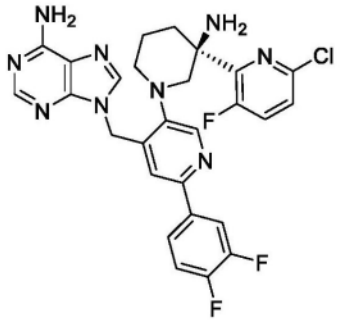
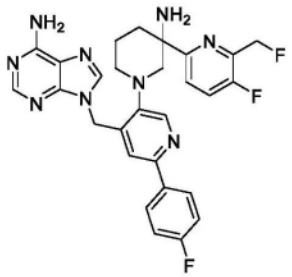
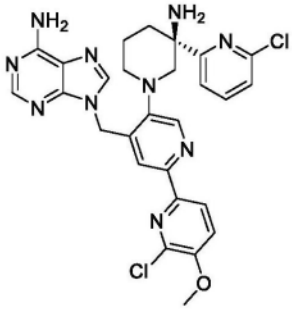
[0820]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
186		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.20 (d, J = 21.9 Hz, 2H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.61 (q, J = 16.3 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.18 – 3.03 (m, 2H), 3.03 – 2.94 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.04 (dt, J = 11.1, 5.6 Hz, 1H), 1.84 (td, J = 12.2, 11.2, 4.7 Hz, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 556.3, 557.2。
187		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.66 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.72 - 5.55 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.69 - 3.54 (m, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 2H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 1H), 1.88 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =578.4。
188		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.21 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 12.7, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.82 – 5.45 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.54 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 17.2, 8.3 Hz, 2H), 3.02 – 2.89 (m, 1H), 2.33 – 2.16 (m, 1H), 2.12 – 1.94 (m, 1H), 1.92 –

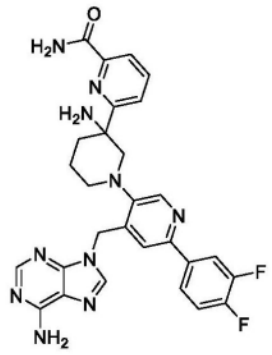
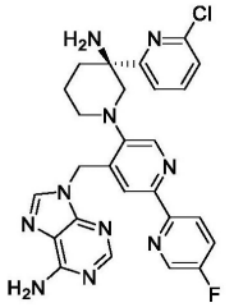
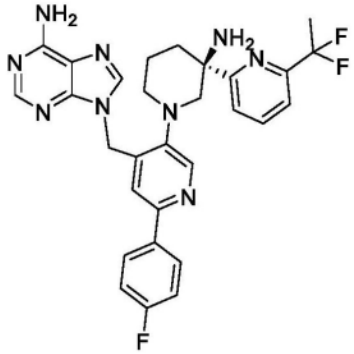
[0821]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
		1.71 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 578.3, 579.3
189		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 3H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.70-5.61 (m, 2H), 3.56 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.23-3.15 (m, 2H), 3.00 (t, J = 10 Hz, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$= 514.3。
190		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 – 7.68 (m, 2H), 7.57 – 7.41 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 2H), 5.73 – 5.47 (m, 2H), 3.53 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.97 (td, J = 11.2, 10.5, 2.9 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.36 – 2.19 (m, 1H), 2.06 (dtt, J = 13.8, 8.3, 4.4 Hz, 1H), 1.95 – 1.76 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 527.8, 528.8。
191		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.29 – 8.24 (m, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.66 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.73 - 5.56 (m, 2H), 3.69 – 3.59 (m, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 3.10 - 2.98 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 2.02 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 565.1。

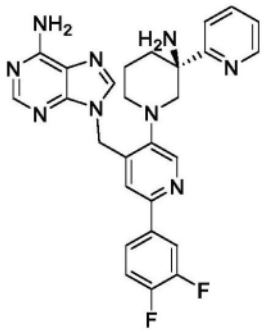
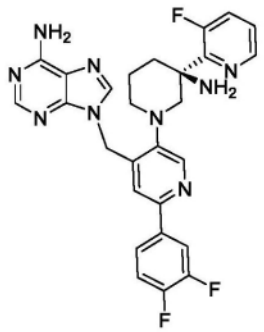
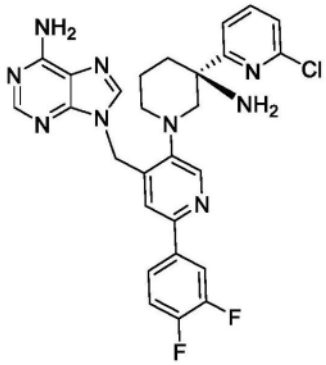
[0822]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
192		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.19 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 11.9, 8.1 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.29 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.73 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 12.5 Hz, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 566.2, 567.2。
193		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83-7.71 (m, 3H), 7.70-7.61 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.72-5.40 (m, 4H), 3.67-3.54 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 2H), 3.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.39-2.23 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 546.1。
194		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.25 - 8.21 (m, 2H), 8.18 - 8.13 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 - 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54-7.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.34-7.31 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.71 - 5.59 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.67- 3.57 (m, 1H), 3.22- 7.15 (m, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 2H)。

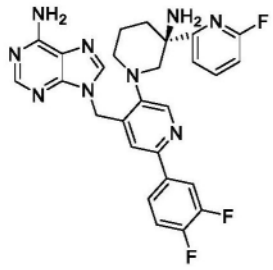
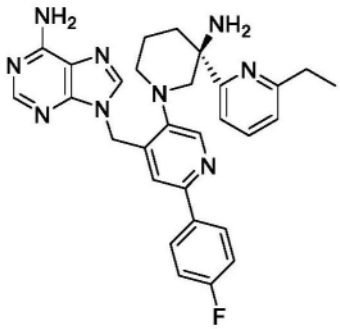
[0823]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
		LC-MS: $[M+H]^+$ =577.3。
195		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.59 (s, 1H), 8.25-8.20 (m, 2H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 5.70-5.56 (m, 2H), 3.68 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.28-3.05 (m, 3H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.12-1.90 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 557.1
196		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 8.40 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=4.6, 9.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J=5.5 Hz, 2H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.35 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.76 - 5.59 (m, 2H), 3.66 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.93-1.90 (m) 。 LC-MS: $[M+H]^+$ =531.3。
197		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 – 7.67 (m, 3H), 7.59 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 – 7.02 (m, 2H), 5.79 – 5.43 (m, 2H), 3.60 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.24 – 3.09 (m, 2H), 3.04 – 2.90 (m, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.11 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 2.01 (t, J = 18.7 Hz, 3H), 1.94 – 1.82 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 560.3, 561.3。

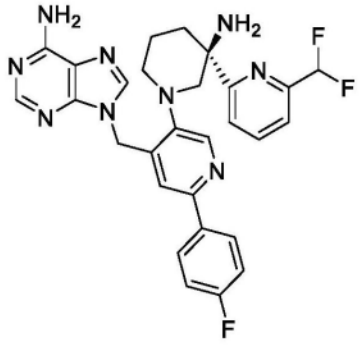
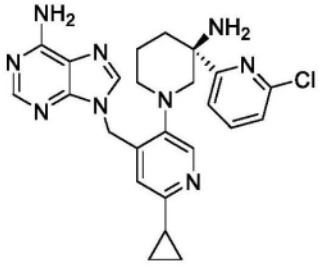
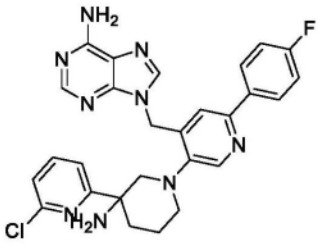
[0824]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
198		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.50-8.56 (2H, m), 8.28 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.85-7.95 (1H, m), 7.78 (2H, d, J = 3.6 Hz), 7.55-7.65 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.20-7.35 (3H, m), 5.55 (2H, dd, J = 23.2, 16.4 Hz), 3.45 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.15-3.07 (1H, m), 3.04 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.93 (1H, t, J = 10.8 Hz), 2.00-2.25 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 1.10-1.30 (2H, m)。LC-MS: $[M+H]^+$ =514.2。
199		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.57 (s, 1H), 8.41-8.38 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 5.55-5.44 (m, 2H), 3.57 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.94 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.94 (brs, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =532.1。
200		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 3H), 5.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.19-3.11 (m, 2H), 3.01 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.94-1.82

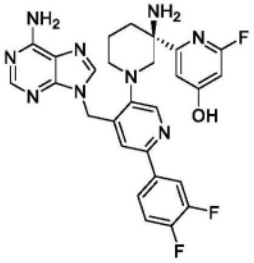
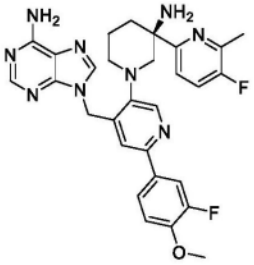
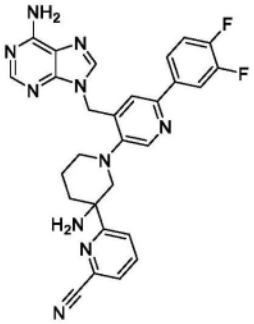
[0825]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
		(m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =548.3。
201		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 19.8 Hz, 2H), 7.96 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 12.1, 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.64 – 7.49 (m, 2H), 7.41 – 7.19 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 5.86 – 5.56 (m, 2H), 3.57 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 14.3, 10.2 Hz, 2H), 3.06 – 2.93 (m, 1H), 2.27 (dq, *J* = 14.8, 6.5, 5.3 Hz, 1H), 2.09 (tdd, *J* = 13.4, 8.4, 4.1 Hz, 1H), 1.95 – 1.68 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 532.0, 533.0。
202		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 34.2 Hz, 2H), 7.78 (ddd, *J* = 13.6, 7.9, 5.0 Hz, 3H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16 (td, *J* = 9.6, 8.7, 4.3 Hz, 3H), 5.63 (t, *J* = 10.3 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.24 – 3.15 (m, 2H), 3.03 (dt, *J* = 11.3, 5.9 Hz, 1H), 2.84 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.17 – 2.02 (m, 1H), 2.01 – 1.82 (m, 2H), 1.30 (q, *J* = 6.2, 4.7 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 524.0, 525.0。

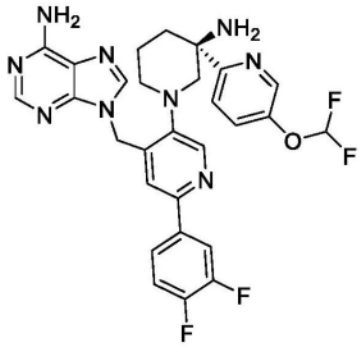
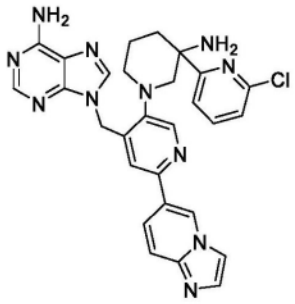
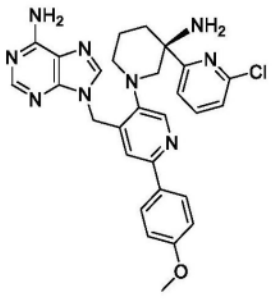
[0826]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
203		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.30 – 8.20 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.00 (q, *J* = 7.2, 6.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 9.2, 5.7, 2.9 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (td, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 2H), 6.72 (td, *J* = 55.4, 7.7 Hz, 1H), 5.77 – 5.49 (m, 2H), 3.65 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.19 (t, *J* = 9.9 Hz, 2H), 3.09 – 2.91 (m, 1H), 2.33 (q, *J* = 9.5, 6.1 Hz, 1H), 2.12 (dp, *J* = 14.5, 4.3 Hz, 1H), 1.99 – 1.80 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 546.0, 547.0。
204		^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.24 (d, J = 18.9 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.54 (q, J = 16.5 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.00 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.93 – 1.72 (m, 3H), 0.89 (dt, J = 8.3, 3.2 Hz, 2H), 0.84 – 0.67 (m, 2H) LC-MS $[M+H]^+$ =476.3
205		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.69-5.58 (m, 2H), 3.59 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.98 (t, *J* = 9.6 Hz,

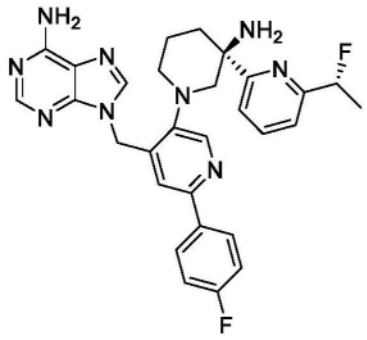
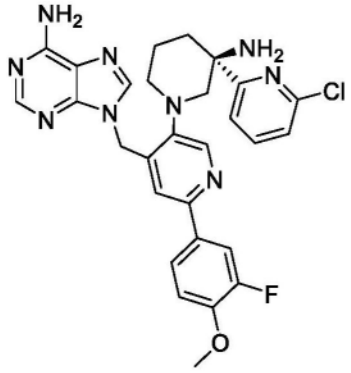
[0827]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
		1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =530.1。
206		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): □ 8.57 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=3.2 Hz, 2H), 7.83 - 7.73 (m, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.68 - 5.56 (m, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.14 - 2.97 (m, 2H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.89 - 1.85 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 548.3。
207		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.59 – 7.40 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.68 – 5.49 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 11.6, 5.1 Hz, 2H), 2.92 (td, *J* = 15.9, 14.2, 8.1 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 2.21 (q, *J* = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 2.04 (qd, *J* = 10.4, 9.8, 5.0 Hz, 1H), 1.92 – 1.74 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =558.4。
208		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 5.69-5.59 (m, 2H), 3.66 (d, J = 11.2Hz, 1H), 3.21-3.13 (m, 2H), 3.03 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 2H)。LC-MS: 561.1 [M+Na]+。

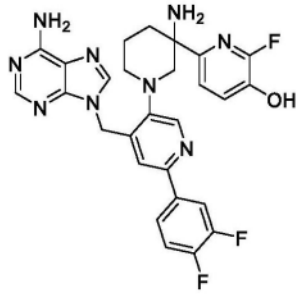
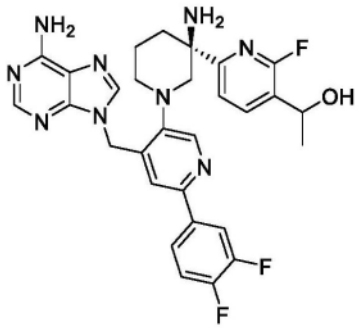
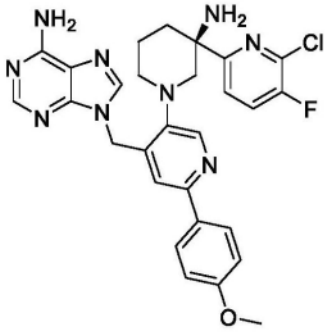
[0828]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
209		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 7.84 – 7.71 (m, 2H), 7.65 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 8.0, 4.0, 1.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.19 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 73.1 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.56 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 25.0, 11.9 Hz, 2H), 3.06 – 2.92 (m, 1H), 2.25 (q, *J* = 13.9, 12.5 Hz, 1H), 2.08 (q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.01 – 1.82 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 580.3, 581.3。
210		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 7.94 – 7.76 (m, 2H), 7.75 – 7.60 (m, 2H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.84 – 5.50 (m, 2H), 3.60 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 11.4, 4.5 Hz, 2H), 3.02 – 2.90 (m, 1H), 2.26 (q, J = 9.5, 6.1 Hz, 1H), 2.06 (tp, J = 7.9, 4.4, 3.7 Hz, 1H), 1.84 (q, J = 7.8, 4.3 Hz, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 552.3, 553.2。
211		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 20.6 Hz, 2H), 7.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.71 – 7.56 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 – 6.83 (m, 2H), 5.62 (q, *J* = 16.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H),

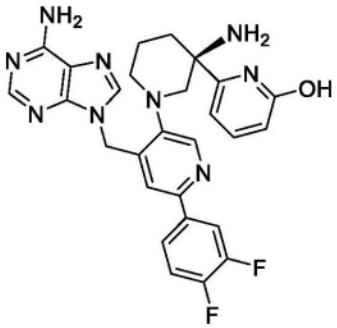
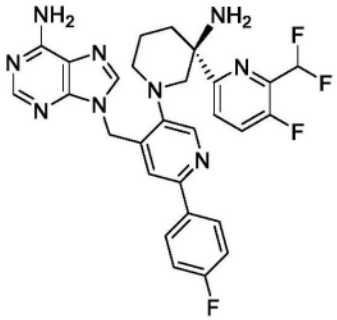
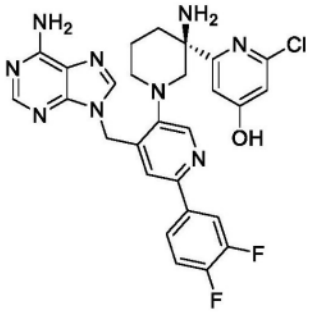
[0829]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
		2.99 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.04 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.92 – 1.75 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 542.3, 544.3。
212		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.29 – 8.18 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 10.1, 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.18 – 7.00 (m, 2H), 5.79 – 5.50 (m, 3H), 3.57 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.89 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.77 – 1.55 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 542.3, 543.3。
213		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 12.7, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.6, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.61 (q, J = 16.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.66 – 3.50 (m, 1H), 3.12 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.04 (ddt, J = 13.6, 9.6, 4.8 Hz, 1H), 1.88 – 1.68 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 560.3, 561.2。

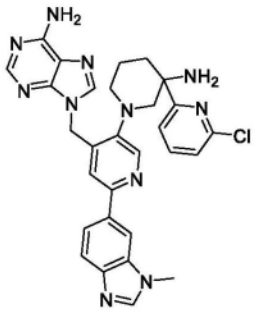
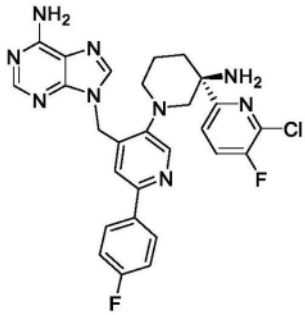
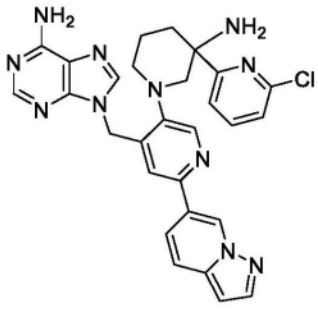
[0830]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
214		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.81 (ddd, *J*=2.0, 7.9, 11.8 Hz, 1H), 7.62 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 1H), 5.65 (m, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.38 - 2.17 (m, 2H), 2.09 - 1.91 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =548.0。
215		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 1H), 7.62 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.50(m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 5.74 - 5.59 (m, 2H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 1H), 3.23 -3.12 (m, 2H), 3.10 - 2.95 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.45 (d, J=6.8 Hz, 1H), 1.41 (d, J=6.4 Hz, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =576.3。
216		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.03 – 6.81 (m, 2H), 5.71 – 5.49 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.11 (td, *J* = 9.8, 8.6, 4.4 Hz, 2H), 3.04 – 2.91 (m, 1H), 2.26 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.04 (dq, *J* = 13.1, 8.6, 7.5 Hz, 1H), 1.91 – 1.74 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 560.3, 561.3

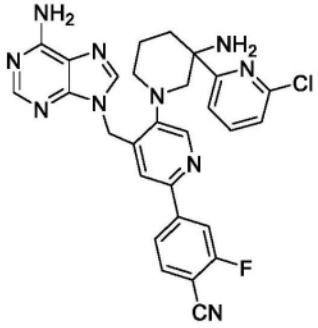
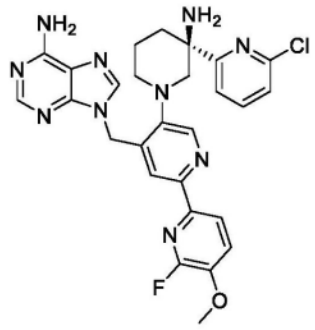
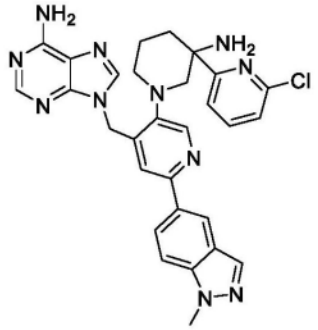
[0831]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
217		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 11.8, 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.9, 7.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (dt, *J* = 16.6, 5.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.76 – 5.60 (m, 2H), 3.39 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.01 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 1.89 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 530.3, 531.3。
218		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (t, *J* = 53.6 Hz, 1H), 5.71 – 5.51 (m, 2H), 3.60 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.30 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.94 – 1.79 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 563.9。
219		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.83-7.78 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 6.72-6.71 (d, *J*= 1.6 Hz, 1H), 6.49-6.48 (d, *J*= 1.6 Hz, 1H), 5.67-5.59 (t, J_1= 16.4 Hz, J_2= 33.6 Hz, 2H), 3.55-3.52 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.13-

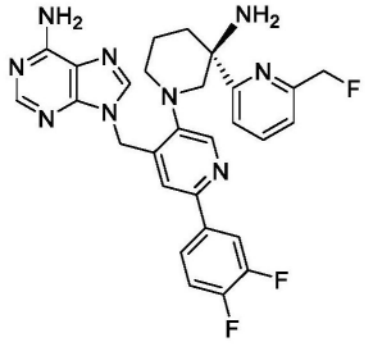
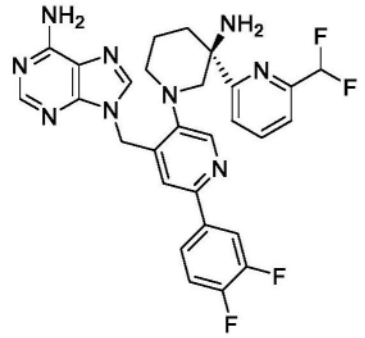
[0832]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
		2.09 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =564.3
220		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.32 – 8.06 (m, 3H), 7.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 – 7.58 (m, 3H), 7.43 – 7.22 (m, 2H), 5.65 (q, J = 16.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.06 – 2.88 (m, 1H), 2.28 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.05 (dq, J = 13.6, 5.3, 4.2 Hz, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 566.3, 568.3。
221		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 7.80 – 7.66 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 2H), 5.71 – 5.52 (m, 2H), 3.57 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.14 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.99 (td, *J* = 10.7, 9.6, 2.8 Hz, 1H), 2.25 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.12 – 1.97 (m, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 547.7。
222		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.99 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 8.58 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.22 (dq, J = 16.5, 4.4 Hz, 2H), 8.01 – 7.91 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 11.4, 6.7 Hz, 1H), 7.65 (dh, J = 14.1, 7.6, 6.2 Hz, 3H), 7.44 – 7.24 (m, 2H), 6.61 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.15 (q, J = 7.6, 6.8 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.36 – 2.15 (m, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.87 (s, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 552.3,

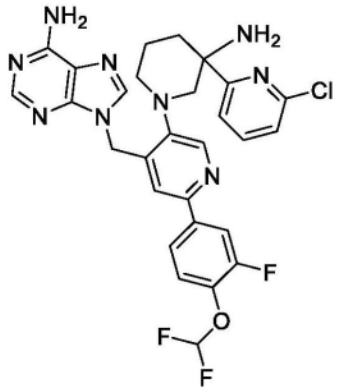
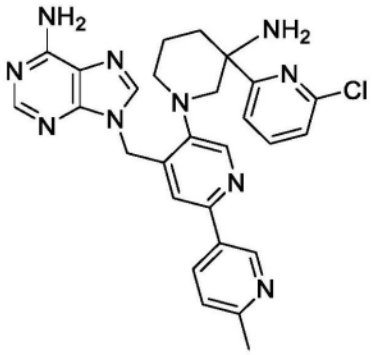
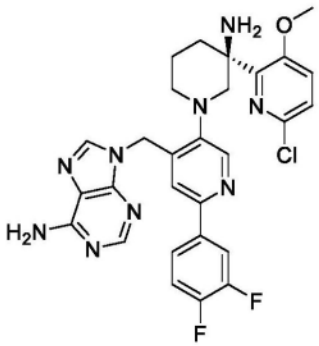
[0833]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
		554.3。
223		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.90 – 7.77 (m, 2H), 7.76 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 1H), 5.79 – 5.42 (m, 2H), 3.64 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 11.6, 6.3 Hz, 2H), 3.09 – 2.91 (m, 1H), 2.36 – 2.20 (m, 1H), 2.20 – 2.03 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 11.3, 6.1 Hz, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 555.3, 557.2。
224		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 2H), 8.10 - 8.06 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.79 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.34 - 7.31 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.67 – 5.61 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.65 – 3.58 (m, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.25 - 2.98 (m, 2H), 2.38 – 2.23 (m, 1H), 2.20 – 2.03 (m, 1H),1.94 – 1.82 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =561.3。
225		^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.51 (s, 1H), 8.22 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 27.2, 1.0 Hz, 2H), 7.93 – 7.74 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 39.0, 8.3 Hz, 2H), 7.43 – 7.19 (m, 2H), 5.64 (q, J = 16.4 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.59 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.07 – 2.83 (m, 1H), 2.32 – 1.99 (m, 2H), 1.84 (td, J = 11.9, 10.8, 4.6 Hz, 2H) LC-MS : $[M+H]^+$ = 566.3 : $[M+H+2]^+$=568.3。

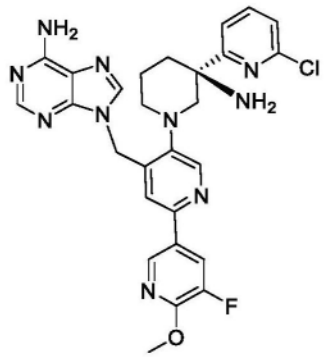
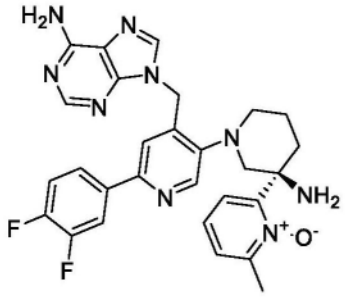
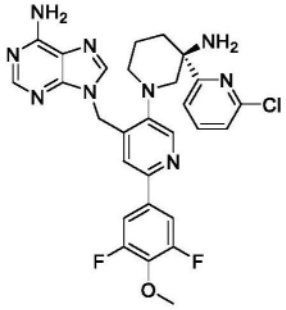
[0834]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
226		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 12.1, 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (ddt, *J* = 8.2, 4.0, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 2H), 5.68 – 5.52 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.59 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 11.7, 6.2 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.30 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 1.97 – 1.80 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 545.9, 546.9。
227		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 11.8, 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.71 (t, J = 55.4 Hz, 1H), 5.72 – 5.50 (m, 2H), 3.63 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.09 – 2.94 (m, 1H), 2.31 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.16 – 1.98 (m, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 564.3, 565.3。

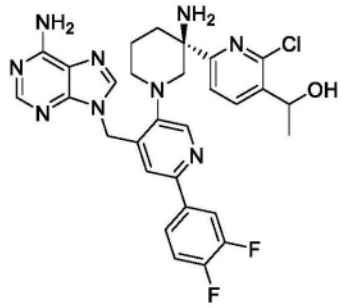
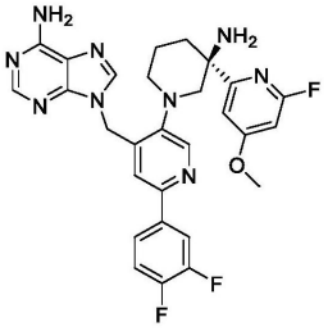
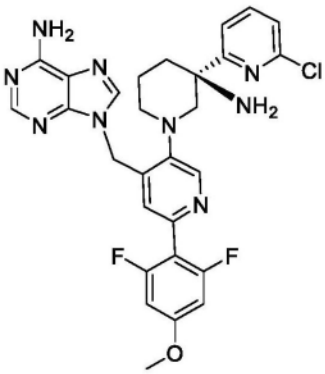
[0835]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
228		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.20 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 3H), 6.87 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 5.72 – 5.49 (m, 2H), 3.61 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.35 – 2.17 (m, 1H), 2.06 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.86 (q, J = 11.0, 8.6 Hz, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 596.3, 597.2。
229		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 8.08 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.40 – 7.20 (m, 3H), 5.72 – 5.54 (m, 2H), 3.62 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.08 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 7.5 Hz, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 527.3, 528.3。
230		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 3H), 5.63-5.53 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.30-2.27 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =578.4。

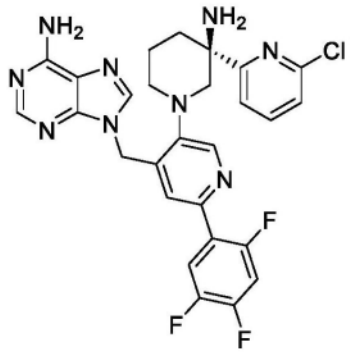
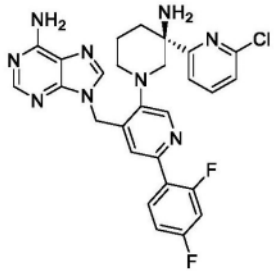
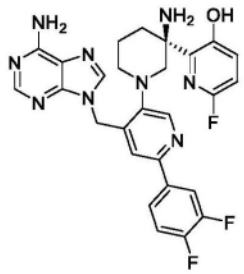
[0836]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
231		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.30 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (dd, J=1.9, 11.4 Hz, 1H), 7.88 (br t, J=7.9 Hz, 1H), 7.70 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.39 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.80 - 5.49 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.58 (br d, J=10.3 Hz, 1H), 3.20 (br d, J=10.5 Hz, 1H), 3.12 (br d, J=10.3 Hz, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 1.80 (m, 4H)。LCMS: $[M+H]^+$=561.4
232		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.82 – 7.58 (m, 2H), 7.53 – 7.39 (m, 3H), 7.26 (dt, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.84 – 5.33 (m, 2H), 3.87 – 3.39 (m, 2H), 3.13 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 4H), 2.25 – 1.77 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 544.2, 545.3
233		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 5.68 - 5.52 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 578.0。

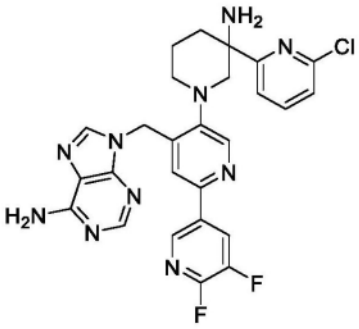
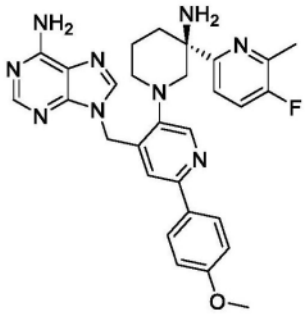
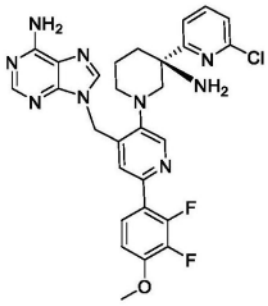
[0837]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
234		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.55 (br s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 5.66 - 5.57 (m, 2H), 5.11 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.35 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =592.4
235		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (dt, *J* = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.72 – 5.54 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.51 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.21 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 1H), 1.89 – 1.73 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 562.0, 563.0。
236		$_1$H NMR (400MHz, CD_3OD):): δ 8.55 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.86-7.82 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.68 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.34 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.63-6.60 (m, 2H), 5.72-5.62 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.16-2.14 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 2H) 。LCMS: $[M+H]^+$ = 578.3。

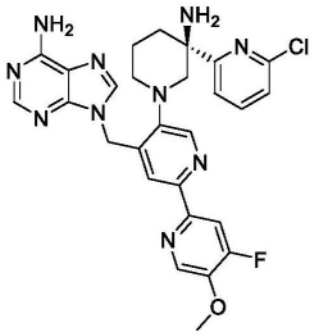
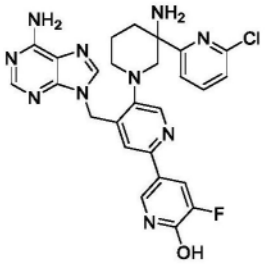
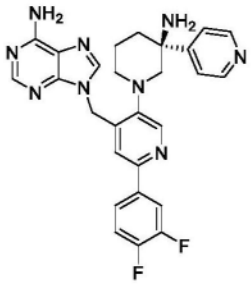
[0838]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
237		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.57 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.85-7.81 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.68-7.66 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.32 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.13(br, 1H), 5.69-5.60 (m, 2H), 3.65-3.62 (d, *J*= 11.2 Hz,1H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.34-2.27 (m,1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =566.4。
238		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.68-7.66 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.32 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.07-6.94 (m, 3H), 5.70-5.60 (m, 2H), 3.65-3.62 (d, *J*= 11.2 Hz,1H), 3.23-3.13 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.31-2.28 (m,1H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =548.4。
239		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (q, *J*=8.4Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*=6.8, 8.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J*=3.6, 8.4 Hz, 1H), 5.75 - 5.62 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.20 -3.13 (m, 1H), 2.90 (dt, *J*=2.8, 12.0 Hz, 1H), 2.43 – 2.42 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =548.3。

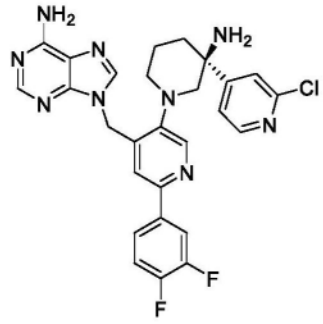
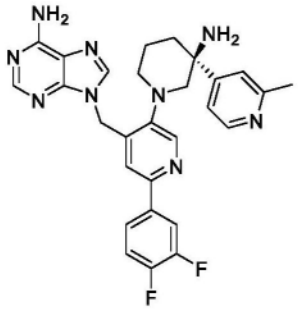
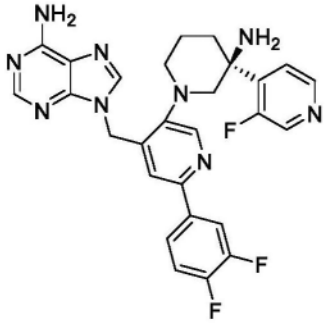
[0839]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
240		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.59 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.28-8.23 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83-7.80 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.64 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.33-7.31 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 5.68-5.81 (m, 2H), 3.64-3.61 (d, J= 11.2 Hz, 1H), 3.18-3.13 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.86 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]+ =549.2。
241		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 – 7.55 (m, 2H), 7.55 – 7.35 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.04 – 6.72 (m, 2H), 5.79 – 5.51 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 2.48 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.13 – 1.97 (m, 1H), 1.86 (tq, *J* = 8.3, 4.4 Hz, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 540.3, 541.3。
242		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.70 -7.65(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.53- 7.44 (dt, J=2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 5.73 - 5.58 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.67 - 6.64 (m, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.38 -2.25 (m, 1H), 2.20 – 2.06 (m, 1H), 1.95 - 1.90 (m, 2H) 。 LC-MS: $[M+H]^+$ =578.3。

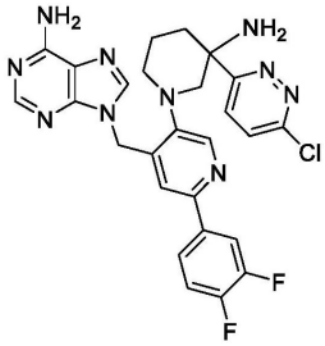
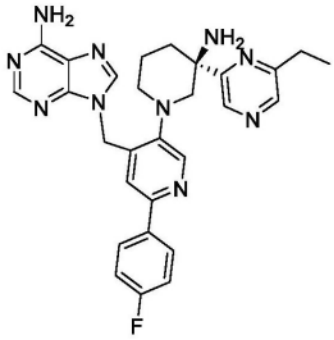
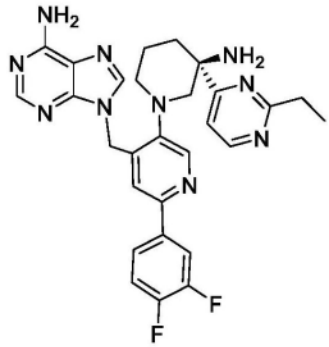
[0840]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
243		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.25 (s, 1 H) 7.02 (d, J=9.95 Hz, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 6.73 (d, J=12.35 Hz, 1 H) 6.57 (t, J=7.51 Hz, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 6.40 (d, *J*=7.55 Hz, 1 H) 6.08 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H) 4.31 - 4.41 (m, 2 H) 2.68 - 2.72 (m, 3 H) 2.36 (br d, *J*=11.49 Hz, 1 H) 1.90 - 1.99 (m, 2 H) 1.72 - 1.82 (m, 1 H) 1.00 - 1.08 (m, 1 H) 0.78 - 0.90 (m, 1 H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ =561.3。
244		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 3H), 5.57 - 5.36 (m, 2H), 3.05 - 2.78 (m, 4H), 2.19 - 1.91 (m, 2H), 1.64 (m, 2H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ =547.3。
245		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.65 – 8.42 (m, 3H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.84 – 7.63 (m, 3H), 7.60 – 7.47 (m, 1H), 7.39 – 7.20 (m, 2H), 5.67 (q, J = 16.3 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 24.6, 11.6 Hz, 2H), 3.04 (dt, J = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.24 – 1.96 (m, 2H), 1.86 (ddd, J = 32.2, 9.6, 4.8 Hz, 2H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 514.0, 515.0。

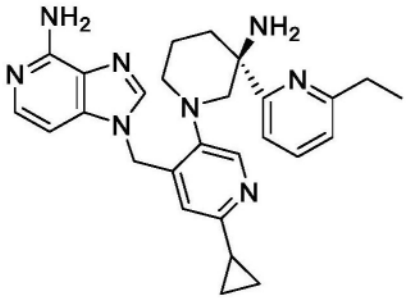
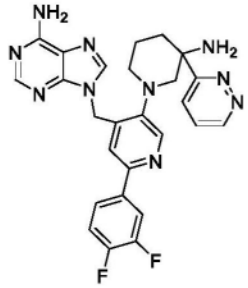
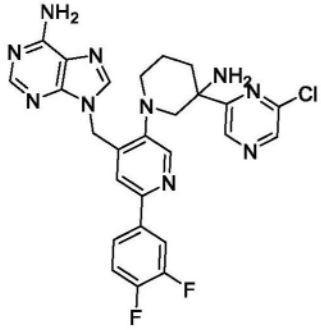
[0841]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
246		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.85 – 7.72 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.20 (m, 2H), 5.84 – 5.57 (m, 2H), 3.47 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.21 – 2.92 (m, 3H), 2.22 – 1.96 (m, 2H), 1.86 (dt, J = 20.8, 9.4 Hz, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 547.9, 549.0。
247		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.77 (ddd, J = 11.9, 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.44 (m, 3H), 7.41 – 7.18 (m, 2H), 5.87 – 5.53 (m, 2H), 3.60 – 3.42 (m, 1H), 3.16 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.07 – 2.90 (m, 1H), 2.25 – 1.97 (m, 2H), 1.97 – 1.75 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 528.0, 529.0。
248		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.65 – 7.44 (m, 3H), 7.3-7.25 (m, 2H), 5.68 – 5.59 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.3 (m,1H), 3.12 -3.0 (m, 2H), 2.3– 2.0 (m, 2H), 1.93 – 1.87 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 532.0, 532.9。

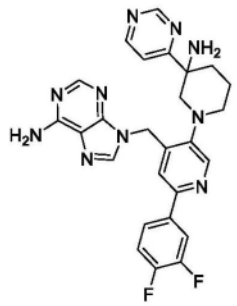
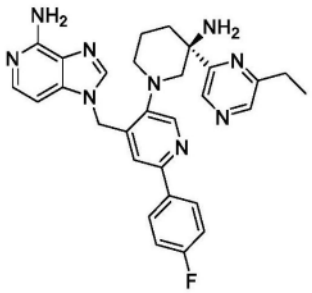
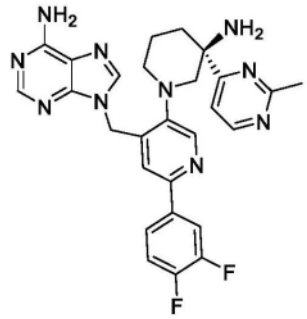
[0842]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
249		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.06 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 12.0, 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.72 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 1.94 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.82 (dd, *J* = 9.3, 4.5 Hz, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 548.7。
250		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (d, J = 19.5 Hz, 2H), 7.89 – 7.61 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.21 – 7.01 (m, 2H), 5.79 – 5.47 (m, 2H), 3.62 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.24 – 3.08 (m, 2H), 3.01 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.87 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.09 (dt, J = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 525.3, 526.3。
251		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 7.73 (ddd, J = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.46 (m, 2H), 7.40 – 7.03 (m, 2H), 5.81 – 5.43 (m, 2H), 3.62 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.14 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 2.96 (p, J = 7.6 Hz, 3H), 2.29 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.08 (dq, J = 12.0, 7.5, 6.8 Hz, 1H), 1.93 – 1.72 (m, 2H), 1.34

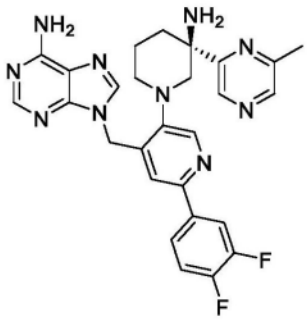
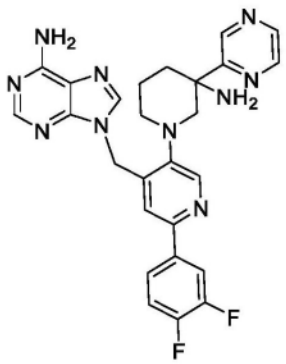
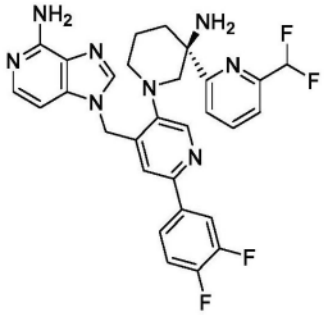
[0843]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
		(t, J = 7.6 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 543.5, 544.4。
252		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.68-7.73 (m, J = 7.9 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H, 5.53 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.92 (td, J = 11.6, 10.5, 3.0 Hz, 1H), 2.78 (t, 2H), 2.30 (b, 1H), 2.10 (b, 1H), 1.97 – 1.75 (m, 3H), 1.28 (t, 3H), 0.94 – 0.80 (m, 2H), 0.79 – 0.65 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 469.0, 470.0。
253		^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 9.10 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 8.06 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.88 – 7.64 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.42 – 7.09 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.75 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.20 – 2.85 (m, 3H), 2.37 (s, 2H), 2.02 – 1.69 (m, 2H) LCMS: $[M+H]^+$= 514.9。
254		^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.89 (s, 1H), 8.57 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.89 – 7.70 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 5.85 – 5.31 (m, 2H), 3.64 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.16 – 3.01 (m, 3H), 2.42 – 2.04 (m, 2H), 2.00 – 1.74 (m, 2H) LC-MS: $[M+H]^+$ =549.2

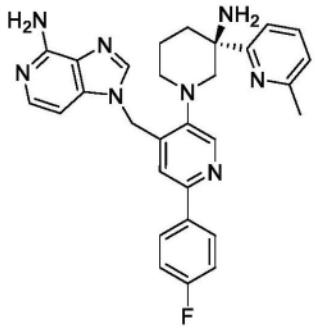
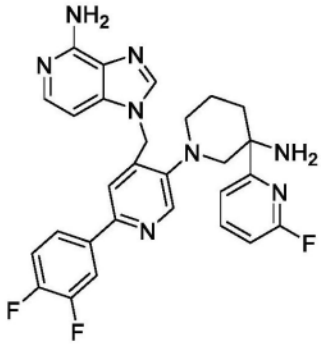
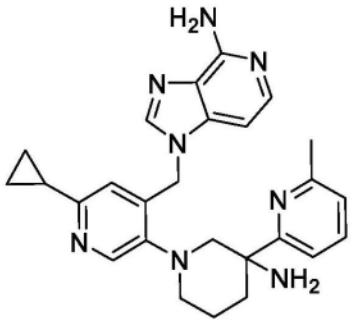
[0844]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
255		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 5.66-5.57 (m, 2H), 3.63 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =515.1。
256		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (ddd, J = 7.1, 5.3, 1.7 Hz, 3H), 7.15 – 7.04 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.64 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.02 (ddd, J = 12.0, 9.6, 2.9 Hz, 1H), 2.87 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.16 (td, J = 12.4, 9.7, 5.7 Hz, 1H), 1.91 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 1.35 – 1.30 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 524.3, 525.3。
257		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 7.78 (td, J = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.15 – 6.71 (m, 3H), 6.05 (td, J = 55.4, 4.4 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.13 – 2.91 (m, 3H), 1.89 (d, J = 16.2 Hz, 3H), 1.65 (s, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 529.3, 530.3。

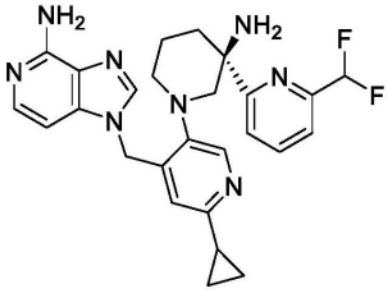
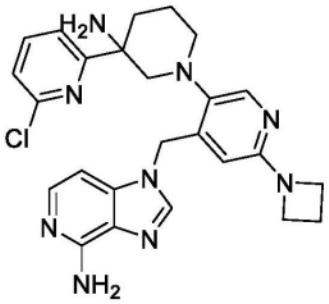
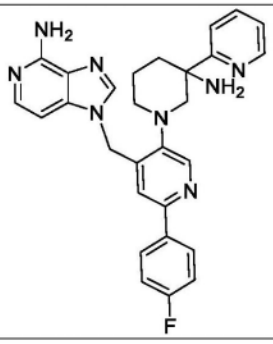
[0845]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
258		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (d, J = 17.0 Hz, 2H), 7.73 (ddd, J = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 1H), 7.41 – 7.14 (m, 2H), 5.74 – 5.45 (m, 2H), 3.62 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 15.7, 11.5 Hz, 2H), 3.06 – 2.89 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.32 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.18 – 2.02 (m, 1H), 1.96 – 1.79 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 528.8, 529.8。
259		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.95 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.70-7.80 (1H, m), 7.45-7.56 (1H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 5.45-5.80 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 2.90-3.05 (1H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 1.75-1.90 (2H, m)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 515.2。
260		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 1H), 7.24 (dt, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.88 – 6.52 (m, 2H), 5.59 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.20 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.07 – 2.94 (m, 1H), 2.37 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.21 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.83 (m, 2H)。LC-MS:

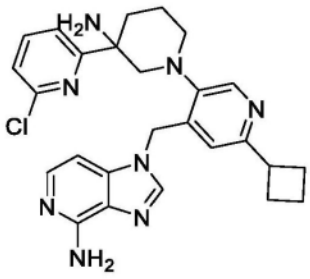
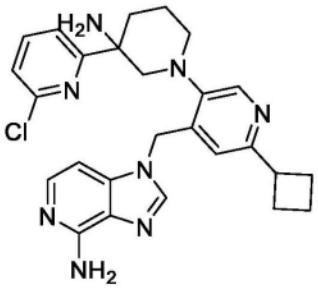
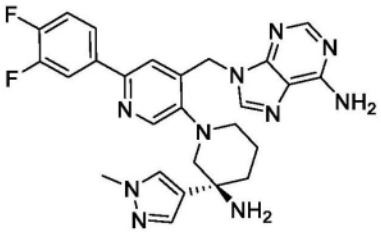
[0846]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
		$[M+H]^+$ = 563.3, 564.2。
261		^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 (ddd, J = 7.7, 6.4, 3.6 Hz, 4H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 – 6.96 (m, 4H), 6.62 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.81 – 5.48 (m, 2H), 3.63 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.33 (p, J = 1.6 Hz, 1H), 3.22 – 3.15 (m, 1H), 2.97 (ddd, J = 11.9, 9.3, 2.8 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.90 (ddt, J = 19.9, 13.6, 4.8 Hz, 2H) LC-MS: $[M+H]^+$ =509.0
262		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.57 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 – 7.50 (m, 3H), 7.51 – 7.38 (m, 1H), 7.27 (dt, J = 10.4, 8.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.77 – 5.53 (m, 2H), 3.67 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.25 – 3.11 (m, 2H), 3.08 – 2.94 (m, 1H), 2.35 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.23 – 2.06 (m, 1H), 1.91 (td, J = 12.1, 10.2, 5.6 Hz, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 531.0, 532.0。
263		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.60-5.45 (m, 2H), 3.57 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.17-3.03 (m, 2H), 2.92 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.15-2.03

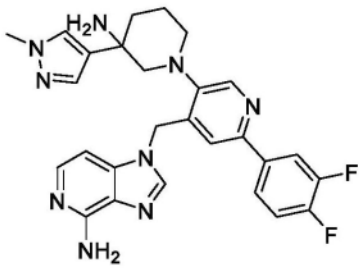
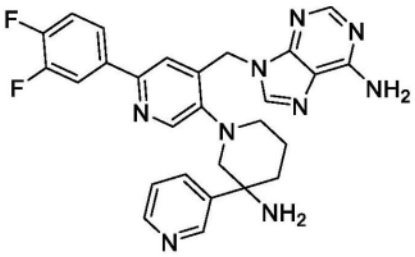
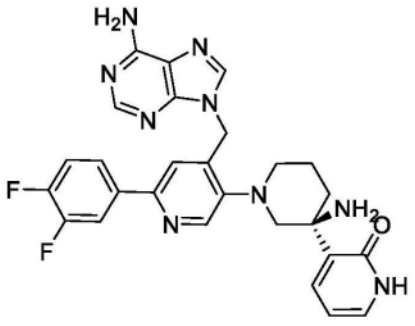
[0847]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
		(m, 1H), 1.97-1.80 (m, 3H), 0.93-0.84 (m, 2H), 0.77-0.70 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 455.3
264		1H NMR (CD_3OD) δ: 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.87 – 6.48 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.49 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.92 (td, J = 11.7, 10.5, 3.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 1.99 – 1.64 (m, 3H), 0.92 – 0.81 (m, 2H), 0.78 – 0.65 (m, 2H) LC-MS: $[M+H]^+$ = 491.0
265		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.18 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.73-7.65 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.61-3.47 (m, 1H), 3.38 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24-3.10 (m, 1H), 3.02 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.39-2.23 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 3H), 1.91-1.86 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 490.1
266		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88-7.70 (m, 4H), 7.61 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.24 (brs, 2H), 5.58 (m, 2H), 3.62-

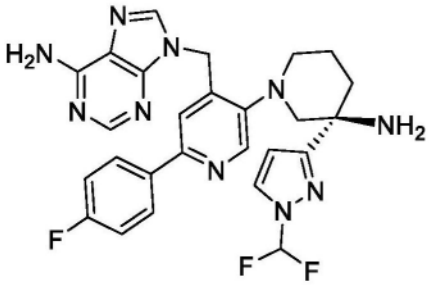
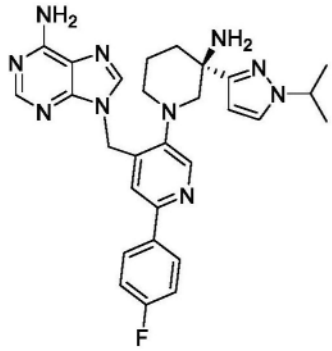
[0848]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
		3.50 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.38-2.06 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =495.3
267		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.65-5.50 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.20-2.95 (m, 3H), 2.43-1.70 (m, 10H) 。 LC-MS: $[M+H]^+$ =489.2。
268		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.60-5.43 (m, 2H), 3.69-3.55 (m, 1H), 3.18-3.01 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 3H), 0.92-0.84 (m, 2H), 0.77-0.69 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 475.1
269		1H NMR(DMSO 400MHz): δ 8.49 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80-7.90 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (brs, 2H), 5.45-5.65 (m, 2H), 3.77 (s. 3H), 3.00-3.10 (m, 3H), 3.80-3.90 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.65-1.85 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 517.2。

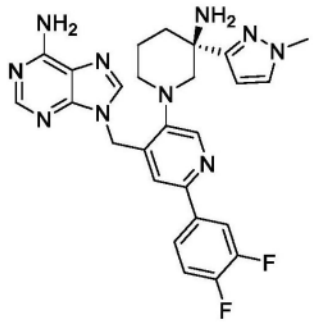
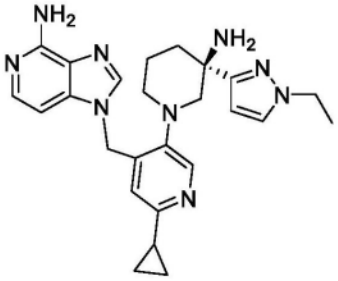
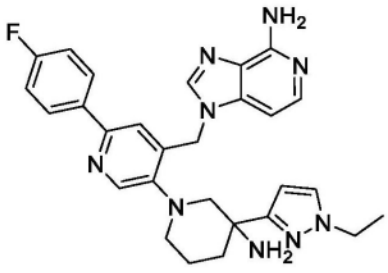
[0849]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
270		^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.23 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 7.75 (ddd, J = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (ddd, J = 9.2, 4.3, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 5.78 – 5.49 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 3.19 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.02 – 2.87 (m, 1H), 2.13 – 1.87 (m, 3H), 1.82 (dq, J = 12.2, 4.0 Hz, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =516.3。
271		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.46 (dd, *J* = 4.8 Hz 和 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 5.69 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.24 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.11 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.01 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 2H) 。 LCMS: $[M+H]^+$=514.1
272		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 6.52-6.49 (t, J_1= 6.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.27-2.07 (m, 3H), 1.96-1.93

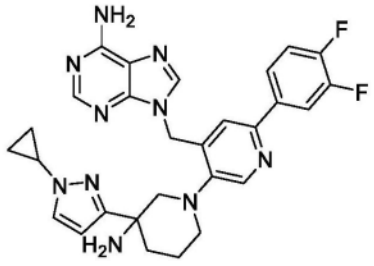
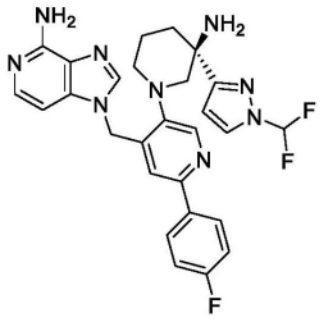
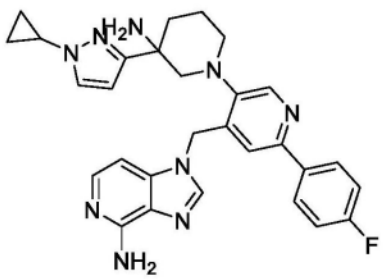
[0850]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
		(m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =530.4。
273		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 59.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.51 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 19.7, 9.0 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.26 – 2.10 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.97 – 1.77 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 535.3, 536.3。
274		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.33 – 8.14 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.7, 5.5, 3.0 Hz, 2H), 7.58 (tt, *J* = 6.3, 2.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 8.5, 5.6 Hz, 2H), 6.38 (td, *J* = 6.1, 2.8 Hz, 1H), 5.76 – 5.48 (m, 2H), 4.48 (dt, *J* = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 11.4, 6.0 Hz, 2H), 2.95 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.96 – 1.79 (m, 2H), 1.43 (q, *J* = 7.2, 6.7 Hz, 6H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =527.3, 528.3。

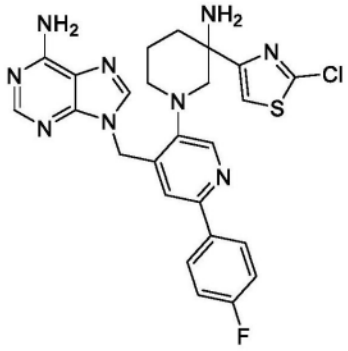
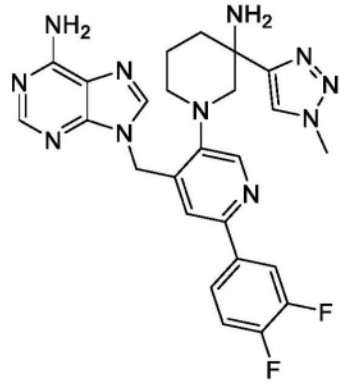
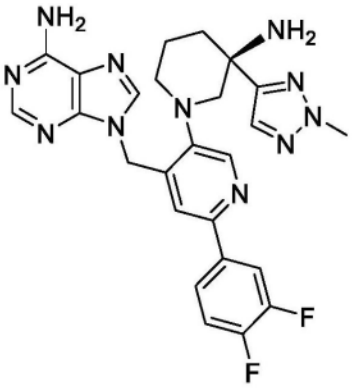
[0851]

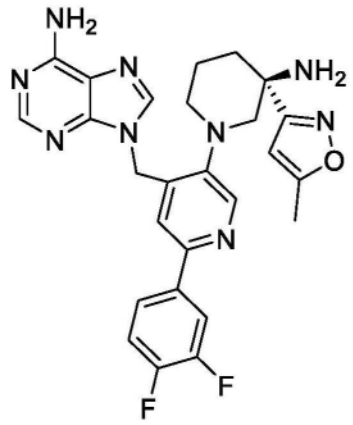
实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
275		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 12.0, 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.65 – 7.46 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (dt, *J* = 10.4, 8.5 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.86 – 5.36 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.58 – 3.42 (m, 1H), 3.17 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.07 – 2.84 (m, 1H), 2.19 (dd, *J* = 23.5, 9.1 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 10.4, 4.1 Hz, 1H), 1.92 (q, *J* = 11.0, 9.3 Hz, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 517.0, 518.0。
276		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.41 – 8.18 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 – 7.41 (m, 2H), 6.62 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.67 – 5.41 (m, 2H), 4.13 (ddd, J = 13.9, 9.0, 5.2 Hz, 2H), 3.40 (s, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.10 (d, J = 66.2 Hz, 2H), 1.96 – 1.73 (m, 2H), 1.37 – 1.28 (m, 4H), 0.99 – 0.66 (m, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 458.3, 459.4。
277		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 3H), 6.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.77-5.68 (m, 1H), 5.65-5.53 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.57-3.46 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 2.02-1.83 (m,

[0852]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
		2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =512.3。
278		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (br.s, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.69-5.59 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.46 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.06-0.96 (m, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =543.1。
279		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 3H), 7.43 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 17.5, 8.6 Hz, 3H), 6.65 (dd, J = 19.9, 4.4 Hz, 2H), 5.74 – 5.47 (m, 2H), 3.56 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 27.5, 15.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.98 – 1.83 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 534.3, 535.3。
280		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.50 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 3H), 7.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 9.6 Hz, 3H), 6.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.73-5.56 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.98-2.93 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.25-

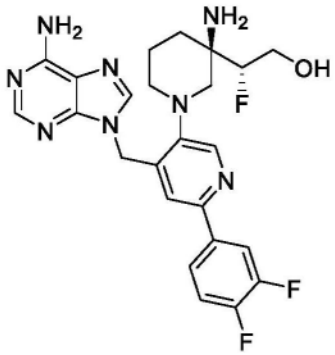
[0853]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
		2.20 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.02-0.93 (m, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =524.1
281		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ. 8.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 5.67-5.56 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 2H)。LCMS: 536.3 $[M+H]^+$.=536.3
282		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (ddd, J = 2 Hz, 7.6 Hz, 11.6 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 5.66-5.56 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.49 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =518.1。
283		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (ddd, J = 12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.0, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (dt, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.46 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 2.97 (td, J = 11.8, 10.5, 3.2 Hz, 1H), 2.40

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 LC-MS
		(s, 3H), 2.28 – 2.08 (m, 1H), 2.03 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.98 – 1.80 (m, 2H) 。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 517.8, 518.8。
284		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (ddd, J = 12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.0, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (dt, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.46 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 2.97 (td, J = 11.8, 10.5, 3.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.28 – 2.08 (m, 1H), 2.03 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.98 – 1.80 (m, 2H) 。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 517.8, 518.8。

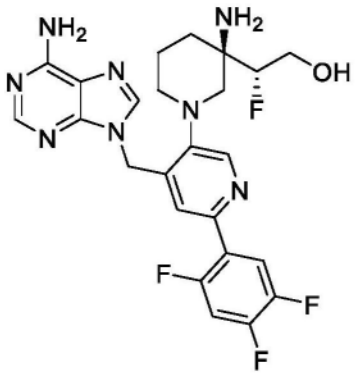
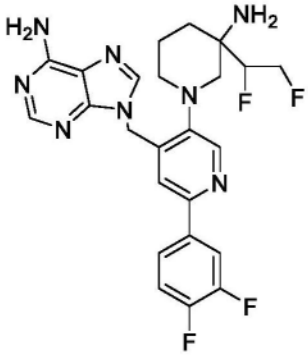
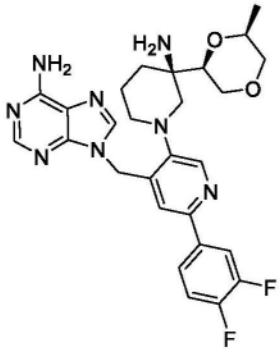
[0854]

[0855] 实施例285-291按照类似于实施例47中所述的程序的程序由对应的中间体制备。

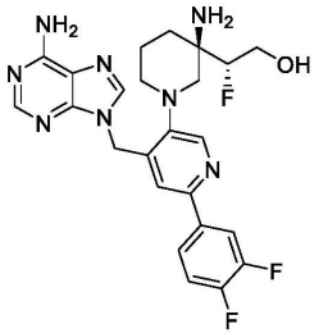
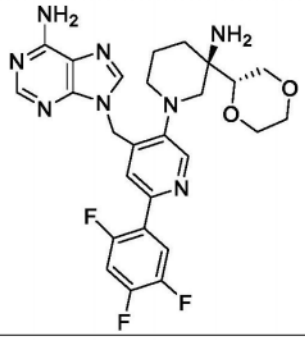
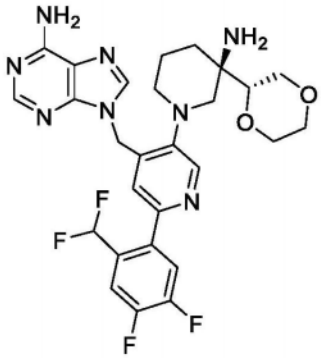
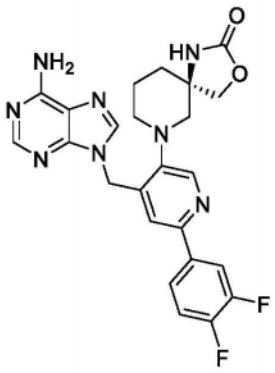
实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
285		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.20 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 5.69 - 5.53 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.96 - 3.73 (m,2H), 3.15 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.67 (s, 1H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 499.2。

[0856]

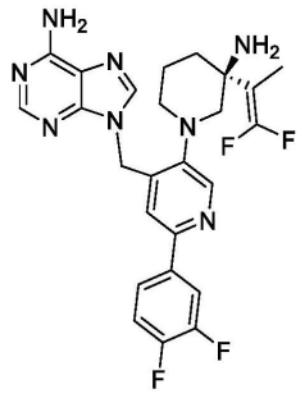
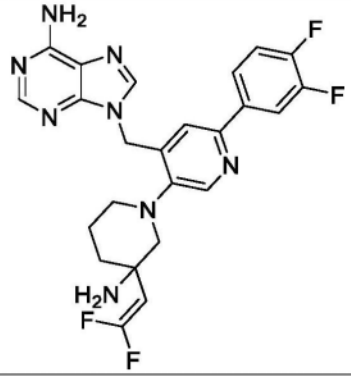
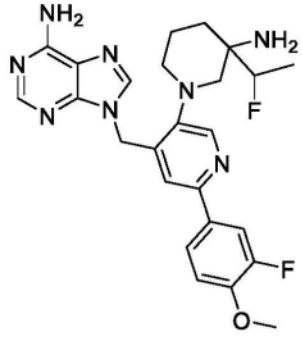
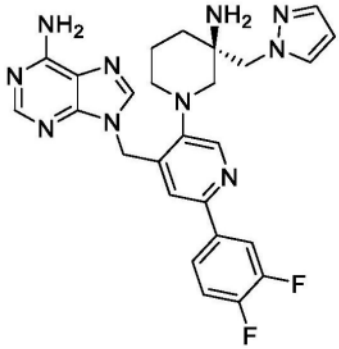
[0857]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
286		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 7.78 (ddd, *J* = 11.5, 9.1, 7.1 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 10.5, 6.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 5.71 - 5.63 (m, 2H),4.62 - 4.43 (m, 1H), 4.01 - 3.81 (m, 2H), 3.21 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 2H), 2.93 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.82 (t, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.71 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H)。 $[M+H]^+$ = 517.1
287		^{1}H NMR: (400MHz, CD_3OD): δ 8.53 - 8.48 (m, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 5.70 - 5.59 (m, 2H), 3.18 (br d, *J*=11.1 Hz, 1H), 3.07 - 2.85 (m, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.54 (m, 1H)。 LC-MS: $[M+H]^+$=501.4。
288		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 5.74 - 5.55 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.10 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ =537.4

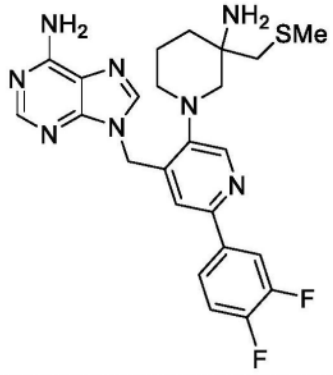
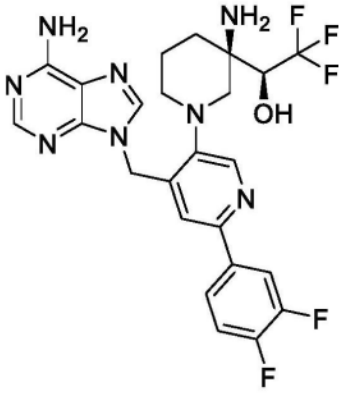
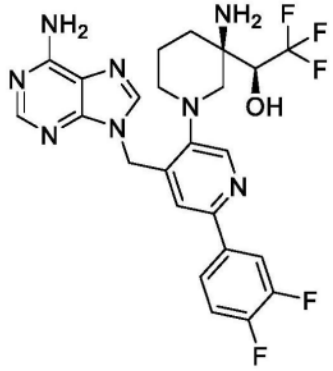
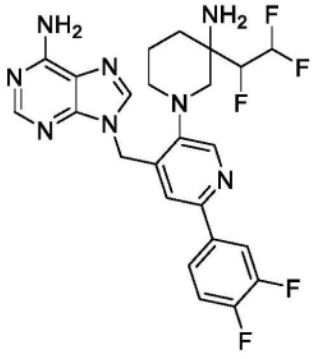
[0858]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
285		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.20 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 5.69 - 5.53 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.96 - 3.73 (m,2H), 3.15 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.67 (s, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 499.2。
290		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.21-7.09 (m, 2H), 5.68-5.62 (m, 2H), 3.91-3.81 (m, 2H), 3.78-3.54 (m, 5H), 3.19-3.11 (m, 2H), 3.00-2.97 (M, 1H), 2.91-2.86 (m,1H) 。 LC-MS: $[M+H]^+$=541.4。
291		^{1}H NMR (, 400MHz, CD_3OD): δ 8.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01-6.74 (d, J1= 54.8 Hz, J2= 109.6 Hz, 1H), 5.72-5.62 (m, 2H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.84-3.60 (m, 5H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 4H) 。 $[M+H]^+$ =573.4
292		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.48 (s, 1H), 8.36 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 5.53 (s, 2H), 4.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 493.2。

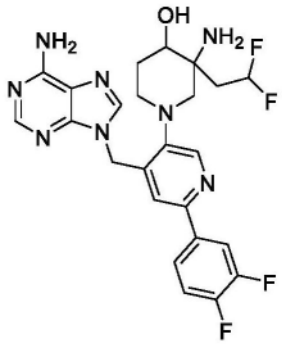
[0859]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
293		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.75 (ddd, J = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.07 (m, 2H), 6.00 – 5.41 (m, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.13 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.95 (dt, J = 20.7, 11.5 Hz, 2H), 2.10 – 1.79 (m, 3H), 1.71 (t, J = 3.4 Hz, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 513.3, 514.3。
294		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 5.72-5.55 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.20-2.90 (m, 4H), 2.00-1.70 (m, 4H)。LC-MS: [M+H]+ =499.2。
295		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.69 – 7.35 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.88 – 5.54 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.21 – 2.87 (m, 4H), 1.93 (dt, J = 9.1, 4.4 Hz, 1H), 1.78 – 1.48 (m, 3H), 1.39 (dd, J = 25.1, 6.4 Hz, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 495.2, 496.2。
296		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.70-5.60 (m, 3H), 5.48 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.19 (d, J = 14 Hz, 1H), 3.05-2.30 (m, 4H), 1.95-1.50 (m, 4H)。LC-MS: [M+H]+ =517.3。

[0860]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
297		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (brs, 2H), 5.55 (s, 2H), 2.98-2.80 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 1.90-1.75 (m, 3H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =497.2。
298		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95-7.82 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.51 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (brs, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.48-2.10 (m, 1H), 1.95-1.50 (m, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 529.2
299		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 2H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 5.75 - 5.55 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.30 - 3.13 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.00 – 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.67 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =535.4。
300		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 7.75 (ddd, J = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 6.45 - 6.08 (m, 1H), 5.64 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.89 - 4.41 (m, 1H), 3.21 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.07 - 2.82 (m, 3H), 2.04 - 1.60 (m, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =519.2。

[0861] 实施例301:3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-醇

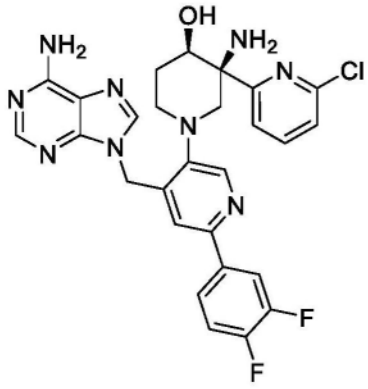
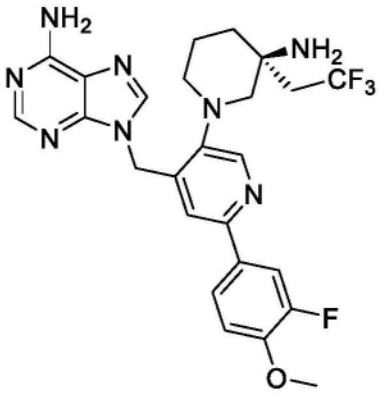
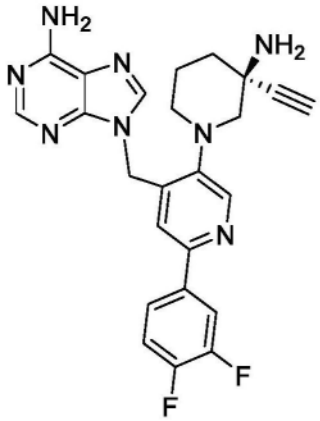
[0862] 

[0863] 在室温、N_2气氛下向中间体B(104mg,0.311mmol)和中间体301-8(130mg,0.311mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加K_2CO_3(215mg,1.556mmol),将反应物在室温下搅拌18小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc(20ml*3)提取,将合并的有机相用水(20mL*3)、盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到残余物。残余物通过快速色谱法(洗脱梯度:0%至10%在DCM中的MeOH,在30分钟内)纯化,得到中间体301-9。LC-MS:$[M+H]^+$=311.1。

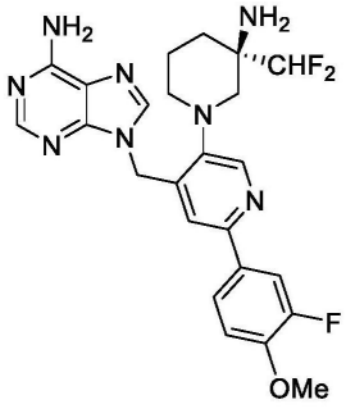
[0864] 在室温、N_2气氛下向中间体301-9(60mg,0.084mmol)在DCM(9mL)中的溶液中添加TFA(3ml,38.9mmol),将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物真空浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC(碱性条件,NH_3H_2O%=0.05%,MeCN/H_2O=0-95%,在12分钟内)纯化,得到3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-醇(实施例301)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.58(s,1H),8.36(s,1H),8.27(s,1H),7.82(ddd,J=11.2,8.1,2.2Hz,1H),7.63(dt,J=5.8,2.9Hz,1H),7.47(s,1H),7.31(dt,J=10.2,8.4Hz,1H),6.41(tt,J=55.3,4.7Hz,1H),5.65(s,2H),3.94(dd,J=10.4,5.3Hz,1H),3.50-3.38(m,2H),3.11-2.93(m,2H),2.69-2.36(m,2H),2.07(dd,J=14.1,4.8Hz,1H),2.01-1.84(m,1H)。LC-MS:[M+H]+=517.2。

[0865] 实施例302-310按照类似于实施例47的制备的程序且由对应的中间体制备。

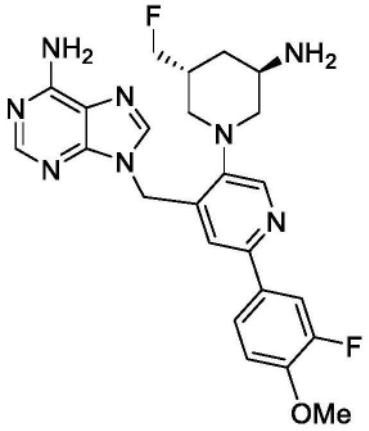
[0866]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
302		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.83 – 7.68 (m, 3H), 7.52 (dddd, J = 8.6, 3.8, 2.2, 1.3 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 3H), 5.79 – 5.61 (m,2H), 4.39 (dd, J = 11.0, 5.1 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.18 (ddd, J = 7.2, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 3.11 (td, J = 11.5, 2.7 Hz, 2H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.96 (ddt, J = 13.0, 5.7, 3.0 Hz, 1H)。[M+H]+ = 564.2。
303		^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 12.8, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (dt, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.81 – 5.51 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.15 – 2.80 (m, 4H), 2.68 – 2.35 (m, 2H), 1.93 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.76 (dt, J = 11.9, 6.4 Hz, 3H)。LC-MS: [M+H]+ = 530.8。
304		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.26 (d, J = 29.8 Hz, 2H), 7.73 (ddd, J = 11.3, 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (q, J = 3.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.12 (m, 2H), 5.95 - 5.47 (m, 2H), 3.35 (d,J = 11.6 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 1.98 (dd, J = 59.1, 12.9 Hz, 3H), 1.69 (t, J = 11.5 Hz, 1H)。LC-MS: [M+H]+ = 461.2, 462.2。

[0867]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
305		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.29 (brs, 2H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 16.8 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.05-2.80 (m, 4H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =499.2。

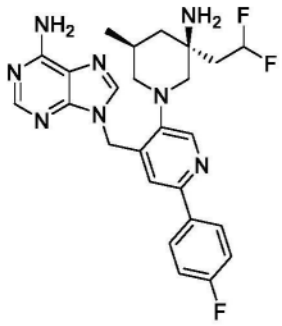
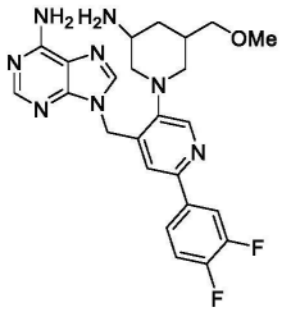
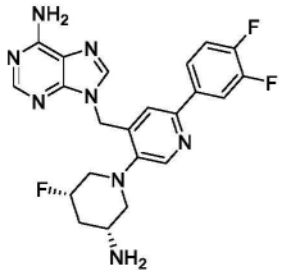
[0868] 实施例306:9-((5-((3R,5R)-3-氨基-5-(氟甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺

[0869] 

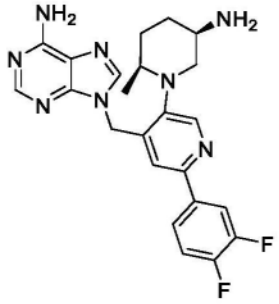
[0870] 向(叔丁氧基羰基)(9-((5-((3R,5R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-(氟甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-15甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体306-9)(0.15g,0.19mmol)在DCM(1mL)中的混合物中添加HCl/二噁烷(10.0mL,4M),并且将所得混合物在25℃下搅拌4小时。真空浓缩混合物。残余物通过制备型HPLC(0.1% NH_4HCO_3作为添加剂)纯化,得到9-((5-((3R,5R)-3-氨基-5-(氟甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺(实施例306)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ 8.48(s,1H),8.33(s,1H),8.14(s,1H),7.67(dd,J=2.0Hz,12.8Hz,1H),7.51(d,J=8.8Hz,1H),7.30(brs,2H),7.34-7.17(m,2H),5.54(s,2H),4.64-4.37(m,2H),3.85(s,3H),3.18-3.03(m,3H),2.92-2.77(m,2H),2.48-2.32(m,1H),1.68-1.49(m,2H)。LC-MS:$[M+Na]^+$=481.2

[0871] 实施例307-310按照类似于实施例306的制备的程序且由对应的中间体

[0872]

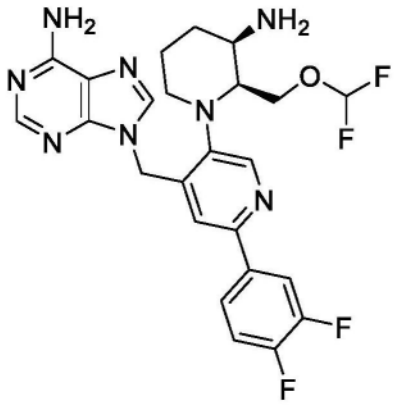
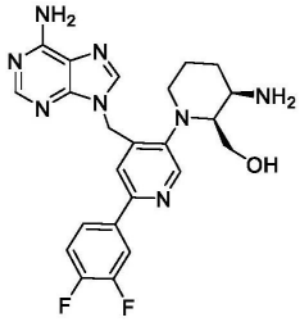
实施例编号	结构	HNMR 和 MS
307		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.47 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.14 (tt, J = 56.8 Hz, 4.0 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.52-2.38 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.09-1.02 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 497.3
308		^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.48 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.47 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (brs, 2H), 5.54 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.35-3.10 (m, 4H), 3.09-2.95 (m, 4H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 2H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 481.2。
309		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.72 (ddd, J = 2.4 Hz, 8 Hz, 10 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 5.72-5.55 (m, 2H), 4.81-4.75 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 455.2。

[0873]

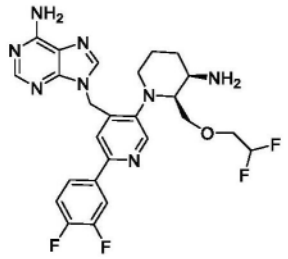
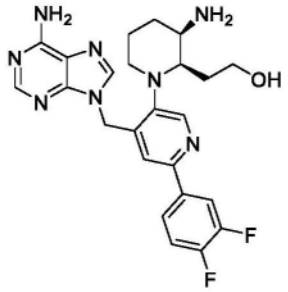
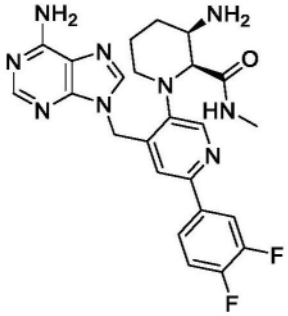
实施例编号	结构	HNMR 和 MS
310		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.55 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 5.80 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 1.95-1.72 (m, 4H), 1.60-1.45 (m, 1H), 0.95-0.81 (m, 2H), 0.61 (d, J = 6 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 451.1。

[0874] 实施例311-321按照类似于实施例47的制备的程序且由对应的中间体制备。

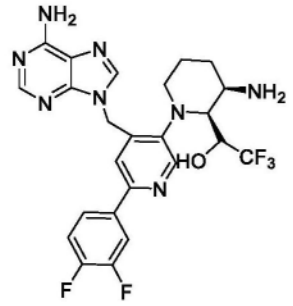
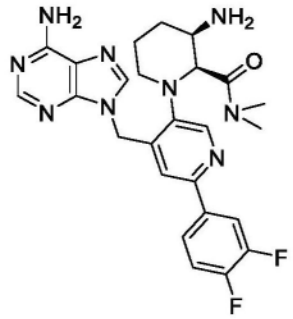
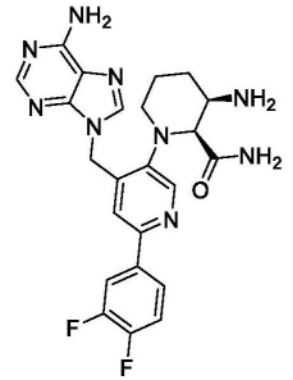
[0875]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
311		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (ddd, J = 12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31 (dt, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 75.3 Hz, 1H), 5.72– 5.50 (m, 2H), 3.99 – 3.85 (m, 2H), 3.54 (td, J = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 3.25 (dt, J = 6.7, 3.5 Hz, 1H), 3.00 – 2.84 (m, 2H), 1.76 (ddd, J = 15.8, 10.3, 5.7 Hz, 3H), 1.60 – 1.47 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 517.2。
312		^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.62 (s, 1H), 8.21 (d, J = 36.6 Hz, 2H), 7.83 (ddd, J = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.51 (m, 2H), 7.32 (dt, J = 10.3, 8.5 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.45 (m, 2H), 3.43 - 3.31 (m, 2H), 3.00 - 2.71 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.73 -

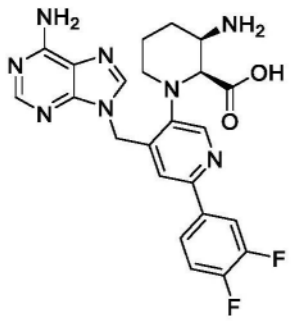
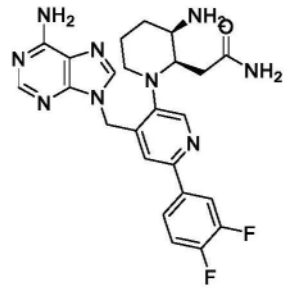
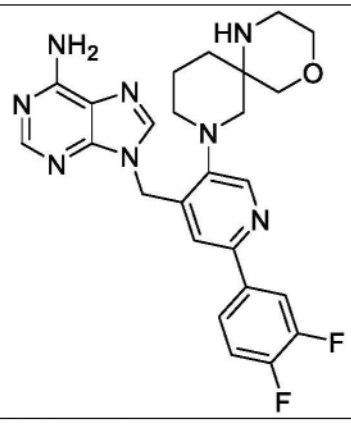
[0876]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
		1.43 (m, 2H) LC-MS: $[M+H]^+$ = 467.2。
313		^{1}H NMR (DMSO-d_6) : δ 8.60 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 44.6, 5.3 Hz, 2H), 7.89 - 7.14 (m, 4H), 5.95 - 5.36 (m, 3H), 3.70 - 3.36 (m, 5H), 3.24 (s, 1H), 2.98 - 2.68 (m, 2H), 1.98 - 1.41 (m, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 531.2。
314		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.58 (d, J = 17.0 Hz, 2H), 8.27 (t, J = 17.6 Hz, 2H), 7.84 (ddd, J = 11.9, 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 11.4, 4.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 1H), 5.79 – 5.61 (m, 1H), 5.52 (t, J = 20.8 Hz, 1H), 3.67 – 3.36 (m, 5H), 2.91 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 31.4, 16.3 Hz, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 481.1。
315		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.47 (s, 1H), 8.27 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.78 (ddd, J = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 10.4, 5.0, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (dt, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 5.74 (q, J =15.8 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.25 (q, J = 2.8 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.93 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 494.1。

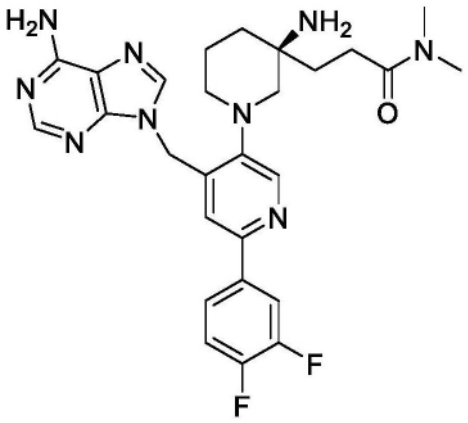
[0877]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
316		^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.59 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.70 (ddd, J = 12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.34 (m, 1H), 7.37 - 7.17 (m, 2H), 5.78 - 5.44 (m, 2H), 4.59 (qd, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 3.82 (dd, J =11.7, 3.4 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 4.9, 3.2 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 11.9, 6.3 Hz, 1H), 3.03 (dt, J = 11.8, 4.3 Hz, 1H), 1.92 - 1.61 (m, 4H)。. LC-MS: $[M+H]^+$ = 535.2。
317		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 7.79 (ddd, J = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (dt, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 99.4, 15.7 Hz,2H), 4.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 3H), 2.95 (s, 16H), 2.80 (s, 5H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.82 (td, J = 12.4, 3.8 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 1H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 508.2
318		^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.53 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 7.84 - 7.70 (m, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (dt, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 5.86 - 5.50 (m, 2H), 4.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H),3.48 (p, J = 1.7 Hz, 1H), 3.13 (p, J = 1.6 Hz, 1H), 2.98 - 2.71 (m, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.81 (s, 2H), 1.53 (s, 1H) LC-MS: $[M+H]^+$ = 480.1。

[0878]

实施例编号	结构	^{1}H NMR 和 MS
319		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.57 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 - 7.71 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.11 (br s, 1H), 5.59 - 5.33 (m, 2H), 3.71 (br d, J=2.9 Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.85-1.70 m, 1H),1.65-1.47 (m, 2H) LC-MS: $[M+H]^+$ = 481.3
320		^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.85 - 7.60 (m, 1H), 7.58 - 7.39 (m, 1H), 7.36 - 7.02 (m, 2H), 5.92 - 5.39 (m, 2H), 4.28 - 3.96 (m, 1H), 3.72 - 3.40 (m, 2H), 3.20 - 2.90 (m, 1H), 2.69 - 2.14 (m, 2H), 2.21 - 1.76 (m, 4H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 494.1
321		^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.55 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98-7.85 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.57-7.45 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (brs, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.85-3.50 (m, 3H), 3.49-3.37 (m, 1H), 3.28-3.13 (m, 1H), 3.10-2.70 (m, 5H), 1.85-1.48 (m, 4H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 493.2。

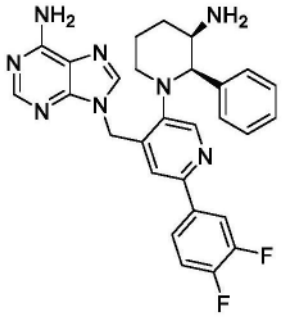
[0879] 实施例322：(S)-3-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-N,N-二甲基丙酰胺

[0880] 

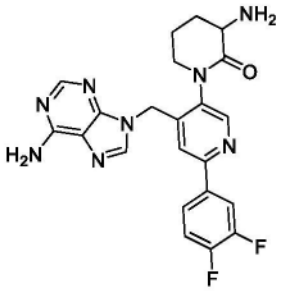
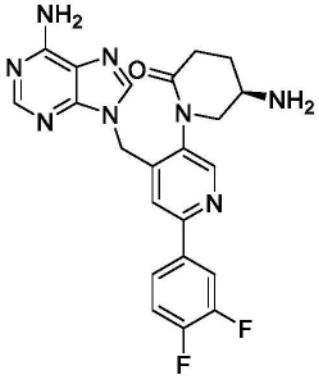
[0881] 实施例322按照类似于实施例89的制备的程序且由对应的中间体制备。^{1}H NMR (400MHz,CD_3OD)δ:8.50(s,1H),8.24(d,J=10.8Hz,2H),7.73(ddd,J=12.3,7.7,2.3Hz,1H),7.51(t,J=5.7Hz,1H),7.28(d,J=8.5Hz,2H),5.85-5.51(m,2H),3.10(s,3H),2.99(d,J=19.4Hz,4H),2.93(s,3H),2.53(t,J=8.1Hz,2H),2.08-1.71(m,4H),1.71-1.41(m,2H)。LC-MS:$[M+H]^+$=535.8,536.8。

[0882] 实施例323-325按照类似于实施例1的制备的程序且由对应的中间体制备。

[0883]

实施例编号	结构	HNMR 和 MS
323		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD): δ d 8.51 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 (ddd, J=2.0, 8.0, 12.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 3H), 7.29 - 7.23 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.20 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 1H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 513.2。

[0884]

实施例编号	结构	HNMR 和 MS
324		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.57 (s, 1H), 8.23 (s, 0.4H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 0.6H), 7.94-7.83 (m, 1H), 7.77-7.63 (m, 1.6H), 7.58 (s, 0.4H), 7.40-7.28 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 5.34 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 0.6H), 3.36-3.34 (m, 0.4H), 2.29-1.72 (m, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 451.1。
325		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.29 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (ddd, J = 12.3, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27 (dt, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.15 – 3.93 (m, 1H), 3.40 (qd, J = 13.1, 6.0 Hz, 2H), 2.53 – 2.23 (m, 3H), 2.04 – 1.80 (m, 1H) LC-MS: $[M+H]^+$ = 450.9。

[0885] 生物测定

[0886] 可以使用下述测定以及本领域已知的其他测定评价本发明化合物抑制NSD2的能力。

[0887] 基于LC-MS/MS的NSD2酶测定

[0888] 这种测定采用LC-MS/MS技术监测NSD2酶促反应的SAH产生。酶促反应在白色proxiplateplus 384孔微板(Perkin Elmer)中执行。反应混合物(10μL)由在反应缓冲液(20mM Tris-HCl,pH 8.0,0.01%Tween 20、10mM MgCl2、50mM NaCl、1mM DTT、1mM TCEP(pH 7.5))中的8nM NSD2[1-1365]、1□M SAM(USB,10601)和400nM核小体(自小鼠肝脏中纯化)组成。在室温下孵育90分钟后,添加3μL具有320nM d4-SAH的含有2.5%TFA的淬灭溶液以终止反应。

[0889] 对于抑制测定,将化合物溶液通过MosquitoTM(TTP LabTech)转移到孔中。抑制测定通过将各种浓度的抑制剂与5uL含有在反应缓冲液中的16nM NSD2[1-1365]和2uM SAM(USB,10601)的反应混合物预孵育进行。预孵育20分钟后,添加5uL含有在反应缓冲液中的800nM核小体(从小鼠肝脏中纯化)的溶液以引发反应。90分钟后,通过3μL具有320nM d4-SAH的含有2.5%TFA的淬灭溶液终止反应。

[0890] 酶促测定的SAH产生通过LC-MS/MS在与Prominenece UFLC(Shimazu)偶联的具有TurboIon Spray(Applied Biosystem)的API 4000三重四极杆质谱仪上监测。液相色谱法在Chromolith FastGradient HPLC柱(RP-18e,25-2mm,来自Merck)上以0.8ml/min的流速执行。将柱直接连接到以正离子模式操作的涡轮离子电喷雾。流动相A是0.1%FA和2%甲醇

的水溶液,并且流动相B是0.1%FA的ACN溶液。注入体积为3μl,并且自动进样器保持在4度。同时监测SAH和d4-SAH。数据通过Analyst软件获得并处理。

[0891] 为了定量形成的SAH,添加d4-SAH作为内标(IS)。将一系列不同浓度(1-500nM,在反应缓冲液中)的SAH(Sigma,A9384)溶液与上述淬灭溶液混合。然后在API 4000LC/MS/MS系统上进行LC-MS/MS,以检测SAH和d4-SAH两者。使用SAH峰面积/IS峰面积对SAH浓度的图来生成SAH的标准化因子。实际酶促反应的SAH产量由SAH的标准曲线得出。我们的系统检测SAH的下限为大约1-2nM,并且线性范围可达到500nM。

[0892] 在一个实施方案中,本发明的化合物具有NSD2 IC_{50}<0.01μM。在特定的实施方案中,本发明的化合物的NSD2 IC_{50}在0.001μM与0.01μM之间,如表2("+++")中所示例。在另一个实施方案中,本发明的化合物具有NSD2 IC_{50}<1μM。在特定的实施方案中,本发明的化合物的NSD2 IC_{50}在0.01μM与1μM之间,如表2("++")中所示例。在又另一个实施方案中,本发明的化合物具有NSD2 IC_{50}>1μM,如表2("+")中所示例。

[0893] KMS11-Par系中的H3K36me2细胞FRET测定

[0894] 使用荧光共振能量转移(FRET)测定来测试候选化合物降低多发性骨髓瘤细胞系KMS11(t(4;14)+)(Horizon Discovery Ltd.)中细胞H3K36me2水平的能力。将细胞维持在具有12.5%FBS和50U/ml青霉素-链霉素的RPMI1640培养基中。对于测定化合物处理,在补充有B-27和N2补充剂的Opti-MEM(Invitrogen 11058-021、17504-044、17502-048)中制备单细胞悬浮液。在细胞处理前一天,将5,000个KMS11细胞接种到PDL涂覆的TC板(PerkinElmer编号6007718)中,最终体积为30μL/孔。

[0895] 用所需浓度的测试化合物处理细胞48小时。粗组蛋白裂解液通过0.4M HCl提取,然后通过pH约12.5的0.5M磷酸氢二钠(Na2HPO4)中和。将组蛋白提取物与Eu标记的抗H3K36me2抗体(abcam ab编号ab9049)和d2标记的抗H3抗体(abcam编号ab1791)一起在室温下孵育1小时。将Eu标记的抗H3抗体(CISBIO编号64CUS000)用于上样对照(loading control)。通过Perkin Elmer Envison仪上的荧光信号测量H3K36me2或总H3的丰度。

[0896] CGTH-W-1系中的H3K36me2细胞ELISA测定

[0897] 使用基于ELISA(酶联免疫吸附测定)的测定来测试候选化合物降低携带NSD2 E1099K功能获得突变的甲状腺癌细胞系CGTH-W-1中细胞H3K36me2水平的能力。将CGTH-W-1(DSMZ)细胞维持在具有10%FBS和50U/ml青霉素-链霉素的RPMI1640培养基中。对于测定化合物处理,在补充有B-27和N2补充剂的opti-MEM(Invitrogen 11058-021、17504-044、17502-048)中制备单细胞悬浮液用于ELISA并且在维持培养基中制备单细胞悬浮液用于cellTiter Glo(CTG)活力测定。在细胞处理前一天,将500个CGTH-W-1细胞接种到384孔GreinerCellStarTC板(Greiher编号781086)中,最终体积为30μL/孔。

[0898] 用所需浓度的测试化合物处理细胞72小时。粗组蛋白裂解液通过0.4M HCl提取,然后通过pH约12.5的0.5M磷酸氢二钠(Na_2HPO_4)中和。作为上样对照,对于H3K36me2,将等量的组蛋白裂解液上样到Corning 384孔高结合板(Corning编号3577,黑色),并且对于总H3,将等量的组蛋白裂解液上样到Thermo 384孔高结合Nunc板(Thermo#460372,白色)。

[0899] 将组蛋白结合板洗涤,并且用5%BSA封闭。H3K36me2和总H3通过一抗(H3K36me2 Abcam,编号ab9049;总H3 Cell Signaling,编号4499L)检测,并进一步通过辣根过氧化物酶(HRP)缀合的二抗和ECL底物揭示。H3K36me2和总H3的丰度通过在读板器上的化学发光测

量。在平行接种的板上用CellTiter-Glo试剂(Promega编号G7573)监测细胞活力。

[0900] KMS11-Par系中的H3K36me2细胞ELISA测定

[0901] 使用基于ELISA(酶联免疫吸附测定)的测定来测试候选化合物降低多发性骨髓瘤细胞系KMS11(t(4;14)+)中细胞H3K36me2水平的能力。将KMS11(Horizon Discovery Ltd.)细胞维持在具有12.5%FBS和50U/ml青霉素-链霉素的RPMI1640培养基中。对于测定化合物处理,在补充有B-27和N2补充剂的Opti-MEM(Invitrogen11058-021、17504-044、17502-048)中制备单细胞悬浮液用于ELISA并且在维持培养基中制备单细胞悬浮液用于cellTiter Glo(CTG)活力测定。在细胞处理前一天,将1,250个KMS11细胞接种到384孔Greiner CellStar TC板(Greiner编号781086)中,最终体积为30μL/孔。

[0902] 用所需浓度的测试化合物处理细胞72小时。粗组蛋白裂解液通过0.4M HCl提取,然后通过pH约12.5的0.5M磷酸氢二钠(Na_2HPO_4)中和。对于H3K36m2,将等量的组蛋白裂解液上样到Corning384孔高结合板(Corning编号3577,黑色),并且对于总H3,将等量的组蛋白裂解液上样到Thermo384孔高结合Nunc板(Thermo#460372,白色)。

[0903] 将组蛋白结合板洗涤,并且用5%BSA封闭。H3K36me2和总H3通过一抗(H3K36me2 Abcam,编号ab9049;总H3 Cell Signaling,编号4499L)检测,并进一步通过辣根过氧化物酶(HRP)缀合的二抗和ECL底物揭示。H3K36me2和总H3的丰度通过在读板器上的化学发光测量。在平行接种的板上用CellTiter-Glo试剂(Promega编号G7573)监测细胞活力。

[0904] CGTH-W-1系中的H3K36me2细胞ELISA测定

[0905] 使用基于ELISA(酶联免疫吸附测定)的测定来测试候选化合物降低携带NSD2 E1099K功能获得突变的甲状腺癌细胞系CGTH-W-1中细胞H3K36me2水平的能力。将CGTH-W-1(DSMZ)细胞维持在具有10%FBS和50U/ml青霉素-链霉素的RPMI1640培养基中。对于测定化合物处理,在补充有B-27和N2补充剂的Opti-MEM(Invitrogen 11058-021、17504-044、17502-048)中制备单细胞悬浮液用于ELISA并且在维持培养基中制备单细胞悬浮液用于cellTiter Glo(CTG)活力测定。在细胞处理前一天,将500个CGTH-W-1细胞接种到384孔GreinerCellStarTC板(Greiner编号781086)中,最终体积为30μL/孔。

[0906] 用所需浓度的测试化合物处理细胞72小时。粗组蛋白裂解液通过0.4M HCl提取,然后通过pH约12.5的0.5M磷酸氢二钠(Na_2HPO_4)中和。作为上样对照,对于H3K36me2,将等量的组蛋白裂解液上样到Corning 384孔高结合板(Corning编号3577,黑色),并且对于总H3,将等量的组蛋白裂解液上样到Thermo 384孔高结合Nunc板(Thermo#460372,白色)。

[0907] 将组蛋白结合板洗涤,并且用5%BSA封闭。H3K36me2和总H3通过一抗(H3K36me2 Abcam,编号ab9049;总H3 Cell Signaling,编号4499L)检测,并进一步通过辣根过氧化物酶(HRP)缀合的二抗和ECL底物揭示。H3K36me2和总H3的丰度通过在读板器上的化学发光测量。在平行接种的板上用CellTiter-Glo试剂(Promega编号G7573)监测细胞活力。

[0908] 本发明化合物在不同测定形式和细胞系中的NSD2生物化学活性和H3K36me2细胞活性总结于表2中。

[0909] 表2

[0910]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
1	(R)-9-((5-(3-氨基哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	3.03	0.75	4.09	++
2	9-((5-((3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)-2-(2-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	11.07	n/a	n/a	++
3	(3S,4R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇	n/a	8.25	33.3	++
4	(R)-9-((5-(3-氨基哌啶-1-基)-2-(3-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	4.12	n/a	n/a	++
5	9-((5-((3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	6.46	1.77	n/a	++
6	(R)-9-((5-(3-氨基哌啶-1-基)-2-(2-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	10.0	n/a	n/a	++
7	(R)-4-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-	15.1	n/a	n/a	++

[0911]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	5-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-2-氯苯甲腈				
8	9-((5-((3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)-2-(3-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	5.26	n/a	n/a	++
9	4-(5-((2S,3R)-3-氨基-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)-4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)吡啶-2-基)-2-氟苯甲腈	9.90	n/a	n/a	++
10	9-((5-((3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)-2-(2-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	7.63	n/a	n/a	++
11	(R)-9-((5-(3-氨基哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	11.2	n/a	n/a	++
12	9-((5-((3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	12.2	n/a	n/a	++
13	4-(5-((3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)-4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)吡啶-2-基)-2-氟苯甲腈	20.7	n/a	n/a	++
14	9-((5-((3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)-2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	++
15	9-((5-(3-氨基-4-甲氧基哌啶-1-基)-2-(3-氟	18.7	n/a	n/a	++

[0912]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺				
16	(R)-9-((5-(5-氨基-3,3-二氟哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	++
17	9-((5-(3-氨基-4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(3-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	154	n/a	n/a	+
18	3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲腈	n/a	n/a	n/a	+
19	(R)-1-((5-(3-氨基哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-7-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	3.90	n/a	n/a	++
20	(R)-9-((5-(3-氨基-3-甲基哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	2.95	n/a	n/a	++
21	(R)-1-((5-(3-氨基哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	20.8	n/a	n/a	++
22	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(环丙氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	0.214	n/a	n/a	+++
23	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-	0.160	n/a	n/a	+++

[0913]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺				
24	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	0.451	n/a	n/a	+++
25	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(异丙氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	0.995	n/a	n/a	+++
26	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(5-氯-2-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	0.248	n/a	0.375	+++
27	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	0.501	n/a	n/a	+++
28	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氯-4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	+++
29	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	0.225	n/a	n/a	+++
30	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(环丁氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	0.569	0.659	2.03	+++
31	(R)-9-((5-(3-氨基-3-	n/a	n/a	n/a	+++

[0914]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	(环丙氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺				
32	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(环丁氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	0.270	0.196	0.728	+++
33	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(2-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	1.03	n/a	n/a	+++
34	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(异丙氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	1.03	n/a	n/a	+++
35	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(环丁氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	0.610	n/a	n/a	+++
36	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(环丁氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	0.416	n/a	n/a	++
37	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(异丙氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	0.614	n/a	1.40	++
38	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	0.721	n/a	n/a	++

[0915]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
39	(R)-9-((5-(3-氨基-3-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	2.56	n/a	n/a	++
40	(R)-9-((5-(3-氨基-3-((二氟甲氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	0.770	n/a	n/a	++
41	(R)-9-((5-(3-氨基-3-((二氟甲氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	1.09		2.31	++
42	(R)-9-((5-(3-氨基-3-((二氟甲氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	1.23	0.789	10.7	++
43	(R)-9-((5-(3-氨基-3-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	1.24	n/a	n/a	++
44	(R)-9-((5-(3-氨基-3-((二氟甲氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	1.62	n/a	n/a	++
45	(R)-9-((5-(3-氨基-3-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	0.705	n/a	n/a	++

[0916]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
46	(R)-1-((5-(3-氨基-3-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	0.315	n/a	n/a	+++
47	(S)-9-((5-(3-氨基-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	1.18	0.377	1.54	++
48	(S)-1-((5-(3-氨基-3-(噻唑-2-基甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	0.464	+++
49	(S)-1-((5-(3-氨基-3-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	12.7	+++
50	(S)-1-((5-(3-氨基-3-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	0.895	+++
51	(S)-1-((5-(3-氨基-3-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	1.53	+++
52	(S)-9-((5-(3-氨基-3-(噁唑-2-基甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-	1.20	0.541	1.32	+++

[0917]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	9H-嘌呤-6-胺				
53	(S)-9-((5-(3-氨基-3-(噻唑-2-基甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	0.327	n/a	n/a	+++
54	(S)-9-((5-(3-氨基-3-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	0.450	n/a	0.780	+++
55	(S)-9-((5-(3-氨基-3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	0.910	+++
56	(S)-9-((5-(3-氨基-3-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.273	0.234	+++
57	(S)-1-((5-(3-氨基-3-(噻唑-2-基甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	0.610	+++
58	(S)-2-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸	2.64	n/a	n/a	+++
59	(S)-2-(3-氨基-1-(4-((4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-	33.3	n/a	n/a	+++

[0918]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	基)-N,N-二甲基乙酰胺				
60	9-((5-(3-氨基-3-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	++
61	(S)-9-((5-(3-氨基-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	1.42	0.643	n/a	++
62	(S)-2-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酰胺	n/a	n/a	n/a	++
63	(S)-1-((5-(3-氨基-3-(噁唑-2-基甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	7.91	++
64	N-(4-(5-(3-氨基-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)-3-溴丙酰胺	n/a	n/a	7.00	++
65	9-((5-((S)-3-氨基-3-((R)-1-(吡啶-2-基)乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	1.13	++
66	2-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-N-甲基乙酰胺	118	n/a	n/a	++

[0919]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
67	2-(3-氨基-1-(4-((4-氨基-7-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-N-甲基乙酰胺	4.25	n/a	n/a	++
68	2-(3-氨基-1-(4-((4-氨基-7-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-N,N-二甲基乙酰胺	n/a	n/a	n/a	++
69	9-((5-(3-氨基-3-((6-氟吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	1.15	++
70	(S)-2-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-N,N-二甲基乙酰胺	9.44	n/a	n/a	++
71	(S)-9-((5-(3-氨基-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	0.849	n/a	n/a	++
72	2-(3-氨基-1-(4-((4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-N-甲基乙酰胺	250	n/a	n/a	++
73	(S)-2-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯	n/a	n/a	n/a	++

[0920]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
74	(S)-9-((5-(3-氨基-3-(吡嗪-2-基甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	4.22	++
75	N-(4-(5-(3-氨基-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)吡啶-2-基)苄基)-2-氟乙酰胺	n/a	n/a	n/a	++
76	N-(4-(5-(3-氨基-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)吡啶-2-基)苯基)丙烯酰胺	n/a	n/a	2.12	++
77	2-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙腈	n/a	n/a	n/a	+
78	(R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-氟苯基)吡啶-3-基)-N-甲基哌啶-3-甲酰胺	n/a	0.012	0.078	+++
79	(R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-甲酸甲酯	0.473	n/a	n/a	+++
80	(R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基哌啶-3-甲酰胺	4.95	n/a	n/a	+++
81	(R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)	0.115	n/a	n/a	+++

[0921]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	甲基)-6-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-甲酸异丙酯				
82	(R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-3-甲酰胺	n/a	n/a	n/a	++
83	(R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-甲酸叔丁酯	0.956	n/a	n/a	++
84	(R)-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)(吡咯烷-1-基)甲酮	n/a	n/a	n/a	++
85	3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-N-(四氢呋喃-3-基)哌啶-3-甲酰胺	n/a	2.08	6.49	++
86	(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)(哌啶-1-基)甲酮	n/a	8.69	33.3	++
87	(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)(2-甲基哌啶-1-基)甲酮	n/a	1.60	6.42	++
88	(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲	n/a	n/a	n/a	++

[0922]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)(2-甲基吡咯烷-1-基)甲酮				
89	1-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,3-二甲基丁-1-酮	n/a	0.245	0.684	++
90	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙-1-醇	n/a	0.239	0.432	+++
91	9-((5-((R)-3-氨基-3-((S)-氟(吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.121	0.890	+++
92	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙-1-醇	n/a	2.11	4.89	+++
93	9-((5-((R)-3-氨基-3-((S)-1-甲氧基乙基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	1.39	3.21	3.97	++
94	9-((5-((R)-3-氨基-3-((R)-1-甲氧基乙基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	3.04	1.09	1.20	++

[0923]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
95	9-((5-((R)-3-氨基-3-((S)-1-甲氧基乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	1.82	1.65	3.03	++
96	(E)-1-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙-1-酮 O-甲基肟	2.40	n/a	n/a	++
97	9-((5-((R)-3-氨基-3-((R)-1-甲氧基乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	1.50	1.16	1.24	++
98	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2-甲基丙-1-醇	n/a	1.50	6.26	++
99	9-((5-(3-氨基-3-((R)-1-乙氧基乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	21.0	++
100	(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)(环戊基)甲酮	n/a	n/a	n/a	+++
101	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2-甲基丁-1-酮	n/a	0.040	0.034	+++
102	(R)-1-((R)-3-氨基-1-	n/a	0.060	0.252	++

[0924]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2-甲基丁-1-酮				
103	1-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2-环丙基丙-1-酮	n/a	0.138	0.379	++
104	(R)-1-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2-甲基丙-1-酮	n/a	0.026	0.060	++
105	(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)(环丁基)甲酮	n/a	0.067	0.140	++
106	(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)(3-甲氧基环戊基)甲酮	n/a	0.501	1.43	++
107	(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)(1-甲基环丙基)甲酮	n/a	0.446	3.02	++
108	(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮	n/a	0.772	1.96	++
109	(R)-1-(3-氨基-1-(4-	n/a	2.092	2.729	++

[0925]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二甲基丙-1-酮				
110	(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲酮	n/a	1.359	6.340	++
111	(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)(四氢呋喃-3-基)甲酮	n/a	n/a	n/a	+
112	(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲酮	n/a	n/a	n/a	+
113	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇；或 (S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.145	0.753	++
114		n/a	0.443	1.94	++
115	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-(二氟甲基)-2-甲基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-	n/a	0.088	0.927	+++

[0926]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	基)-2,2-二氟乙-1-醇				
116	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.168	1.35	+++
117	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4,5-二氟-2-甲基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.067	1.32	+++
118	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)-5-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	n/a	n/a	+++
119	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.228	1.49	+++
120	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-(二氟甲基)-2,5-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	n/a	n/a	+++
121	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.683	2.61	+++
122	(R)-1-((R)-3-氨基-1-	n/a	0.496	1.83	+++

[0927]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-氯-4-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇				
123	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(6-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	1.49	7.85	+++
124	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-氯-3-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.159	0.848	+++
125	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.775	3.95	+++
126	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,4-二甲基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.469	1.11	+++
127	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.262	0.901	+++
128	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-(二氟甲氧基)-2,5-二氟	n/a	0.060	0.693	+++

[0928]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇				
129	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-(二氟甲基)-5-氟-2-甲基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	n/a	n/a	+++
130	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-环己基吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.321	3.52	+++
131	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.142	0.887	+++
132	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-(二氟甲基)-2-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.264	1.23	+++
133	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-氯-2-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.177	1.61	++
134	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-(二氟甲基)-2,5-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.601	0.830	++

[0929]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
135	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-5-氟-6-(2-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	n/a	n/a	++
136	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(1,6-二甲基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	n/a	8.80	++
137	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-(二氟甲基)-2-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	n/a	n/a	++
138	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-(二氟甲氧基)-2-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.132	1.57	++
139	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-氯-4-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.669	2.84	++
140	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-(二氟甲基)-2-甲基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	n/a	n/a	++
141	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡	n/a	1.15	7.70	++

[0930]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇				
142	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,4-二氟苯基)-5-氟吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	n/a	n/a	++
143	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(6-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	n/a	n/a	++
144	4-(5-((R)-3-氨基-3-((S)-2,2-二氟-1-羟乙基)哌啶-1-基)-4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氟苯酚	n/a	2.58	10.4	++
145	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-环己基吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.990	8.11	++
146	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.723	5.04	++
147	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.044	2.49	++

[0931]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
148	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-氯-2-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.671	2.16	++
149	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)-5-氟吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	n/a	n/a	++
150	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-(二氟甲氧基)-2,5-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.307	1.67	++
151	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.8415	4.19	++
152	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-氯-3-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.0687	1.77	++
153	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-(二氟甲氧基)-2-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.217	5.08	++
154	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3-(二	n/a	2.93	9.11	++

[0932]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	氟甲基)-2,5-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇				
155	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-5'-氟-[2,2'-联吡啶]-5-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	1.17	16.4	++
156	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,4,5-三氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇；或	n/a	0.041	0.574	+++
157	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,4,5-三氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.385	1.31	+++
158	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇；或	n/a	0.100	0.802	+++
159	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.140	1.13	+++
160	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇；或	n/a	0.035	0.434	+++
		n/a	0.073	0.502	+++

[0933]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
161	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇				
162	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇；或 (S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.086	0.440	+++
163		n/a	0.204	1.85	+++
164	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇；或 (S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.130	1.06	+++
165		n/a	0.218	1.08	+++
166	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇；或 (R)-1-((R)-3-氨基-1-	n/a	0.432	8.51	+++
167		n/a	0.559	6.12	++

[0934]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇				
168	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇；或 (R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.997	4.78	++
169		n/a	0.426	2.99	++
170	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇；或 (S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.161	1.47	++
171		n/a	0.886	5.52	++
172	(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,3,4-三氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	1.20	8.93	++

[0935]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
173	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇；或(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	1.04	12.8	++
174		n/a	1.16	10.6	++
175	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6'-氯-5'-氟-[2,2'-联吡啶]-5-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇；或(R)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6'-氯-5'-氟-[2,2'-联吡啶]-5-基)哌啶-3-基)-2,2-二氟乙-1-醇	n/a	0.534	11.3	++
176		n/a	0.953	8.97	++
177	9-((5-(3-氨基-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	0.407	+++
178	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.230	n/a	+++
179	9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	1.42	n/a	++

[0936]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
180	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-5'-氯-6'-氟-[2,3'-联吡啶]-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	1.459	5.49	++
181	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(2-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	1.56	1.98	++
182	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-环丙基吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.0975	0.142	+++
183	9-((5-((R)-3-氨基-3-(6-((S)-1-氟乙基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.159	0.455	++
184	9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.592	n/a	++
185	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	++
186	9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.967	n/a	++
187	(R)-9-((5-(3-氨基-3-	n/a	0.383	0.815	++

[0937]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺				
188	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯-5-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	1.01	1.91	+++
189	9-((5-(3-氨基-3-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	++
190	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.258	0.687	+++
191	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-6'-氯-5'-氟-[2,2'-联吡啶]-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	1.38	4.56	++
192	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯-3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.731	2.18	++
193	9-((5-(3-氨基-3-(5-氟-6-(氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.876	1.85	++
194	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-6'-氯-5'-甲氧	n/a	0.805	3.28	++

[0938]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	基-[2,2'-联吡啶]-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺				
195	6-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)吡啶甲酰胺	n/a	4.92	n/a	++
196	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-5'-氟-[2,2'-联吡啶]-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.637	2.69	++
197	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	++
198	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.0177	0.041	+++
199	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(3-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	0.846	+++
200	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.18	0.33	+++
201	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.123	0.286	+++

[0939]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
202	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-乙基吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	0.264	+++
203	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	0.389	+++
204	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-环丙基吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	++
205	9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	0.632	+++
206	(R)-2-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-6-氟吡啶-4-醇	n/a	0.117	1.16	+++
207	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	++
208	6-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)吡啶甲腈	n/a	2.78	n/a	++
209	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(5-(二氟甲氧基)吡啶	n/a	0.324	n/a	+++

[0940]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺				
210	9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	++
211	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.387	n/a	+++
212	9-((5-((R)-3-氨基-3-(6-((R)-1-氟乙基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.132	0.289	++
213	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.258	0.387	+++
214	6-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2-氟吡啶-3-醇	n/a	0.444	2.426	++
215	1-(6-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2-氟吡啶-3-基)乙-1-醇	n/a	n/a	n/a	++
216	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯-5-氟吡啶-2-基)	n/a	1.88	2.57	++

[0941]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺				
217	(R)-6-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)吡啶-2-醇	n/a	2.241	n/a	+++
218	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.1011	n/a	++
219	(R)-2-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-6-氯吡啶-4-醇	n/a	0.407	3.45	+++
220	9-((5-(3-氨基-3-(6-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	++
221	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯-5-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.269	1.29	+++
222	9-((5-(3-氨基-3-(6-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	++
223	9-((5-(3-氨基-3-(6-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(吡唑并[1,5-a]	n/a	n/a	n/a	++

[0942]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	吡啶-6-基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺				
224	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-6'-氟-5'-甲氧基-[2,2'-联吡啶]-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.348	1.71	+++
225	9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	1.96	n/a	++
226	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-(氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.0668	0.169	+++
227	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.133	0.302	++
228	9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.611	n/a	++
229	9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-6'-甲基-[2,3'-联吡啶]-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	1.97	7.49	++
230	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯-3-甲氧基吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-	n/a	1.65	9.98	++

[0943]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺				
231	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-5'-氟-6'-甲氧基-[2,3'-联吡啶]-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	2.15	7.44	++
232	(R)-2-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-6-甲基吡啶 1-氧化物	n/a	1.47	7.65	++
233	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.341	1.1	+++
234	1-(6-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2-氯吡啶-3-基)乙-1-醇	n/a	1.62	5.99	++
235	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.705	0.97	+++
236	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	1.39	6.30	++

[0944]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
237	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.825	2.02	++
238	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.588	1.341	+++
239	(R)-2-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-6-氟吡啶-3-醇	n/a	0.353	1.54	+++
240	9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-5',6'-二氟-[2,3'-联吡啶]-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.821	5.93	++
241	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	1.19	4.08	++
242	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	2.714	8.19	++
243	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-4'-氟-5'-甲氧基-[2,2'-联吡啶]-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.541	2.44	+++

[0945]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
244	5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-5'-氟-[2,3'-联吡啶]-6'-醇	n/a	12.5	33.3	++
245	(S)-9-((5-(3-氨基-3-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	2.15	++
246	(S)-9-((5-(3-氨基-3-(2-氯吡啶-4-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	16.7	++
247	(S)-9-((5-(3-氨基-3-(2-甲基吡啶-4-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	33.3	++
248	(S)-9-((5-(3-氨基-3-(3-氟吡啶-4-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	2.88	++
249	9-((5-(3-氨基-3-(6-氯哒嗪-3-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	+++
250	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-乙基吡嗪-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	++
251	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(2-乙基嘧啶-4-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲	n/a	0.440	1.52	++

[0946]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	基)-9H-嘌呤-6-胺				
252	(R)-1-((5-(3-氨基-3-(6-乙基吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-环丙基吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	7.25	++
253	9-((5-(3-氨基-3-(哒嗪-3-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.357	n/a	++
254	9-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡嗪-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	1.54	++
255	9-((5-(3-氨基-3-(嘧啶-4-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.232	n/a	++
256	(R)-1-((5-(3-氨基-3-(6-乙基吡嗪-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	n/a	++
257	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(2-甲基嘧啶-4-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.435	1.20	++
258	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.434	n/a	++
259	9-((5-(3-氨基-3-(吡嗪-2-基)哌啶-1-基)-	n/a	n/a	3.54	++

[0947]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺				
260	(R)-1-((5-(3-氨基-3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	1.52	++
261	(R)-1-((5-(3-氨基-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	0.235	+++
262	1-((5-(3-氨基-3-(6-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	1.33	++
263	1-((5-(3-氨基-3-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-环丙基吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	4.17	++
264	(R)-1-((5-(3-氨基-3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-环丙基吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	9.63	++
265	1-((5-(3-氨基-3-(6-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	n/a	+
266	1-((5-(3-氨基-3-(吡	n/a	n/a	0.436	+++

[0948]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	啶-2-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺				
267	1-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-环丁基吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	1.91	++
268	1-((5-(3-氨基-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)-2-环丁基吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	n/a	++
269	(S)-9-((5-(3-氨基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	5.68	+++
270	1-((5-(3-氨基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	15.3	++
271	9-((5-(3-氨基-3-(吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	33.3	+
272	(S)-3-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)吡啶-2(1H)-酮	n/a	1.746	10.5	+++
273	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-	n/a	n/a	n/a	+++

[0949]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺				
274	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(1-异丙基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	5.54	+++
275	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	+++
276	(R)-1-((5-(3-氨基-3-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)-2-环丙基吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	n/a	++
277	1-((5-(3-氨基-3-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	2.20	++
278	9-((5-(3-氨基-3-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	0.475	+++
279	(R)-1-((5-(3-氨基-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺	n/a	n/a	n/a	+++
280	1-((5-(3-氨基-3-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯	n/a	n/a	1.49	+++

[0950]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	基)吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺				
281	9-((5-(3-氨基-3-(2-氯噻唑-4-基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.826	n/a	++
282	9-((5-(3-氨基-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	1.53	n/a	++
283	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.11	1.02	+++
284	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.1108	0.254	+++
285	(R)-2-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2-氟乙-1-醇	n/a	0.0437	0.885	+++
286	(R)-2-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(2,4,5-三氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2-氟乙-1-醇	n/a	0.0059	0.655	+++
287	9-((5-(3-氨基-3-(1,2-二氟乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-	n/a	n/a	n/a	++

[0951]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	嘌呤-6-胺				
288	9-((5-((R)-3-氨基-3-((2R,6S)-6-甲基-1,4-二噁烷-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	2.39	5.72	++
289	9-((5-((R)-3-氨基-3-((R)-1,4-二噁烷-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.492	2.67	+++
290	9-((5-((R)-3-氨基-3-((R)-1,4-二噁烷-2-基)哌啶-1-基)-2-(2,4,5-三氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.421	0.954	++
291	9-((5-((R)-3-氨基-3-((R)-1,4-二噁烷-2-基)哌啶-1-基)-2-(2-(二氟甲基)-4,5-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.812	1.69	++
292	(R)-7-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮	n/a	n/a	n/a	++
293	(S)-9-((5-(3-氨基-3-(1,1-二氟丙-1-烯-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	1.3	3.21	++
294	9-((5-(3-氨基-3-(2,2-二氟乙烯基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)	n/a	n/a	9.44	++

[0952]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺				
295	9-((5-(3-氨基-3-(1-氟乙基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	2.332	n/a	1.86	++
296	(R)-9-((5-(3-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-氨基哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	0.336	n/a	1.41	++
297	9-((5-(3-氨基-3-((甲硫基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	2.354	n/a	n/a	++
298	9-((5-(3-氨基-3-((甲基磺酰基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	+
299	(S)-1-((R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇	n/a	1.155	9.83	++
300	9-((5-(3-氨基-3-(1,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	++
301	3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-醇	n/a	n/a	n/a	++
302	(3R,4R)-3-氨基-1-(4-	n/a	n/a	0.563	++

[0953]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-3-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-4-醇				
303	(S)-9-((5-(3-氨基-3-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	5.37	n/a	n/a	++
304	(S)-9-((5-(3-氨基-3-乙炔基哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	0.101	0.592	++
305	(R)-9-((5-(3-氨基-3-(二氟甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	3.40	4.80	++
306	9-((5-((3R,5R)-3-氨基-5-(氟甲基)哌啶-1-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	6.46	n/a	++
307	9-((5-((3S,5S)-3-氨基-3-(2,2-二氟乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	+
308	9-((5-(3-氨基-5-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	27.5	++
309	9-((5-((3R,5S)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-	n/a	n/a	n/a	++

[0954]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺				
310	9-((5-((2S,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	+
311	9-((5-((2S,3R)-3-氨基-2-((二氟甲氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	++
312	((2S,3R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-2-基)甲醇	n/a	n/a	n/a	++
313	9-((5-((2S,3R)-3-氨基-2-((2,2-二氟乙氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	++
314	2-((2R,3R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-2-基)乙-1-醇	n/a	n/a	n/a	++
315	(2S,3R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-N-甲基哌啶-2-甲酰胺	n/a	n/a	n/a	+
316	(R)-1-((2S,3R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇	n/a	n/a	n/a	+

[0955]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
317	(2S,3R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基哌啶-2-甲酰胺	n/a	n/a	n/a	+
318	(2S,3R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-2-甲酰胺	n/a	n/a	n/a	+
319	(2S,3R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-2-甲酰胺	n/a	n/a	n/a	+
320	2-((2R,3R)-3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-2-基)乙酰胺	n/a	n/a	n/a	+
321	9-((2-(3,4-二氟苯基)-5-(4-氧杂-1,8-二氮杂螺[5.5]十一烷-8-基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	+
322	(S)-3-(3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)-N,N-二甲基丙酰胺	n/a	n/a	> 33.70	++
323	9-((5-((2R,3R)-3-氨基-2-苯基哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)吡啶-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺	n/a	n/a	n/a	+
324	3-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲	n/a	n/a	n/a	+

[0956]

实施例编号		KMS11-Par 中的 H3K36me2 FRET (μM)	CGTH-W-1 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	KMS11-Par 中的 H3K36me2 ELISA (μM)	NSD2 IC_{50} (μM)
	基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-2-酮				
325	(R)-5-氨基-1-(4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-(3,4-二氟苯基)吡啶-3-基)哌啶-2-酮	n/a	n/a	n/a	+

[0957] 应理解,本文所述的实施例和实施方案仅是出于举例说明的目的,并且根据本文所述的实施例和实施方案的各种修改或变化将被本领域技术人员提出并且均包括在本申请的精神和权限以及所附权利要求书的范围之内。本文引用的所有公布、专利和专利申请出于所有目的据此以引用的方式整体并入。